Overview of recent advances in pulp/dentine complex tissue engineering

Parisa Noohi[1], Mohammad Jafar Abdekhodaie[2,*], Mohammad Hossein Nekoofar[3,*], Paul Dummer[4]

1- Department of Chemical and Petroleum Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran
2- Professor, Department of Chemical and Petroleum Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran; Environmental and Applied Science Management, Yeates School of Graduate Studies, Toronto Metropolitan University, Toronto, Canada
3- Associate Professor, Department of Endodontics, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Department of Endodontic, Bahçeşehir University School of Dentistry, Istanbul, Turkey
4- School of Dentistry, College of Biomedical and Life Sciences, Cardiff University, Cardiff, UK

Article Info

Article type:
Review Article

Article History:
Received: 11 Jul 2023
Accepted: 19 Nov 2023
Published: 26 Nov 2023

Corresponding Author:
Mohammad Jafar Abdekhodaie
Mohammad Hossein Nekoofar

Department of Chemical and Petroleum Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran
Department of Endodontics, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Email: abdmj@sharif.edu
nekoofar@yahoo.com)

Abstract

Background and Aims: Pulp necrosis in immature teeth disrupts root development and makes the teeth susceptible to fracture. Regenerative endodontics is a relatively new modality of treatment where the necrotic pulp is replaced with newly formed healthy tissue which has normal functionality. Many clinical reports have demonstrated the potential of this strategy to induce root maturation and apical closure. However, clinical outcomes are patient-dependent and unpredictable. Developing predictable protocols can be achieved through the interplay of three basic elements of tissue engineering, namely, scaffolds, stem cells, and signaling molecules. Furthermore, the clinical success of this treatment is influenced by both the method of preparing the inner space of the root and the type of biomaterial utilized in the coronal part. In this review, we discuss recent advances in tissue engineering-based strategies for regeneration of the pulp/dentine complex along with their advantages and limitations.

Keywords: Regenerative endodontics, Tissue engineering, Pulp/dentin complex, Stem cell, Signaling molecule, Scaffold

Journal of Dental Medicine-Tehran University of Medical Sciences 2023;36:15

Cite this article as: Noohi P, Abdekhodaie MJ, Nekoofar MH, Dummer P. Overview of recent advances in pulp/dentine complex tissue engineering. J Dent Med-TUMS. 2023;36:15.

Copyright © 2023 Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

مروری بر پیشرفت‌های اخیر در مهندسی بافت کمپلکس پالپ/عاج

پریسا نوحی[۱]، محمد جعفر عبدخدائی[۲،*]، محمد حسین نکوفر[۳،*]، پاول دامر[۴]

۱- دانشکده مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران
۲- استاد دانشکده مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران؛ مدیریت زیست محیطی و علوم کاربردی، دانشکده تحصیلات تکمیلی ییتس، دانشگاه متروپولیتن تورنتو، تورنتو، کانادا
۳- دانشیار گروه آموزشی اندودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران؛ گروه آموزشی مهندسی بافت و علوم کاربردی سلولی، دانشکده فناوری‌های پیشرفته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران؛ گروه آموزشی اندودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه باهچه شهیر، استانبول، ترکیه
۴- دانشکده دندانپزشکی، کالج علوم زیست پزشکی و سلامت، دانشگاه کاردیف، کاردیف، انگلستان

چکیده

زمینه و هدف: نکروز پالپ در دندان‌های نابالغ رشد ریشه را مختل و دندان‌ها را مستعد شکستگی می‌کند. اندودنتیکس بازساختی روش درمانی جدیدی را ارائه می‌دهد که به موجب آن پالپ از دست رفته می‌تواند با بافتی تازه تشکیل شده با عملکرد شبیه بافت اولیه طبیعی جایگزین شود. بسیاری از مطالعات بالینی پتانسیل این استراتژی را در تکامل ریشه و بسته شدن آپیکال نشان داده‌اند. با این حال، نتایج بالینی وابسته به متغیرهای متعدد و غیر قابل پیش بینی هستند. توسعه پروتکل‌های قابل پیش بینی از طریق تعامل سه عنصر اساسی مهندسی بافت، یعنی داربست، سلول‌های بنیادی و مولکول‌های سیگنال دهی به دست می‌آید. به علاوه نحوه آماده سازی فضای درونی ریشه و نوع زیست ماده استفاده شده در بخش تاجی، به موفقیت بالینی این روش درمانی کمک می‌کنند. در پژوهش پیش رو، پیشرفت‌های اخیر در رویکردهای مبتنی بر مهندسی بافت برای بازساخت کمپلکس پالپ/عاج همراه با مزایا و محدودیت‌های آن‌ها مورد بحث قرار می‌گیرد.

کلید واژه‌ها: اندودنتیکس بازساختی، مهندسی بافت، کمپلکس پالپ/عاج، سلول بنیادی، مولکول سیگنال دهی، داربست

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران
دوره ۳۶ مقاله ۱۵، ۱۴۰۲

اطلاعات مقاله

نوع مقاله:
مقاله مروری

دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۲۰
پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۲۸
انتشار: ۱۴۰۲/۰۹/۰۵

نویسنده مسؤول:
محمد جعفر عبدخدائی
محمد حسین نکوفر

دانشکده مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران
گروه آموزشی اندودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

(Email: abdmj@sharif.edu
nekoofar@yahoo.com)

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

مقدمه

التهاب و عفونت پالپ دندان از طریق ضایعات پوسیدگی و آسیب‌های تراماتیک دندانی در صورت عدم درمان ممکن است منجر به نکروز پالپ شود. در یک دندان نابالغ با نکروز پالپ، رشد ریشه مختل می‌شود و ریشه با طول کوتاه، دیواره‌های نازک و انتهای باز، مستعد شکستگی باقی می‌ماند (۱،۲). اندودنتیکس بازساختی یک روش درمانی نسبتاً جدید برای دندان‌های نابالغ با نکروز پالپ است که طی آن بافت سالم تشکیل شده به روش بازساخت، جایگزین بافت مرده در داخل کانال ریشه می‌شود. هدف اصلی اندودنتیکس بازساختی حذف عفونت داخل ریشه‌ای و رفع پریودنتیت آپیکال و به دنبال آن توسعه ریشه به صورت عمودی و جانبی برای بهبود مقاومت دیواره‌های آن در برابر شکستگی است (۳،۴). مراحل رایج این روش در فرایند بالینی شامل ضد عفونی کردن کانال ریشه، ایجاد خونریزی از بافت آپیکال پاپیلا به داخل کانال ریشه، تشکیل لخته خون داخل کانال تا سطح اتصال سمان و مینا و مهر و موم کردن تاج از طریق قرار دادن یک ماده زیست فعال بر روی لخته خون و پر کردن تاج دندان برای جلوگیری از عفونت مجدد است (۱،۵).

مهم‌ترین اصل در موفقیت بازسازی پالپ دندان ضد عفونی کامل سیستم کانال ریشه است. در پژوهش‌های پیشین نشان داده شده است که وجود باکتری‌های باقی مانده اصلی‌ترین دلیل شکست بالینی درمان ریشه است (۸-۶). در حال حاضر، پروتکل استاندارد ضد عفونی دندان‌های نابالغ که در شرایط بالینی برای کنترل عفونت استفاده می‌شود، شامل شستشو با هیپوکلریت سدیم همراه با استفاده از داروهای داخل کانالی است. داروهای داخل کانالی انواع مختلفی دارند که رایج‌ترین آن‌ها کلسیم هیدروکساید و مخلوط خمیر مانندی از آنتی بیوتیک‌ها است (۹). مطالعات گزارش داده‌اند که Enterococcus faecalis و Candida albicans که شایع‌ترین میکروارگانیسم‌های موجود در دندان‌های با درمان ناموفق ریشه هستند (۱۰،۱۱)، در برابر اثر ضد میکروبی کلسیم هیدروکساید مقاومت نشان داده‌اند (۱۲،۱۳). بدین ترتیب، خمیر آنتی بیوتیک سه گانه (TAP) که ترکیبی برابر از مترونیدازول، سیپروفلوکساسین و مینوسیکلین است به عنوان داروی داخل کانال مورد استفاده قرار گرفت (۱۶-۷،۱۴). اگرچه مطالعات بالینی و غیر بالینی اثر ضد باکتریایی TAP را در از بین بردن عفونت باکتریایی در سیستم کانال ریشه نشان داده‌اند (۱۴،۱۷) اما استفاده از چنین ترکیبی باعث ایجاد تغییر رنگ قابل مشاهده دندان به دلیل حضور مینوسیکلین می‌شود (۲۱-۱۸). بنابراین، پیشنهاد شده است که از ترکیب اصلاح شده TAP با جایگزینی مینوسیکلین با سایر آنتی بیوتیک‌ها (۲۲-۲۰) و یا خمیر دوگانه آنتی‌بیوتیک (DAP) حاوی مترونیدازول و سیپروفلوکساسین استفاده شود (۲۱،۲۳). در پژوهش‌های برون تنی انجام شده اثر بازدارندگی مشابه DAP با TAP گزارش شده است (۲۴،۲۵).

پس از ضد عفونی سیستم کانال ریشه، لخته خون حاصل شده در اثر القای خونریزی یک ماتریس سه بعدی حاوی فاکتورهای رشد مختلف ایجاد می‌کند و سلول‌های بنیادی مزانشیمی را به داخل کانال ریشه می‌آورد (۲۶). اگرچه بسیاری از گزارش‌های بالینی نشان داده‌اند که استفاده از این روش منجر به ضخیم شدن دیواره عاجی، رشد طولی ریشه و بسته شدن آپیکال می‌شود (۲۷،۲۸)، اما نتایج این روش بازساخت غیر قابل پیش بینی و در میان بیماران متفاوت است (۱۹،۲۹). همچنین، بافت شناسی بافت‌های داخل کانالی بازساخت شده در دندان‌های حیوان و انسان، بازساخت بافت همبند شبه رباط پیرادندانی و بافت سخت شبه سمان یا استخوان را به جای پالپ و عاج نشان داده است (۷،۳۰،۳۱).

مهندسی بافت یک رویکرد امیدوار کننده برای غلبه بر محدودیت‌های روش‌های مورد استفاده در بالین است. تلاش برای مهندسی بافت پالپ دندان در ابتدا در اواخر دهه ۱۹۹۰ صورت گرفت، زمانی که برای اولین بار امکان مهندسی برون تنی بافت شبه پالپ با استفاده از داربستی مبتنی بر پلی (گلیکولیک اسید) (PGA) بررسی شد (۳۲،۳۳). در ادامه، شناسایی و جداسازی سلول‌های بنیادی پالپ دندان (DPSCs) سبب پیشرفت‌های عمده‌ای در مهندسی بافت پالپ/عاج به روشی که از نظر بالینی امکان‌پذیر باشد گردید (۳۴). از دیدگاه بالینی، مهندسی بافت پالپ دندان را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: ۱- بازساخت جزئی پالپ دندان که در آن بافت موجود قابل بازیابی است و می‌تواند بازساخت بافت را هدایت کند و ۲- بازساخت دوباره بافت پالپ دندان در صورت نکروز کامل پالپ (۳۵). در عمل، بازساخت کامل پالپ دندان بسیار چالش برانگیز است و بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی از بستر مهندسی بافت برای مواجهه با این چالش استفاده کرده‌اند.

استفاده از رویکردهای مبتنی بر مهندسی بافت با فراهم آوردن کنترل بهتر بر سلول‌ها و بافت‌های درگیر می‌تواند بر محدودیت‌های روش‌های کنونی بالینی غلبه کند. بر این اساس، تعامل سه عنصر

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

کلاسیک مهندسی بافت، یعنی داربست، سلول و مولکول‌های سیگنال دهی، به طور گسترده‌ای برای پر کردن موقت کانال‌های ریشه و القای بازساخت پالپ/عاج مورد استفاده قرار گرفته است. در این راستا، سلول‌های برون زا (Exogenous) به همراه داربست با/بدون مولکول‌های سیگنال‌دهی در داخل کانال ریشه قرار داده شده‌اند و نتایج بازساخت مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، مشکلات مرتبط با پیوند سلول، عملی بودن رویکردهای مبتنی بر سلول در بالین را مورد تردید قرار می‌دهد. از نقطه نظر درمانی، دسترسی محدود به سلول‌های اتولوگ، نیاز به پیروی از دستورالعمل‌های دقیق برای جداسازی، گسترش، مدیریت و پیوند سلول‌ها، آلودگی احتمالی و همچنین ماهیت زمان‌بر و پرهزینه این روش‌ها، رویکردهای مبتنی بر سلول در شرایط بالینی را نامطلوب می‌کند (۳۸-۳۶). در سال‌های اخیر، رویکرد لانه گزینی سلول (Cell homing) به عنوان جایگزین امیدوار کننده‌ای برای درمان‌های مبتنی بر سلول مورد توجه قرار گرفته است. در این رویکرد، از طریق اثر کموتاکتیک مولکول‌های سیگنال‌دهی، سلول‌های درون زای (Endogenous) میزبان تشویق می‌شوند تا در یک داربست طراحی شده در داخل کانال ریشه مهاجرت کنند (۴۲-۳۸). در رویکرد لانه گزینی سلول، مولکول‌های سیگنال دهی نقش کلیدی ایفا می‌کنند، زیرا علاوه بر کموتاکسی برای بسیج سلول‌های بنیادی میزبان قادر به هدایت تمایز آن‌ها در داخل کانال ریشه به سمت تشکیل بافت شبه پالپ نیز هستند.

پژوهش پیش رو مروری بر پیشرفت‌های اخیر در بازساخت بافت پالپ/عاج از طریق رویکردهای مبتنی بر مهندسی بافت با تمرکز بر داربست‌ها ارائه می‌دهد. از آنجایی که هدف اصلی این بررسی، برجسته کردن تکنیک‌های مهندسی برای بازساخت بافت پالپ/عاج است، مطالعات بالینی در این بررسی در نظر گرفته نمی‌شوند.

روش بررسی

جستجوی الکترونیکی پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Europe PMC، Scopus و Google Scholar انجام شد. کلمات کلیدی مناسب، از جمله «مهندسی بافت کمپلکس پالپ/عاج»، «بازساخت پالپ دندان»، «داربست برای بازساخت کمپلکس پالپ/عاج» و عبارات مشابه تعریف شده در مقالات مرتبط برای استخراج مقالات در زمینه بازساخت بافت پالپ/عاج از طریق رویکردهای مهندسی بافت استفاده شد. همچنین، برای یافتن سایر مقالات مرتبط، استخراج مرجع از منابع مقالات شناسایی شده نیز انجام شد.

سلول

شناسایی سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک، از جمله سلول‌های بنیادی استخراج شده از پالپ دندان (DPSCs) (۳۴،۴۳)، سلول‌های استخراج شده از آپیکال پاپیلا (SCAP) (۴۴،۴۵) و سلول‌های بنیادی استخراج شده از پالپ دندان‌های شیری انسان (SHED) (۴۶) سبب پیشرفت قابل توجهی در اندودنتیکس بازساختی شده است. مطالعات برون تنی و درون تنی خودنوزایی و چند توانی سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک را برای بازساخت پالپ/عاج از طریق تمایز به انواع مختلفی از سلول‌ها از جمله سلول‌های ادنتوبلاست (۴۹-۴۷)، اندوتلیال (۵۳-۵۰) و عصبی (۵۷-۵۴) نشان داده است. سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک بهترین انتخاب برای باز ساخت پالپ دندان از طریق رویکردهای مبتنی بر سلول مهندسی بافت هستند. Cordeiro و همکاران (۵۸) SHED را بر روی داربست ساخته شده در حفره پالپ یک برش دندان کشت دادند و ساختار حاصل را در پشت موش قرار دادند تا توانایی SHED برای بازساخت پالپ/عاج در شرایط درون تنی را ارزیابی کنند. نتایج به دست آمده تشکیل یک بافت عروقی شبه پالپ حاوی سلول‌های شبه ادنتوبلاست در مجاورت پیش عاج را نشان داد. استفاده از روشی مشابه توانایی تمایز ادنتوژنیک و رگ زایی SHED و ترشح عاج توبوله جدید توسط سلول‌های تمایز یافته از آن را نشان داد (۵۹).

در مطالعه‌ای موازی، DPSCs کشت داده شده در ساختار داربست/برش دندان، بافت شبه پالپی را تشکیل دادند که نشانگرهای ژنی مرتبط با تمایز ادنتوژنیک را بیان می‌کرد (۶۰). همچنین، کشت درون تنی ساختار داربست/برش ریشه دندان حاوی SCAP یا DPSCs نیز منجر به تشکیل بافت شبه پالپ رگ زایی شده در کانال ریشه به طول mm ۶-۵ شد (۶۱). در این پژوهش رسوب بافت شبه عاج در امتداد دیواره عاج نیز مشاهده شد. با این حال، بافت شبه عاج تازه تشکیل شده به جز در مناطقی که در آن سلول‌های شبه ادنتوبلاست دیده شد، دارای سلول و بدون توبول عاجی و بیشتر شبیه عاج ثالثیه بود. مقایسه میان نتایج به دست آمده برای SCAP و DPSCs نیز نشان داد که بافت شبه

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

عاج ساخته شده در گروه SCAP پیوسته و ضخیم‌تر از گروه DPSCs بود.

بر خلاف تسهیل بازساخت پالپ/عاج، سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک دارای چندتوانی و توان تمایز ناهمگن هستند (۶۲). رگ زایی و عصب زایی عوامل حیاتی برای بازساخت پالپ هستند. از این رو، برخی از مطالعات بر جداسازی زیربخش‌های مختلف سلول‌های جمعیت جانبی از پالپ دندان با قابلیت رگ زایی و عصب زایی بالا متمرکز شده‌اند. در اندودنتیکس بازساختی، دو زیربخش رایج، سلول‌های جمعیت جانبی CD31 و CD146 هستند. CD31 و CD146 نشانگرهای اندوتلیالی هستند که برای جدا سازی سلول‌های پیش ساز (Progenitor) اندوتلیال و سلول‌های اندوتلیال استفاده می‌شوند (۶۳،۶۴). کشت برون تنی سلول‌های جمعیت جانبی -CD31 قابلیت تمایزی ادنتوژنیک، نوروژنیک و اندوتلیال این رده سلولی را نشان داده است (۶۲). انتقال سلول‌های جمعیت جانبی -CD31-/CD146 جدا شده از سلول‌های استخراج شده از پالپ دندان سگ به همراه داربستی کلاژنی به داخل دندان پالپتومی شده سگ منجر به بازساخت بافت شبه پالپ رگ زایی شده حاوی سلول‌های عصبی شد (۶۵). Nakashima و Iohara (۶۴) از سلول‌های جمعیت جانبی -CD31-/CD146 به همراه فاکتور SDF-1 و داربستی کلاژنی برای بازساخت کامل پالپ در دندان سگ استفاده کردند و پس از ۳۵ روز، بازساخت بافت شبه پالپ حاوی عروق و اعصاب و بدنبال آن تشکیل بافت شبه عاج را مشاهده کردند. STRO-1 و CD105 دو نشانگر پروتئینی دیگر هستند که برای جداسازی سلول‌های بنیادی مزانشیمی از سلول‌های استخراج شده از پالپ استفاده می‌شوند. کشت درون تنی سلول‌های اتولوگ +CD105 پالپ به همراه SDF-1 و داربست کلاژنی باعث بازساخت کامل پالپ با عاج توبوله در دندان سگ شد. با وجود نتایج امیدوارکننده سلول‌های جمعیت جانبی، استفاده از رنگ فلورسنت متصل شونده به DNA در هنگام جدا سازی این سلول‌ها کاربرد بالینی آن‌ها را محدود کرده است.

مهم‌ترین چالش در استفاده از سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک دسترسی محدود به سلول‌های خود بیمار است (۶۶). لذا در برخی از مطالعات از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی به عنوان جایگزین استفاده شد. در سال ۲۰۱۲، دستورالعملی برای القای تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان القایی موش به سلول‌های شبه تاج عصبی (Neural crest-like cells) در شرایط برون تنی ارائه شد (۶۷). سپس، سلول‌های شبه تاج عصبی به دست آمده از طریق کشت با اپیتلیوم دندانی به سلول‌های بنیادی مزانشیمی ادنتوژنیک تمایز داده شدند. اگرچه سلول‌های بنیادی پرتوان القایی اتولوگ امکان پس زدن ایمونولوژیکی را از بین می‌برند (۶۸)، اما استفاده از این سلول‌ها برای بازساخت بافت به دلیل استفاده از ویروس‌ها برای انتقال فاکتورها به داخل سلول یا استفاده از فاکتورهای رونویسی انکوژنیک برای برنامه ریزی مجدد سلول در روش القا با خطرات قابل توجهی همراه است (۶۹). از اینرو، سلول‌های بنیادی غیرادنتوژنیک به دلیل در دسترس بودن به عنوان کاندیدهای احتمالی برای مهندسی بافت پالپ/عاج مورد توجه قرار گرفتند.

سلول‌های بنیادی غیر ادنتوژنیک را می‌توان از منابع مختلفی مانند مغز استخوان، پوست و یا بافت چربی جدا کرد. تاکنون مطالعات زیادی برای ارزیابی توانایی تمایز ادنتوژنیک سلول‌های بنیادی غیر ادنتوژنیک انجام شده است. پر کردن حفره پالپ دندان‌های پالپوتومی شده موش صحرایی با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (BMMSCs) همراه با داربست ماتریژل (Matrigel) و پلی (لاکتیک اسید) (PLLA) منجر به تشکیل بافت شبه پالپ با ترکیب سلولی شبیه به پالپ دندان شد، در حالی که استفاده از ساختار بدون سلول منجر به تشکیل بافتی با ساختار نامنظم شد (۷۰). توان تمایز ادنتوژتیک سلول‌های بنیادی مشتق شده از چربی نیز از طریق بیان ژن DSPP و معدنی زایی تحت القای آدنوویروس بیان کننده DSPP مشاهده شد (۷۱). مشابه با آنچه پیش‌تر بیان شد، سلول‌های مختلف جمعیت جانبی مانند -CD31 نیز از سلول‌های مغز استخوان و بافت چربی جدا شدند و توان تمایز ادنتوژنیک آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. کشت درون تنی سلول‌های جمعیت جانبی -CD31 جدا شده از سلول‌های مغز استخوان و چربی منجر به بازساخت پالپ رگ زایی شده در دندان‌های پالپکتومی شده سگ شد (۷۲). اما در مقایسه با گروه سلولی چربی، در گروه سلولی مغز استخوان بافت کمتری تشکیل شد. همچنین بیان انامالیسین که یک نشانگر ادنتوبلاست است فقط در گروه سلولی چربی دیده شد که نشان دهنده توان بیشتر تمایز ادنتوبلاستیک سلول‌های جمعیت جانبی -CD31 چربی در مقایسه با مغز استخوان است. مقایسه میان توان بازساخت سلول‌های جمعیت جانبی -CD31 جدا شده از پالپ، مغز استخوان و چربی در مدل درون تنی ریشه دندان خوک نیز توان رگ‌زایی، عصب زایی و بازساخت پالپ را برای هر

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

جدول ۱- خلاصه‌ای از مهم‌ترین مولکول‌های سیگنال دهی و عملکرد آن‌ها در بازساخت کمپلکس پالپ/عاج

مولکول سیگنال دهی	کاربرد آن‌ها در توسعه و بازساخت کمپلکس پالپ/عاج
TGF-β1,-β3	القای ترشح پیش عاج توسط TGF-β1 و TGF-β3 (۷۳)؛ افزایش معدنی زایی سلول‌های پالپ دندان توسط TGF-β3 (۷۴)؛ القای تمایز به سمت سلول‌های شبه ادونتوبلاست و القای عاج زایی توسط TGF-β1 (۷۵).
BMP-2,-4,-7	القای تمایز ادنتوبلاستیک سلول‌های پالپ دندان و رسوب عاج توبولار توسط BMP-2 و BMP-4 (۷۶)؛ القای عاج زایی ترمیمی (۷۷،۷۸) و القای ترشح ECM و تشکیل پیش عاج (۷۹) توسط BMP-7.
PDGF	بسیج سلول‌های بنیادی میزبان و القای تمایز ادنتوبلاستیک و عاج زایی در شرایط درون تنی (۸۰).
FGF2	عملکرد آنتی آپوپتوز و خاصیت کموتاکسی (۸۱)، افزایش تمایز استئو/دنتوژنیک (۸۱،۸۲) و تسهیل بازساخت کمپلکس پالپ/عاج در شرایط درون تنی (۸۳).
IGF-1	القای تکثیر و تمایز DPSCs (۸۴).
SDF-1	القای مهاجرت DPSCs در شرایط برون تنی و تسهیل بازساخت بافت شبه پالپ در شرایط درون تنی (۸۵).
VEGF	القای رگ زایی (۸۶).
DSPP: DSP DPP	DSPP: یک پروتئین کلیدی برای معدنی زایی مناسب عاج که توسط ادنتوبلاست‌ها بیان می‌شود (۸۷)؛ DSP و DPP دو محصول شکست DSPP (۸۸). افزایش تکثیر، مهاجرت و تمایز ادنتوبلاستیک سلول‌های پالپ دندان در شرایط برون تنی (۸۹) توسط DSP. شروع معدنی زایی از طریق اتصال به کلاژن و تشکیل کریستال‌های آپاتیت توسط DPP (۹۰).
DMP-1	یک پروتئین ضروری برای معدنی زایی عاج (۹۱)؛ القای تمایز DPSCs به سلول‌های ادنتوبلاست مانند و تشکیل عاج ترمیمی (۹۲).
BSP	القای تمایز ادنتوبلاستیک سلول‌های پالپ دندان و عاج زایی ترمیمی (۹۳،۹۴).

دو گروه مغز استخوان و چربی نشان داد اما توان آن‌ها در مقایسه با سلول‌های -CD31 جدا شده از پالپ بسیار محدودتر بود (۹۵).

مولکول‌های سیگنال دهی

مولکول‌های سیگنال دهی با تنظیم فعالیت‌های سلول‌های بنیادی، مانند هدایت تمایز آن‌ها به رده‌های دیگر سلولی، در فرایند بازساخت نقش ویژه‌ای ایفا می‌کنند (جدول ۱). آن‌ها از طریق ارائه سیگنال‌های ضروری و کنترل رفتار سلول‌ها در موفقیت فرایند بازساخت بافت پالپ/عاج تعیین کننده هستند. از این رو، شناسایی چنین عواملی و همچنین شناسایی کارایی آن‌ها یک هدف اساسی در بازساخت تخصصی ریشه است.

یک خانواده مهم از فاکتورهای رشد، که برای تمایز ادنتوبلاستیک در طول رشد دندان، فعالیت ترشحی ادنتوبلاست‌ها و ساخت عاج ترمیمی ضروری است، خانواده TGF-β است (۹۹-۹۶). Sloan و Smith (۷۳) مشاهده کردند که قرار دادن TGF-β1 و TGF-β3 بر روی ناحیه ادنتوبلاست پالپ دندان موش صحرایی با استفاده از حامل‌های آگارزی (Agarose carriers) نه تنها تراکم سلولی آن ناحیه را افزایش می‌دهد، بلکه اثرات عاج‌زایی واکنشی و افزایش ضخامت پیش عاج را به دنبال دارد. سایر اعضای خانواده TGF-β، پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان (BMPs) هستند. گزارش شده است که در شرایط برون تنی BMP-2 تمایز ادنتوبلاستیک سلول‌های پالپ دندان خوک را تحریک و تجمع ماتریس کلاژنی را افزایش می‌دهد (۱۰۰). همچنین، سلول‌های تیمار شده با BMP-2 عاج ترمیمی با سلول‌های شبه ادنتوبلاست چسبیده به آن را در شرایط درون تنی تشکیل دادند. قرار دادن حامل‌های آگارزی حاوی BMP-7 بر روی ناحیه ادنتوبلاست ساختار پالپ/عاج در شرایط برون تنی به تحریک موضعی ترشح ECM و تشکیل پیش عاج پس از ۷ روز کشت انجامید (۷۹).

علاوه بر اعضای خانواده TGF-β، مطالعات برون تنی و درون تنی

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

تیمار سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک با سایر فاکتورهای رشد، مانند PDGF، bFGF، IGF-1، VEGF توان این مولکول‌ها را در تنظیم فعالیت سلول‌ها نشان داده‌اند. پیوند DPSCs اصلاح شده با ژن PDGF-BB به همراه داربست کلسیم فسفاتی در پشت موش پس از ۱۲ هفته منجر به تشکیل بافت شبه پالپ/عاج به همراه یک لایه پیش عاج حاوی الیاف کلاژن منظم عمود بر لایه ادنتوبلاست تازه تشکیل شده شد (۸۰). قرار دادن داربست‌های کلاژنی حاوی bFGF برروی پالپ دندان موش، تسهیل مهاجرت سلول‌های میزبان به داربست و بازساخت بافت پالپ و همچنین رسوب بافت معدنی و تشکیل پل عاجی را سبب شد (۱۰۱). غیر از فاکتورهای رشد، پروتئین‌های ماتریسی نظیر DMP1، DSP و BSP که به طور ویژه در بافت‌های معدنی حضور دارند توان خود را در تمایز ادنتوبلاستیک سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک و کاربرد در مهندسی بافت پالپ/عاج نشان داده‌اند. به عنوان مثال، کاشت غشاهای کلاژنی حاوی DMP1 بر روی پالپ دندان موش صحرایی سبب مهاجرت سلول‌های میزبان به غشای کلاژنی و تمایز آن‌ها به سلول‌های شبه ادنتوبلاست و ترشح بافت شبه عاج شد (۹۲).

داروهای ریز مولکول از دیگر اعضای مولکول‌های سیگنال دهی هستند که در سال‌های اخیر در پزشکی بازساختی کاربرد پیدا کرده‌اند. درک بهتر مسیرهای سیگنال دهی درگیر در فرایندهای زیستی مورد نظر و سهولت استفاده، توجه‌ها را به داروهای ریزمولکول به عنوان ابزاری برای هدایت رفتار سلول‌ها جلب کرده است. به عنوان مثال، توانایی متفورمین، اولین دارو برای درمان دیابت نوع ۲، در القای تمایز سلول‌های پالپ به رده ادنتوبلاست در پژوهش‌های برون تنی گزارش شده است (۱۰۲). داروی ریزمولکول دیگر دگزامتازون است که توان القای تمایز استئوژنیک آن به توسعه درمان‌های مؤثر برای بازساخت بافت سخت کمک شایانی کرده است (۱۰۳،۱۰۴). برای بررسی اثر این دارو بر تمایز ادنتوژنیک، Zhang و همکاران (۱۰۵) یک سیستم رهایش کنترل شده دگزامتازون بر پایه هیدروکسی آپاتیت طراحی کرده و مشاهده کردند رهایش پیوسته دگزامتازون در غیاب محیط ادنتوژنیک به طور قابل توجهی تمایز ادنتوژنیک سلول‌های پالپ را افزایش می‌دهد. در این راستا، مطالعات درون تنی نشان دادند که اثر القایی دگزامتازون بر تمایز ادنتوژنیک DPSCs می‌تواند از طریق ترکیب با عوامل دیگری مانند BMPs بیشتر شود (۴۶). داروی کاهش دهنده چربی، سیموستاتین، نیز یک داروی ریزمولکول دیگر است که به دلیل توان القای تمایز ادنتوبلاستیک سلول‌های پالپ، کاهش التهاب و بهبود عملکرد سلول‌های اندوتلیال، قابلیت استفاده در بازساخت تخصصی ریشه را دارد (۱۰۸-۱۰۶). Okamato و همکاران (۱۰۶) گزارش کردند تیمار DPSCs با سیمواستاتین در غلظت‌های کمتر از ۱ µM بیان ژن‌های DSPP و OCN در شرایط برون تنی و معدنی زایی در شرایط درون تنی راحتی بیشتر از BMP-2 افزایش می‌دهد. همچنین، تیمار سلول‌های پالپ با سیمواستاتین در شرایط التهابی شدید نشان داد که علاوه بر افزایش بیان نشانگرهای ادنتوبلاستیک، سیموستاتین قادر به سرکوب اثرات شرایط التهابی و القای پیش‌رگ‌زایی سلول‌های اندوتلیال است (۱۰۸).

یافتن مولکول‌های سیگنال دهی مؤثر در بازساخت تخصصی ریشه هنوز موضوع تحقیقات بسیاری است. غیر از موارد بیان شده، انواع مختلفی از مولکول‌ها، مانند پپتاید ضدمیکروبی LL-37 (۱۰۹،۱۱۰)، سدیم فلوراید (۱۱۱)، ویتامین D3 (۱۱۲) مورد بررسی قرار گرفته و توانایی آن‌ها در افزایش ظرفیت تمایز استئو/ادنتوژنیک سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک گزارش شده است.

به طور کلی، مولکول‌های سیگنال دهی پروتئینی را می‌توان به شکل برون زا مانند پروتئین‌های نوترکیب و یا به شکل درون زا مانند فاکتورهای رشد فرآورده‌های خونی به دست آورد. استفاده از پروتئین‌های برون زا با چندین چالش اساسی مانند هزینه بالا، ایمنی زایی، یافتن غلظت بهینه و تومورزایی همراه است (۹۶،۱۱۳). از اینرو، فاکتورهای رشد و تمایز درون زا جایگزین مناسبی برای فاکتورهای برون زا هستند. در بازساخت بافت پالپ/عاج، فاکتورهای رشد موجود در کنسانتره‌های پلاکتی یا ماتریس خارج سلولی (ECM) عاج شاید بهترین گزینه برای هدایت تمایز ادنتوبلاستیک باشد.

پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) و فیبرین غنی از پلاکت (PRF) به ترتیب به عنوان نسل اول و دوم کنسانتره پلاکتی شناخته می‌شوند که می‌توانند از خون بیمار استخراج شوند. هر دو نسل بطور گسترده در دندانپزشکی بازساختی استفاده می‌شوند. وجود مخلوطی از سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد مانند TGF-β1، VEGF، PDGF، FGF و غیره در گرانول‌های پلاکتی، کنسانتره‌های پلاکتی را انتخابی مناسب برای هدایت تمایز ادنتوژنیک می‌کند. He و همکاران (۱۱۴) گزارش داده‌اند

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

که عصاره استخراج شده از PRF تکثیر سلول‌های پالپ را در شرایط برون تنی افزایش می‌دهد. در مطالعه‌ای دیگر، کشت برون تنی سلول‌های پالپ تحت شرایط التهابی، در محیطی حاوی عصاره PRF منجر به سرکوب التهاب و افزایش تمایز ادنتوژنیک از طریق افزایش بیان ژن‌های DSPP و DMP1 شد (۱۱۵). استفاده از PRP نیز تکثیر برون تنی و تمایز ادنتوبلاستیک سلول‌های پالپ را افزایش داد (۱۱۶). اما، در مقایسه با PRF مایع، PRP تأثیر کمتری بر مهاجرت و تمایز ادنتوژنیک سلول‌های پالپ داشت (۱۱۶). ارزیابی مقایسه‌ای اثر PRF و یکی از مشتقات جدیدتر آن، یعنی کنسانتره فاکتور رشد (CGF)، بر رفتار SCAP همچنین نشان داد که بیان نشانگرهای مرتبط با تمایز ادنتوژنیک (DMP1, DSPP, BSP, ALP)، پس از ۲ هفته کشت در شرایط برون تنی، در گروه PRF بیشتر از گروه CGF بود (۱۱۷).

یکی دیگر از منابع درون زا عاج است که شامل مولکول‌های سیگنال‌دهی مختلفی است که می‌توانند آزاد شوند و در ترمیم یا بازساخت بافت پالپ/عاج شرکت کنند (۱۱۸،۱۱۹). Demarco و همکاران (۶۰) ضرورت وجود فاکتورهای مرتبط با عاج برای هدایت تمایز ادنتوبلاستیک را پیشنهاد کردند، زیرا دریافتند که نشانگرهای ادنتوبلاستیک در داربست‌های PLLA حاوی سلول و کاشته شده در موش بدون حضور برش‌های دندان بیان نمی‌شوند. Galler و همکاران (۱۲۰) با استفاده از نشان گذاری طلا نشان دادند که مولکول‌های سیگنال دهی مانند TGF-β1 و VEGF روی سطح عاج وجود دارد. استخراج مولکول‌های سیگنال دهی از عاج آسیاب شده دندان‌های کشیده شده و افزودن آن به محیط کشت سلول‌های پالپ اثر مثبت عصاره عاجی را بر تمایز ادنتوبلاستیک این سلول‌ها نشان داد (۱۲۱). همچنین، زنده مانی و تکثیر جمعیت DPSCs با عصاره ماتریس معدنی زدایی شده عاج افزایش یافت (۱۲۲). با این حال، بارگذاری ماتریس معدنی زدایی شده عاج در هیدروژل کلاژنی هیچ اثر قابل توجهی بر مهاجرت DPSCs کشت شده بر سطح هیدروژل به درون آن نداشت (۱۲۲).

علاوه بر منابع بیان شده، وزیکول های ترشح شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز منبع درون زای دیگری برای هدایت تمایز ادنتوبلاستیک است. در سال‌های اخیر، اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان عوامل زیست فعال برای القای تمایز ادنتوژنیک در اندودنتیکس بازساختی توجهات بسیاری را به خود جلب کرده است. اگزوزوم‌ها وزیکول‌های خارج سلولی حاوی انواع فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و RNA هستند (۱۲۳). برای مثال، Huang و همکاران (۱۲۴) اگزوزوم‌های ترشح شده از DPSCs کشت شده در محیط رشد یا محیط تمایز ادنتوژنیک را جدا کردند تا توان آن‌ها در القای تمایز ادنتوژنیک DPSCs و BMMSCs را ارزیابی کنند. نتایج به دست آمده نشان دهنده اندوسیتوز اگزوزوم‌ها توسط هر دو نوع سلول بنیادی و اتصال آن‌ها به پروتئین‌های ECM مانند فیبرونکتین و کلاژن نوع I بود. همچنین، کشت سه بعدی DPSCs در اسفنج کلاژنی در حضور اگزوزوم‌ها باعث سطوح بالاتری از بیان نشانگرهای ادنتوژنیک بویژه در گروه اگزوزوم‌های مشتق شده در شرایط تمایزی شد. در هر دو گروه، کاشت درون تنی DPSCs به همراه اسفنج کلاژن مملو از اگزوزوم در پشت موش منجر به تشکیل بافت پالپ مانند شد. بطور مشابه، استفاده از اگزوزوم‌های مشتق شده در شرایط تمایز باعث بیان vWF و بیان قوی‌تر DMP1 و DSPP شد. تحقیقات بیشتر همچنین اثر تحریکی اگزوزوم‌های مشتق شده از پالپ را بر مهاجرت BMMSCs در شرایط برون تنی نشان داد (۱۲۵). همچنین گزارش شده است که اگزوزوم‌های جدا شده از SCAP می‌توانند توسط BMMSCs اندوسیتوز شوند، که نه تنها معدنی زایی این سلول‌ها را در شرایط برون تنی افزایش داد، بلکه باعث رگ زایی و تشکیل بافت عاج مانند با سلول‌های سازمان یافته شبه ادنتوبلاست در شرایط درون تنی شد (۱۲۶).

داربست

تاکنون، بر اساس انواع زیست مواد و روش‌های مختلف ساخت، داربست‌های متعددی برای مهندسی بافت پالپ/عاج ساخته شده است. در این راستا، زیست مواد مورد استفاده را می‌توان به سه دسته کلی زیست سرامیک‌ها، پلیمرهای مصنوعی و پلیمرهای طبیعی طبقه بندی کرد که هر یک مزایا و معایب منحصر بخود را دارند (جدول ۲).

زیست سرامیک‌ها

ترکیبات کلسیم فسفات، به ویژه هیدروکسی آپاتیت و تری کلسیم فسفات از جمله پرکاربردترین زیست سرامیک‌ها در محیط های بالینی هستند. کلسیم فسفات‌ها زیست فعالی مناسبی دارند و از تشکیل بافت سخت پشتیبانی می‌کنند که آن‌ها را به گروه عمده‌ای از زیست مواد

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

جدول ۲- مروری بر زیست مواد مورد استفاده به عنوان پایه داربست در مهندسی بافت کمپلکس پالپ/عاج

زیست مواد	مزایا	معایب
زیست سرامیک‌ها		
کلسیم فسفات‌ها هیدروکسی آپاتیت (HA) تری کلسیم فسفات (TCP) کلسیم فسفات دو فازی (HA/TCP)	حضور طبیعی آن به عنوان جزئی از فاز معدنی عاج؛ زیست سازگاری بالا؛ عدم ایمنی زایی؛ اتصال به بافت‌های استخوانی.	سرعت تخریب پذیری پایین؛ تزریق پذیری دشوار؛ شکننده بودن؛ خواص القائی استخوان زایی
شیشه‌های زیست فعال	نرخ تخریب پذیری زیستی قابل تنظیم؛ اتصال به بافت‌های نرم و سخت.	سرعت تخریب پذیری پایین؛ شکننده بودن.
پلیمرهای مصنوعی		
پلی استرها پلی (ε-کاپرولاکتون) (PCL) پلی (اسید لاکتیک) (PLA) پلی (گلیکولیک اسید) (PGA) پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PLGA)	تولید در مقیاس بالا؛ هزینه پایین تولید؛ ریسک پایین واکنش به جسم خارجی؛ ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی قابل تنظیم؛ کنترل پذیری ریزساختار؛ استحکام مکانیکی بالا.	محصولات جانبی اسیدی؛ سرعت تخریب پذیری پایین؛ نبود جایگاه‌های اتصال سلولی.
پلی اتر پلی (اتیلن گلیکول) (PEG)	تولید در مقیاس بالا؛ هزینه پایین تولید؛ زیست سازگاری مناسب؛ عدم ایمنی زایی؛ تطبیق پذیری سنتزی؛ آبدوستی مناسب ؛ ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی قابل تنظیم؛ کنترل پذیری ریزساختار؛ استحکام مکانیکی بالا.	عدم زیست تخریب پذیری؛ نبود جایگاه‌های اتصال سلولی.
پپتایدهای خودآرا (SAPs)	معماری نانوالیاف بیومیمتیک؛ تزریق پذیری؛ خواص ویسکوالاستیک؛ ویژگی‌های عملکردی قابل تنظیم با تغییر توالی پپتایدها.	طراحی پیچیده؛ راندمان پایین تولید؛ مقاومت مکانیکی پایین.
پلیمرهای طبیعی		
پروتئین‌ها کلاژن	جز آلی اصلی عاج؛ یک عنصر کلیدی در معدنی زایی عاج؛ داشتن جایگاه‌های اتصال سلولی و محل‌های شکست آنزیمی؛ تشکیل هیدروژل سه بعدی از طریق خودآرایی یا اتصال عرضی.	خطر انتقال پاتوژن؛ تفاوت کیفیت میان منابع؛ مقاومت مکانیکی پایین؛ سمیت احتمالی عوامل اتصال دهنده عرضی.
ژلاتین	فرایندپذیری؛ در دسترس بودن در طیف وسیعی از جرم مولکولی با خواص مختلف؛ داشتن جایگاه‌های اتصال سلولی و محل‌های شکست آنزیمی؛ قیمت نسبتاً پایین.	الاستیسیته کم؛ حلالیت بالا در محلول‌های آبی؛ لزوم اتصال عرضی شیمیایی برای تشکیل ژل پایدار در شرایط فیزیولوژیکی؛ سمیت احتمالی عوامل اتصال دهنده عرضی.
فیبرین	زیست ماده اتولوگ؛ زیست سازگاری بسیار مناسب؛ سهولت پلیمریزاسیون در شرایط فیزیولوژیکی؛ برهمکنش مطلوب سلول- ماتریس؛ عملکرد به عنوان یک مخزن برای GFs.	فرایندپذیری دشوار؛ زیست تخریب پذیری سریع؛ مقاومت مکانیکی پایین؛ کنترل محدود بر خواص فیزیکوشیمیایی آن.
پلی ساکاریدها هیالورونیک اسید	حضور طبیعی در بدن؛ حلالیت در آب؛ خواص ویسکوالاستیک؛ ژل Shear-thinning؛ توانایی تشکیل پیوند کووالانسی مختلف از طریق سه گروه عاملی؛ برهمکنش الکترواستاتیک با ترکیبات دارای بار مثبت.	لزوم اتصال عرضی شیمیایی برای جلوگیری از جذب سریع در بدن؛ سمیت احتمالی روش‌های اتصال عرضی؛ ویسکوزیته بالا؛ ایمنی زایی احتمالی.
آلژینات	عدم ایمنی زایی؛ حلالیت در آب؛ برهمکنش الکترواستاتیک با ترکیبات دارای بار مثبت؛ سهولت ژل شدن؛ قیمت نسبتاً پایین.	عدم زیست تخریب پذیری در پستانداران؛ اتصال ضعیف سلولی؛ لزوم اتصال عرضی شیمیایی برای ژل شدگی بازگشت ناپذیر.
کایتوسان	سمیت کم؛ فعالیت ضدمیکروبی؛ داشتن محل‌های شکست آنزیمی؛ برهمکنش الکترواستاتیک با ترکیبات دارای بار منفی؛ قیمت نسبتاً پایین.	حلالیت ضعیف در محلول‌های آبی خنثی؛ بلورینگی بالا؛ عدم وجود جایگاه اتصال سلولی؛ لزوم اتصال عرضی شیمیایی برای ژل شدگی بازگشت ناپذیر؛ سمیت احتمالی یا اثرات نامطلوب بر خواص ذاتی آن بدلیل اصلاح شیمیایی.
ماتریس خارج سلولی (ECM)	ترکیب مشابه ECM اصلی بافت؛ تقلید از ریزساختار خاص بافت.	تفاوت کیفیت میان منابع استخراج مختلف؛ دشواری سلول زدایی و استریل کردن؛ دسترسی محدود به بافت‌های اهدا کننده؛ تخریب سریع.
کنسانتره‌های پلاکتی	سهولت آماده‌سازی؛ زیست ماده اتولوگ؛ غنی شده با فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های مختلف. هزینه پایین تهیه؛ غیرسمی بودن؛ ریزساختار فیبری؛ الاستیسیته مناسب.	خواص وابسته به منبع استخراج؛ تخریب سریع؛ کنترل محدود بر خواص فیزیکوشیمیایی.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

معدنی برای کاربرد در مهندسی بافت پالپ/عاج تبدیل کرده است. کشت سلول‌های پالپ بر روی ترکیبات کلسیم فسفاتی نشان دهنده تأثیر مثبت چنین ترکیباتی بر تمایز استئو/ادنتوژنیک آن‌ها بود که با تشکیل گره‌های معدنی بیشتر و افزایش بیان ژن‌های DMP1، DSPP، MEPE، ON، OPN و BSP مشهود بود (۱۲۷). با این حال، گزارش شده است که انواع مختلف زیست سرامیک‌ها طیف وسیعی از اثرات را بر رفتار سلول‌های بنیادی نشان می‌دهند. Zheng و همکاران (۱۲۸) از سه ترکیب کلسیم فسفاتی مختلف، شامل هیدروکسی آپاتیت، تری کلسیم فسفات و کلسیم کربنات هیدروکسی آپاتیت در ترکیب با پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PLGA) به عنوان داربست‌های کامپوزیتی برای کشت DPSCs استفاده کردند. اگرچه تصاویر SEM معماری مشابهی را بین داربست‌های کامپوزیتی نشان داد، اما تاثیر ترکیب داربست بر تکثیر و تمایز DPSCs کاملاً متفاوت بود. همه ترکیبات زیست سازگاری داربست‌های مبتنی بر PLGA را بهبود بخشیدند زیرا دارای خاصیت قلیایی بوده و به کاهش اسیدیته محصولات جانبی تخریب PLGA کمک می‌کردند. با این حال، اندازه مولکولی ترکیبات کلسیم فسفاتی یک عامل تعیین کننده در اثربخشی کاهش اسیدیته بود. کوچک‌ترین مولکول، یعنی تری کلسیم فسفات، مؤثرترین مولکول برای افزایش زیست سازگاری بود. علاوه بر این، تری کلسیم فسفات موفق‌ترین ترکیب برای هدایت تمایز نیز بود و بیشترین فعالیت ALP و گسترده‌ترین تشکیل گره‌های معدنی در شرایط برون تنی در این گروه مشاهده شد. همچنین، این داربست در شرایط درون تنی در موش از تشکیل بافت پالپ/عاج مانند حمایت کرد.

در اندودنتیکس بازساختی، هیدروکسی آپاتیت/تری کلسیم فسفات دوفازی معمولاً به عنوان پایه داربست برای بازساخت پالپ استفاده می‌شود. این ترکیب به صورت تجاری در اشکال مختلف مانند پودر، گرانول و بلوک موجود است. Gronthos و همکاران (۳۴،۴۳) برای بررسی توان DPSCs در توسعه بافت در شرایط درون تنی از پودر هیدروکسی آپاتیت/تری کلسیم فسفات به عنوان حامل برای کاشت در پشت موش استفاده کردند. SCAP و DPSCs خوکی نیز در ترکیب با گرانول‌های هیدروکسی آپاتیت/تری کلسیم فسفات به صورت زیر جلدی در پشت موش برای تشکیل بافت پالپ/عاج کاشته شدند (۱۲۹). اگرچه چنین مطالعاتی بازساخت بافت پالپ/عاج مانند را گزارش کردند، نرخ پایین جذب هیدروکسی آپاتیت/تری کلسیم فسفات بر کیفیت بافت‌های تشکیل شده تأثیر منفی گذاشت. در تمامی مطالعات، داربست‌ها حتی پس از ۳ ماه از پیوند تخریب نشده باقی مانده و بافت‌های بازساخت‌شده به صورت به هم ریخته و پراکنده در داخل داربست‌ها بودند.

از سایر مشکلات داربست‌های کلسیم فسفاتی برای استفاده در اندودنتیکس بازساختی می‌توان به شکنندگی و فرایند پذیری دشوار آن‌ها برای تشکیل ساختارهای متخلخل اشاره کرد. همچنین، ترکیبات کلسیم فسفاتی دارای خاصیت القای تمایز استئوژنیک هستند که ممکن است باعث تشکیل بافت استخوان مانند به جای بافت عاج مانند شود. افزودن هیدروکسی آپاتیت به داربست‌های نانوالیافی PLLA /پلی (ε-کاپرولاکتون) (PCL) تمایز DPSCs را به سلول‌های شبه استئوبلاست هدایت کرد (۱۳۰). در این راستا، مهندسی داربست‌های کامپوزیتی هیبریدی متشکل از زیست سرامیک‌ها و پلیمرهای طبیعی/مصنوعی را می‌توان به عنوان روشی مقرون به صرفه برای توسعه داربست‌های بهتر با توان بازساخت ادنتوژنیک افزایش یافته در نظر گرفت. انعطاف پذیری پلیمرها برای تنظیم خواص فیزیکی و شیمیایی آن‌ها در ترکیب با زیست فعالی و شباهت زیستی ترکیبات کلسیم فسفاتی به بافت‌های سخت می‌تواند ویژگی‌های اساسی برای داربست‌های مورد استفاده برای مهندسی بافت پالپ/عاج را فراهم کند. Tondnevis و همکاران (۱۳۱) با استفاده از روش خشک کردن انجمادی، داربستی کامپوزیتی متشکل از PCL، کیتوسان و هیدروکسی آپاتیت ساختند و دریافتند افزودن PCL و کیتوسان باعث ایجاد داربستی با زیست فعالی مناسب و خواص فیزیکی و استحکام مکانیکی بهبود یافته شده است. با این حال، پیش ساخته بودن می‌تواند بر نتیجه استفاده از چنین داربست‌هایی برای بازساخت بافت پالپ/عاج تأثیر بگذارد. تزریق پذیری داربست یکی از نکات مهم در اندودنتیکس بازساختی است. باقی ماندن حفرات پراکنده در داخل کانال و مهم‌تر از آن در مجاورت دیواره عاجی ممکن است بر تمایز سلول‌های بنیادی و فرایند بازساخت تاثیر منفی بگذارد. در چنین حالتی، ترکیبات کلسیم فسفاتی تزریقی ممکن است جایگزین خوبی باشند، اگر زمان گیرش آن‌ها کوتاه شود.

داربست‌های بر پایه پلیمرهای مصنوعی

پلیمرهای مصنوعی در حجم قابل توجهی از تحقیقات در پزشکی

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

بازساختی، از جمله دندانپزشکی بازساختی استفاده شده‌اند. این مواد را می‌توان در مقیاس بزرگ با خلوص بالا و هزینه کم تهیه کرد. همچنین، پلیمرهای مصنوعی قابلیت تنظیم سرعت تخریب، استحکام مکانیکی و ریزساختار را فراهم می‌کنند و در عین حال از خطر انتقال پاتوژن جلوگیری می‌کنند. گسترده‌ترین داربست‌های استفاده شده در بازساخت تخصصی ریشه مبتنی بر زیست مواد مصنوعی، بر پایه اعضای پلی (α–هیدروکسی استرها) و پپتایدهای خودآرا هستند. از میان پلی (α–هیدروکسی استرها)، PGA، پلی (لاکتیک اسید) (PLA)، کوپلیمر آن‌ها PLGA و PCL به طور گسترده‌ای در ساخت داربست برای مهندسی بافت پالپ/عاج استفاده شده‌اند. اتصال مناسب SHED به داربست مبتنی بر PLA در شرایط برون تنی مشاهده شده است (۱۳۲). همچنین، کشت آزمایشگاهی DPSCs روی مخروط‌های PCL که به صورت تجاری موجود است نشان داد که سیستم PCL از زنده مانی و تمایز DPSCs پشتیبانی می‌کند (۱۳۳). در همین راستا، داربست‌های پیش ساخته دیگری نیز بر پایه PCL به تنهایی (۱۳۳) و یا در ترکیب با سایر زیست مواد مانند فیبرونکتین (۱۳۴) ، فلورآپاتیت (۱۳۵) و نانوذرات مغناطیسی (۱۳۶) برای افزایش زیست سازگاری و تسهیل تمایز ادنتوژنیک و معدنی زایی سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک ساخته شده است.

Huang و همکاران (۶۱) یک داربست پیش ساخته دیسکی شکل مبتنی بر PLG ساخته و به قطعات کوچک تقسیم کردند تا در داخل برش‌هایی از کانال ریشه به طول mm ۷–۶ قرار دهند. اگرچه کاشت درون تنی ساختارهای مملو از سلول منجر به تشکیل بافت پالپ/عاج مانند شد، اما نرخ تخریب پایین داربست PLG و بقایای بخش‌های جذب‌نشده، حفره‌های پراکنده‌ای را در بافت بازساخت شده باقی گذاشت. همچنین، استفاده از داربست‌های پیش ساخته در عمل می‌تواند با طیف وسیعی از مشکلات همراه باشد. همانطور که توسط Zhu و همکاران (۱۲۹) گزارش شده است، علاوه بر پر نشدن کامل فضای کانال ریشه، فشرده سازی داربست‌های پیش ساخته حاوی سلول در هنگام قرار دادن داخل کانال می‌تواند باعث شکست در بازساخت پالپ دندان شود. به همین دلیل، داربست‌های تزریقی مبتنی بر پلی(α–هیدروکسی استرها) به عنوان جایگزین مناسبی برای پیش ساخته‌ها پیشنهاد شده است.

میکروذرات نوع رایجی از داربست‌های تزریقی مبتنی بر پلی (α–هیدروکسی استرها) هستند. در این زمینه، ریز معماری و سختی میکروذرات می‌تواند بر عملکرد آن‌ها تأثیرگذار باشد. Kuang و همکاران (۱۳۷،۱۳۸) نشان دادند که میکرو ذرات با ساختار نانو الیافی متخلخل می‌تواند مهاجرت سلولی به داخل سازه را تسهیل کند و سرعت تخریب در شرایط درون تنی را بهبود بخشد. با این حال، پلی (α–هیدروکسی استرها) فاقد زیست فعالی مناسب هستند. بدین ترتیب، میکروذرات مبتنی بر PLGA که سطوح آن‌ها با کلاژن نوع I اصلاح شده بود، برای کشت برون تنی سلول‌های پالپ استفاده شد (۱۳۹). در مقایسه با میکروذرات اصلاح نشده، میکرو ذرات اصلاح شده با کلاژن باعث افزایش فعالیت ALP و بیان ژن‌های ادنتوژنیک شد. افزایش بیشتر زیست فعالی میکروذرات مبتنی بر پلی(α–هیدروکسی استرها) را می‌توان با افزودن مولکول‌های سیگنال دهی بدست آورد. Wang و همکاران (۱۴۰) گزارش کردند که تیمار میکروذرات نانوالیافی PLLA حاوی SCAP با BMP-2 باعث جهت دهی تمایز ادنتوژنیک و معدنی زایی هم در شرایط برون تنی و هم در شرایط درون تنی می‌شود. با این حال، بارگذاری مستقیم فاکتورهای رشد باعث رهایش و از دست رفتن سریع زیست فعالی آن‌ها می‌شود. از اینرو، آن‌ها میکروذرات PLGA حاوی BMP-2 را در داخل میکروذرات PLLA کپسوله کردند و رسوب بافتی شبیه استخوان/عاج و رگ‌زایی فراوان را در شرایط درون تنی مشاهده کردند. کپسوله کردن FGF-2 و TGF-β1 در میکروذرات PLGA نیز به ترتیب منجر به افزایش تکثیر سلول‌های پالپ و ارتقا مهاجرت آن‌ها شد (۱۴۱).

پپتایدهای خودآرا دسته‌ای از زیست مواد مصنوعی هستند که از توالی کوتاهی از آمینواسیدها تشکیل شده و می‌توانند بطور خود به خودی و در پاسخ به محرک‌های خارجی مانند دما، pH و الکترولیت‌ها در نانوساختارهای منظم سامان یابند. در اندودنتیکس بازساختی، پپتایدهای خودآرا چندین مزیت را ارائه می‌دهند که از این میان می‌توان به تزریق پذیری، ویسکوالاستیسیتی و تنظیم پذیری خواص در سطح مولکولی با بکارگیری دامنه‌های فعال مختلف اشاره کرد. Galler و همکاران (۱۴۲) پپتاید چند دامنه‌ای را برای مهندسی بافت پالپ/عاج طراحی کردند که حاوی جایگاه اتصال سلولی RGD و دامنه شکافت آنزیمی MMP-2 بود و توان آن را در ترکیب با فاکتورهای رشد در بازساخت بافت پالپ مانند در شرایط درون تنی نشان دادند (۱۴۳).

پرکاربردترین پپتاید خودآرا در مهندسی بافت پالپ/عاج، SAP

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

تجاری پوراماتریس (PuraMatrix) یا RADA16-I است. محتوای بالای آب پوراماتریس و نانوالیاف آن با قطر حدود ۱۰ nm، که در مقیاس ECM است، بطور مطلوبی شرایط درون تنی را تقلید می‌کند. گزارش شده است که پوراماتریس از تمایز ادنتوژنیک سلول‌های بنیادی دندانی هم در شرایط برون تنی (۱۴۴) و هم در شرایط درون تنی (۱۴۵،۱۴۶) پشتیبانی می‌کند. برای بررسی توان این هیدروژل به عنوان داربست در بازساخت تخصصی ریشه، Rosa و همکاران (۱۴۵) از پوراماتریس حاوی SHED در کانال‌های ریشه‌های دندان انسانی برای بازساخت پالپ دندان در پشت موش استفاده کردند. مطالعات بافت شناسی در روز ۳۵ مناسب بودن این سازه را برای تشکیل بافت‌های شبه پالپ رگ زایی شده با توانایی تولید عاج جدید در تمام طول کانال ریشه نشان داد. با این حال، در این مطالعه، هر دو انتهای کانال‌ها باز گذاشته شده بود که با شرایط بالینی که دسترسی به عروق تنها به ناحیه آپیکال محدود می‌شود، فاصله زیادی دارد. Dissanayaka و همکاران (۱۴۶) انتهای تاجی برش‌های ریشه را پر کردند و گزارش دادند که استفاده از ترکیب پوراماتریس با DPSCs و سلول‌های اندوتلیال می‌تواند منجر به تشکیل بافت پالپ/عاج مانند به همراه لایه‌ای از سلول‌های شبه ادنتوبلاست شود. با این حال، پوراماتریس بدون سلول به طور ذاتی قادر به تحریک مهاجرت سلول‌های بنیادی میزبان برای فرایند بازساخت نبود. همچنین، استفاده از پپتایدهای خودآرا با چندین محدودیت دیگر از جمله استحکام مکانیکی ضعیف، عدم تنظیم پذیری شکل منافذ داخلی، طراحی پیچیده و بازدهی پایین تولید همراه است.

داربست‌های بر پایه پلیمرهای طبیعی

پلیمرهای طبیعی گروه عمده‌ای از زیست مواد هستند که به عنوان پایه داربست در بازساخت تخصصی ریشه استفاده شده‌اند. نشات گرفتن از منابع طبیعی باعث می‌شود که این مواد از نظر زیستی قابل تشخیص باشند و برهمکنش سلول- ماتریس بهتری را فراهم کنند. زیست مواد طبیعی استفاده شده در مهندسی بافت پالپ/عاج را می‌توان به چهار گروه پروتئین‌ها، پلی ساکاریدها، ECM سلول زدایی شده و کنسانتره‌های پلاکتی تقسیم کرد.

تاکنون برای ساخت داربست‌های پروتئینی با هدف مهندسی بافت پالپ/عاج محققان بیشتر بر روی سه نوع پروتئین طبیعی کلاژن، ژلاتین و فیبرین تمرکز کرده‌اند. کلاژن ترکیب آلی اصلی ECM عاج است (۱۴۷) و نقشی کلیدی در معدنی زایی عاج ایفا می‌کند (۱۴۸). Coyac و همکاران (۱۴۹) از کلاژن نوع I برای ساخت یک هیدروژل متراکم با چگالی فیبریلی مشابه ECM پیش عاج از طریق فشرده سازی ژل‌های کلاژن کشت داده شده با SHED استفاده کردند. آن‌ها گزارش کردند که چنین داربستی نه تنها تمایز ادنتوژنیک SHED را در محیط تمایزی ارتقا می‌دهد، بلکه از معدنی زایی در امتداد الیاف کلاژن نیز پشتیبانی می‌کند. کلاژن بدلیل دارا بودن جایگاه اتصال سلولی، زیست سازگاری بالایی دارد و از فعل و انفعالات سلولی پشتیبانی می‌کند. مقایسه میان کلاژن و سایر زیست مواد مانند پلی (α–هیدروکسی استرها) (۱۵۰،۱۵۱)، کیتوسان (۱۵۲) و ژلاتین (۱۵۲) برتری کلاژن را از نظر زیست سازگاری و زیست فعالی برای مهندسی بافت پالپ/عاج نشان داده است. کشت DPSCs در شرایط برون تنی با داربست‌های مبتنی بر PLGA منجر به مرگ سلول‌ها به ویژه در مجاورت داربست شد (۱۵۰). در حالی که سلول‌هایی که در تماس با داربست کلاژنی بودند، نرخ تکثیر بالایی داشتند، حتی بیشتر از سلول‌هایی که به تنهایی در محیط رشد کشت داده شدند. همچنین، کشت سلول‌های پالپ در چاهک‌های پوشش داده شده با کلاژن، ژلاتین و کیتوسان نشان داد که نشانگرهای تمایز ادنتوژنیک، یعنی DSPP و DMP1، بیشتر در سلول‌های کشت شده روی کلاژن بیان می‌شوند، جایی که بیشترین معدنی‌زایی ECM نیز مشاهده شد (۱۵۲). به عنوان داربست، هیدروژل فیزیولوژیکی کلاژن و اسفنج‌های کلاژنی دو نوع پرکاربرد هستند. به عنوان مثال، Pan و همکاران (۱۵۳) از اسفنج کلاژن حاوی فاکتور SCF، برای بررسی درون تنی لانه گزینی سلول‌های میزبان و بازساخت بافت پالپ/عاج در پشت موش استفاده کردند. Pankajakshan و همکاران (۱۵۴) با استفاده از غلظت‌های متفاوت کلاژن دو شبکه با سختی متفاوت برای کپسوله سازی DPSCs تهیه کردند. آن‌ها مشاهده کردند که هیدروژل با سختی کمتر تمایز اندوتلیالی DPSCs را القا می‌کند، در حالی که هیدروژل با سختی بیشتر باعث تمایز ادنتوژنیک می‌شود. بدین جهت پیشنهاد دادند که توسعه این سیستم به گونه‌ای که در آن شبکه سخت‌تر در مجاورت دیواره عاجی و دیگری در مرکز کانال ریشه قرار گیرد ممکن است منجر به بازساخت پالپ و عاج در موقعیت های کالبدشناختی خود شود. با این حال، کاربرد بالینی چنین سیستمی می‌تواند چالش برانگیز باشد. علاوه بر این، انقباض

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

هیدروژل‌های کلاژنی خودآرا در طی کشت سلولی یک چالش جدی در مهندسی بافت است. در این زمینه، تلاش شده است تا با ایجاد پیوند شیمیایی از انقباض داربست‌های کلاژنی جلوگیری شود. علاوه بر مهار انقباض کلاژن، پیوند شیمیایی می‌تواند استحکام مکانیکی این داربست‌ها را نیز افزایش دهد. تاکنون عوامل مختلفی مانند سینامالدهید (۱۵۵)، جنیپین (۱۵۶)، اپی‌کاتکین (۱۵۷) و اپی گالوکاتکین گالات (۱۵۸) برای ساخت هیدروژل‌های کلاژنی با روش اتصال عرضی (Crosslink) شیمیایی برای کاربرد در مهندسی بافت پالپ/عاج استفاده شده‌اند. در همه موارد، مشاهده شد که استفاده از چنین روش‌هایی بطور مثبتی بر اتصال، تکثیر و تمایز ادنتوژنیک سلول‌های پالپ از طریق افزایش استحکام مکانیکی و سختی سطح تأثیر می‌گذارد.

برخلاف زیست سازگاری بالا و حمایت از تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک، گزارش شده است که داربست‌های کلاژنی به تنهایی باعث تشکیل بافت‌های جدید در داخل بدن نمی‌شوند (۱۵۹،۱۶۰). در این راستا، زیست فعالی داربست‌های کلاژنی را می‌توان از طریق ترکیب مولکول‌های سیگنال دهی افزایش داد. Prescott و همکاران (۱۵۹) محفظه پالپ برش‌های عاج به ضخامت ۲/۵ mm را با یک شبکه کلاژنی موجود در بازار با/بدون DMP1 و DPSCs پر کردند. پس از کشت درون تنی در کانال‌های پر شده با داربست کلاژن به تنهایی یا با DPSCs، تنها تخریب داربست، تعدادی گلبول قرمز و تعدادی سلول هسته‌دار مشاهده شد. در مقابل افزودن DMP1 به ساختار، تمایز DPSCs را هدایت کرد و منجر به تشکیل رگ‌های خونی و ماتریس جدید توسط سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست شد که نشان‌دهنده پیشرفت بازساخت بافت بود. Zhang و همکاران (۱۶۱) نیز از قابلیت اتصال اگزوزوم‌ها به پروتئین‌های ECM مانند کلاژن برای افزایش زیست فعالی کلاژن استفاده کردند. اتصال اگزوزوم‌ها به کلاژن می‌تواند منجر به رهایش پیوسته وزیکول‌ها از ژل و اندوسیتوز آن‌ها توسط سلول‌ها شود. کشت درون تنی ژل کلاژن حاوی سلول و وزیکول‌های شبه اگزوزوم متصل در یک مدل برش ریشه دندان منجر به تشکیل بافت رگ زایی و عصب زایی شده پالپ مانند همراه با رسوب بافت پیش عاج مانند با سلول‌های شبه ادنتوبلاست مجاور آن شد.

ژلاتین بدلیل شباهت مولکولی و عملکردی بسیار به کلاژن، از دیگر زیست موادی است که در بازساخت تخصصی ریشه کاربرد وسیعی یافته است. استفاده از اسفنج ژلاتینی حاوی سلول همراه با لخته خون در دندان‌های دائمی نابالغ سگ منجر به رشد ریشه و بسته شدن آپیکال از طریق تشکیل بافت پالپ مانند و رسوب عاج جدید در امتداد دیواره عاجی شد که به وضوح مناسب بودن ژلاتین را برای بازساخت بافت پالپ/عاج نشان می‌داد (۱۶۲). در مقایسه با کلاژن، ژلاتین یک زیست پلیمر محلول در آب است که ساختار واسرشت آن خطر ایمنی زایی و انتقال پاتوژن را از بین می‌برد. اما، ژل نبودن آن در دمای بدن، اصلاح شیمیایی ژلاتین برای تولید هیدروژل‌های پایدار در شرایط فیزیولوژیکی را اجتناب ناپذیر می‌کند. اصلاح ژلاتین از طریق واکنش متاکریلاسیون در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است. ژلاتین متاکریلات (GelMA) یک زیست ماده بسیار محبوب با قابلیت اتصال عرضی نوری است. سازگاری سلولی هیدروژل GelMA و کاربرد بالقوه آن در مهندسی بافت پالپ/عاج با کپسوله کردن سلول‌های ادنتوبلاست مانند درون آن و به دست آوردن درصد بالای زنده مانی در شرایط برون تنی نشان داده شد (۱۶۳). Khayat و همکاران (۱۶۴) از هیدروژل GelMA برای کپسوله کردن DPSCs و سلول‌های اندوتلیال استفاده کردند و بازساخت بافت پالپ مانند در برش‌های ریشه با طول ۶ mm در شرایط درون تنی را گزارش کردند. علاوه بر خواص قابل تنظیم، ساختارهای مبتنی بر GelMA را می توان با معماری‌های مختلف و کنترل شده ساخت. Yang و همکاران (۱۶۵) از مزایای میکروژل‌ها نسبت به هیدروژل‌ها، مانند انتقال سریع اکسیژن و مواد مغذی، استفاده کردند و میکروژل‌های GelMA مملو از DPSCs را ساختند. بررسی‌های برون تنی نشان داد که چنین میکروژل‌هایی از اتصال، زنده مانی و تکثیر DPSCs پشتیبانی می‌کنند. همچنین، در مقایسه با هیدروژل GelMA با تراکم سلولی مشابه، میکروژل‌ها زیست تخریب پذیری بهتری داشتند که در شرایط درون تنی باعث تشکیل سریعتر بافت جدید با عروق بیشتر شد. با این حال، نواحی خالی میان میکروژل‌ها، تراکم سلولی چنین ساختاری را محدود می‌کند که می‌تواند از گسترش تشکیل بافت جدید در سراسر طول کانال‌های ریشه جلوگیری کند.

فیبرین یک پروتئین الیافی کشسان است که از طریق اثر ترومبین بر فیبرینوژن تشکیل می‌شود. سهولت پلیمریزاسیون، برهمکنش مطلوب سلول- ماتریس و سازوکار ذاتی برای اتصال و رهایش کنترل شده انواعی از فاکتورهای رشد (۱۶۸-۱۶۶)، فیبرین را به یک زیست ماده

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

مناسب در پزشکی بازساختی تبدیل می‌کند. در اندودنتیکس بازساختی، فیبرین یک زیست ماده برتر برای القای تشکیل بافت پالپ مانند است. Galler و همکاران (۱۶۹) مناسب بودن زیست مواد مختلف طبیعی و مصنوعی را به عنوان پایه داربست برای مهندسی بافت پالپ دندان بررسی کردند. آن‌ها از فیبرین، کلاژن، دو نوع پپتاید خودآرا و همچنین سه شکل از پلی (اتیلن گلیکول) ((Poly (ethylene glycol) (PEG) اصلاح شده استفاده کرده و گزارش دادند که زنده مانی DPSCs در داربست‌های مبتنی بر پلیمرهای طبیعی، به ویژه در ژل فیبرین، بطور قابل توجهی بیشتر از داربست‌های مبتنی بر پلیمرهای مصنوعی است. در ادامه، نتایج مشابهی از بررسی‌های درون تنی به دست آمد که در آن بافت پالپ مانند با گسترش انشعابات سیتوپلاسمی سلول‌ها به داخل توبول‌های عاجی در بیشتر موارد گروه فیبرین بازساخت شد، در حالیکه فقط یک بافت همبند کم دانسیته در گروه PEG تشکیل شد. چنین مشاهداتی نشان می‌دهد که فیبرین می‌تواند مناسب‌ترین زیست ماده برای القای تمایز ادنتوژنیک و بازساخت بافت پالپ مانند با استفاده از رویکردهای مبتنی بر سلول باشد. مطالعات درون تنی بر روی داربست‌های فیبرینی با استفاده از رویکردهای لانه گزینی سلول نیز توانایی این زیست ماده را در پشتیبانی از مهندسی بافت پالپ دندان تأیید کردند (۳۸،۴۰،۱۷۰). کاشت کانال‌های mm ۹ پر شده با ژل فیبرین در بالای استخوان جمجمه موش سبب رشد بافت داخل کانال و تمایز سلول‌های بنیادی مهاجر میزبان به سمت تشکیل بافت پالپ مانند شد (۴۰). با این وجود، زیست تخریب پذیری سریع فیبرین ممکن است روند بازساخت را به زمان کوتاه‌تری محدود کند (۱۷۱). یکی از راه‌های کاهش سرعت تخریب داربست‌های فیبرینی، ترکیب آن با سایر زیست مواد مانند زیست سرامیک‌ها (۱۷۲) یا پلیمرهای مصنوعی (۱۷۳) است که می‌توانند استحکام مکانیکی سازه را نیز بهبود بخشند. به عنوان مثال، Galler و همکاران (۱۷۳) یک ماده هیبریدی از طریق PEG دار کردن فیبرینوژن ساختند. ژل فیبرین‌دار به عنوان داربست برای بازساخت بافت‌های دندانی با استفاده از سلول‌های بنیادی ادنتوژنیک از جمله DPSCs و SHED زیست سازگاری مناسبی داشت و از تولید بافت همبند نرم رگ زایی شده توسط SHED در شرایط درون تنی پشتیبانی کرد. Lu و همکاران (۱۷۴) نیز فیبرینوژن را با PEG–دی آکریله اصلاح کردند تا به هیدروژلی با اتصال عرضی نوری و خواص قابل تنظیم دست یابند. کاربرد برون تنی هیدروژل‌های PEG– فیبرینوژن با سختی متفاوت به وضوح اثر سختی هیدروژل را بر ریخت شناختی و توان تمایزی DPSCs نشان داد. در هیدروژل‌های سخت‌تر، DPSCs بصورت گرد با تجمع سلولی بالا باقی ماندند و سطوح بالاتری از نشانگرهای ادنتوژنیک از جمله DSPP، DMP1 و OCN را بیان کردند. در حالیکه در هیدروژل‌های نرم‌تر، سلول‌ها شکل دوکی مانند با بیان بالاتر ژن کلاژن نوع I و بدون هیچ‌گونه معدنی زایی داشتند.

پلی ساکاریدها دسته دیگری از پلیمرهای طبیعی هستند که از طریق اتصال مونوساکاریدها با پیوندهای گلیکوزیدی تشکیل می‌شوند. از دیدگاه ساختاری، پلی ساکاریدها به دو دسته خطی و شاخه‌ای طبقه بندی می‌شوند (۱۷۵). هیالورونیک اسید، کیتوسان و آلژینات پلی ساکاریدهای خطی شناخته شده‌ای هستند که اغلب به عنوان پایه داربست در مهندسی بافت پالپ/عاج استفاده می‌شوند.

علاوه بر زیست سازگاری بالا و ویسکوالاستیسیتی، مطالعات پیشین نشان داده است که هیالورونیک اسید به توسعه پالپ دندان و شبکه عاجی کمک می‌کند (۱۷۶). چنین خواصی هیالورونیک اسید را به ماده‌ای مطلوب برای ساخت داربست برای اندودنتیکس بازساختی تبدیل می‌کند. مطالعات برون تنی نشان داده‌اند که هیالورونیک اسید از تمایز ادنتوژنیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی از جمله DPSCs و SCAP پشتیبانی کرده و محیط مناسبی را برای فعالیت معدنی این سلول‌ها فراهم می‌کند (۱۷۹–۱۷۷). به عنوان مثال، تیمار سلول‌های پالپ با غلظت‌های مختلف هیالورونیک اسید با وزن مولکولی بالا منجر به افزایش فعالیت ALP چنین سلول‌هایی در فاز اولیه و رسوب گره‌های معدنی بصورت وابسته به غلظت شد (۱۷۷). در این فرایند، گیرنده CD44 که یک گلیکوپروتئین سطح سلولی است و در عملکردهای مختلف سلولی مانند مهاجرت سلولی، چسبندگی و تمایز شرکت می‌کند از طریق اثر القایی هیالورونیک اسید بر معدنی زایی ایفای نقش کرد.

یک راه ساده برای ساخت داربست‌های هیالورونیک اسیدی استفاده از اتصال عرضی یونی است. اما، در مقایسه با هیدروژل‌های با اتصال عرضی شیمیایی، هیدروژل‌های دارای پیوند یونی فاقد پایداری شیمیایی و مکانیکی مناسب در شرایط فیزیولوژیکی هستند (۱۸۰). بر این اساس، Zhu و همکاران (۱۲۹) از یک هیدروژل تجاری هیالورونیک اسید که توسط پیوند کووالانسی حاصل می‌شود برای کپسوله کردن DPSCs

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

خوکی و بازساخت پالپ در دندان خوک استفاده کردند. ۴ ماه پس از تزریق ژل‌های حاوی سلول، بازساخت بافت پالپ مانند در تمام طول کانال ریشه به همراه تشکیل پل عاجی زیر پر کننده دندان و همچنین رسوب بافت عاج مانند در امتداد دیواره عاج مشاهده شد. با این حال، استفاده از داربست کلاژنی به جای هیالورونیک اسید منجر به تشکیل پل عاجی ضخیم‌تر و بازساخت بافت همگن‌تر شد که می‌تواند بدلیل سرعت پایین‌تر تخریب هیالورونیک اسید در مقایسه با کلاژن باشد. Silva و همکاران (۱۸۱) ویژگی‌های کموتاکتیک و رگ زایی داربست هیالورونیک اسید را در ترکیب با لیزات پلاکتی بررسی کردند. استحکام مکانیکی سازه از طریق افزودن نانوبلورهای سلولز افزایش یافته بود که زنده مانی و فعالیت متابولیکی سلول‌های پالپ کپسوله شده را در شرایط برون تنی کاهش می‌داد، اما حضور PL باعث بهبود اتصال و تکثیر سلول‌ها شد. ترکیب PL با هیدروژل نوری هیالورونیک اسید نیز به عنوان داربست زیست فعال بالقوه برای مهندسی بافت پالپ/عاج پیشنهاد شد چرا که سرعت تکثیر، فعالیت ALP و رسوب کلسیم سلول‌های پالپ را افزایش داد (۱۸۲).

کیتوسان بدلیل فراوانی، زیست سازگاری، تخریب پذیری و خواص ضدمیکروبی ذاتی به یک کاندیدای برجسته برای کاربرد در بازساخت تخصصی ریشه تبدیل شده است. Ducret و همکاران (۱۸۳) یک هیدروژل تزریقی کیتوسان- فیبرین را برای استفاده در مهندسی بافت پالپ طراحی کردند و اثر ضد باکتریایی مناسب آن را علیه انتروکوکوس فکالیس در عین حفظ سازگاری با سلول‌های بنیادی مزانشیمی/استرومایی پالپ دندان گزارش کردند. با این حال، حلالیت ضعیف کیتوسان در محلول‌های آبی خنثی و حلال‌های آلی، کاربرد آن را در مهندسی بافت محدود می‌کند. برای رفع چنین محدودیتی، محققان داربست‌های مبتنی بر کیتوسان را با استفاده از اتصال عرضی فیزیکی و شیمیایی ساختند. از آنجایی که کیتوسان یک پلی ساکارید با بار مثبت است، با زیست مواد با بار منفی مانند کربوکسی متیل سلولز، β-گلیسروفسفات، آلژینات و هیالورونیک اسید برهمکنش یونی خواهد داشت. با استفاده از چنین روشی در ساخت داربست می‌توان از خواص مطلوب هر دو جز بهره برد و سازه‌هایی با خواص تنظیم پذیر ساخت. به عنوان مثال، افزودن کربوکسی متیل سلولز به کیتوسان برای تشکیل داربست یونی نه تنها سازگاری سلولی سازه را بهبود بخشید، بلکه بیان ژن‌های ON و DSPP توسط DPSCs را هم افزایش داد (۱۸۴). علاوه بر پیوند یونی، گروه‌های آمین و هیدروکسیل آزاد کیتوسان نیز می‌توانند وارد طیف گسترده‌ای از پیوندهای شیمیایی شوند. با این حال، داربست‌های کیتوسانی به تنهایی خاصیت اتصال سلولی ندارند.

یکی از راه‌های بهبود رفتار سلولی کیتوسان، اصلاح سطح آن از طریق تثبیت پپتایدها یا پروتئین‌های کوچک حاوی مکان‌های زیست فعال است. در این رابطه Sana و همکاران (۱۸۵) RDG و فیبرونکتین را بر سطح داربست کیتوسانی تثبیت کردند تا رفتار DPSCs کشت شده بر روی سطح را کنترل و هدایت کند. آن‌ها گزارش کردند که DPSCs به صورت کروی روی سطح داربست کیتوسان باقی می‌مانند و تکثیر نمی‌شوند. تثبیت RGD روی سطح کیتوسان باعث افزایش اتصال DPSCs شد اما مانع شکل کروی آن‌ها نشد. در مقابل، اتصال فیبرونکتین منجر به اتصال و گسترش DPSCs بر روی سطح داربست و به شکل ستاره مانند شد. با اینحال، به منظور هدایت تمایز ادنتوژنیک این سلول‌ها، مولکول‌های سیگنال دهی مناسب لازم بود. پروتئین‌های زیست فعال ECM نیز می‌توانند در ترکیب با کیتوسان برای تشکیل داربست‌های کامپوزیتی استفاده شوند. به عنوان مثال، یک داربست کلاژن-کیتوسان حاوی حامل‌های پلاسمید کد کننده ژن BMP-7 برای جهت‌دهی تمایز ادنتوژنیک DPSCs ساخته شد (۱۸۶).

آلژینات یک پلی ساکارید خطی آنیونی است که زیست سازگاری و سهولت ژل شدن آن را به یک زیست ماده همه کاره در مهندسی بافت تبدیل کرده است. با این حال، اتصال سلولی ضعیف مهم‌ترین محدودیت آلژینات برای کاربرد در بازساخت تخصصی ریشه است. Bhoj و همکاران (۱۸۷) یک هیدروژل آلژینات دارای RGD و حاوی VEGF، FGF-2، DPSCs و سلول‌های اندوتلیال به شکل گوتاپرکا ساختند که زیست-سازگاری کافی در ۷ روز کشت آزمایشگاهی داشت. اما در روز ۱۴، سلول‌ها به صورت خوشه‌ای درآمدند و تکثیر آن‌ها کاهش یافت. ژنگ و همکاران با استفاده از آلژینات RGD دار و نانوسیلیکات لاپونیت میکروژل‌های هیبریدی برای کپسوله کردن DPSCs و VEGF توسعه دادند (۱۸۸). لاپونیت یک خاک رس مصنوعی با نانو ساختار باردار است که آن را قادر می‌سازد با بسیاری از ترکیبات مانند داروهای کوچک و فاکتورهای رشد برهمکنش الکترواستاتیک داشته باشد (۱۸۹). افزودن لاپونیت به چنین میکروژل‌هایی نه تنها باعث رهایش پایدار VEGF تا

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

۲۸ روز شد، بلکه خواص مکانیکی را بهبود بخشید و بیان ژن‌های مرتبط با تمایز ادنتوژنیک را در شرایط برون تنی ارتقا داد. همچنین، کاشت میکروژل‌های طراحی‌شده تزریق شده در کانال ریشه با طول mm ۴ در موش منجر به تشکیل بافت پالپ مانند با رگ زایی غنی شد. اما، تخریب آهسته میکروژل‌ها باعث ایجاد حفراتی در بافت جدید شد. مطالعات موجود نشان دهنده امکان استفاده از داربست‌های مبتنی بر آلژینات برای بازساخت پالپ دندان است. با این حال، تعداد گزارش‌هایی که از آلژینات به عنوان پایه داربست برای این کاربرد استفاده کرده‌اند، محدود است و مطالعات بیشتری برای ارزیابی توان این زیست ماده در بازساخت تخصصی ریشه لازم است.

ECM سلول زدایی شده

ECM جز غیرسلولی بافت است که علاوه بر پشتیبانی ساختاری از اجزای سلولی با ارائه نشانه‌های زیست شیمیایی و زیست مکانیکی نقش حیاتی در تنظیم رفتار سلول ایفا می‌کند (۱۹۰،۱۹۱). در پزشکی بازساختی، ECM به طور گسترده‌ای به عنوان منبع طبیعی استخراج داربست‌های زیستی به شکل شبکه سلول زدایی شده یا هیدروژل برای تقلید بهتر از ریزمحیط‌های خاص بافت و هدایت بازساخت بافت جدید استفاده می‌شود. داربست‌های مشتق شده از ECM پالپ دندان می‌توانند گزینه بهینه‌ای برای بازساخت بافت پالپ/عاج باشند چرا که پیچیدگی طبیعی پالپ را از طریق حفظ مولکول‌های سیگنال دهی خاص بافت، پروتئین‌ها، گلیکوزامینوگلیکان‌ها و شبکه‌های عروقی، لنفاوی و عصبی ECM شبیه سازی می‌کند (۱۹۲). سلول زدایی پالپ دندان خوک نشان داد که پروتئین‌های ECM مانند کلاژن نوع I، DSP، DMP1 و vWF پس از سلول‌زدایی حفظ شده‌اند (۱۹۳). همچنین، گزارش شده است که ECM پالپ سلول زدایی شده می‌تواند تمایز سلول‌های بنیادی فولیکول دندان را به سمت رده‌های ادنتوژنیک و بازساخت بافت پالپ مانند در شرایط درون تنی القا کند (۱۹۴). بدین ترتیب، Hu و همکاران (۱۹۵) پالپ سلول زدایی شده دندان خوک را در برش‌هایی از ریشه دندان به ضخامت mm ۱ قرار داده و DPSCs را روی آن کشت دادند. بررسی بافت شناسی نمونه‌ها پس از ۲ ماه پیوند زیر جلدی در موش، بازساخت بافت پالپ مانند با رسوب بافت معدنی و لایه‌ای از سلول‌های شبه ادنتوبلاست را نشان داد که در نزدیکی دیواره عاج DSPP بیان می‌کردند. همچنین قرار دادن داربست مشتق شده از ECM پالپ دندان خوک همراه با القای خونریزی در دندان سگ، به القای مهاجرت و تمایز سلول‌های میزبان و بازساخت بافت پالپ مانند بیان‌کننده CD31 و DSP منجر شد (۱۹۳). با اینحال، استفاده از ماتریس‌های زنوگرافت با خطر ایمنی زایی همراه است. از این رو، Song و همکاران (۱۹۶) با موفقیت پالپ دندان انسان را در برش‌های دندان‌های کشیده شده، سلول زدایی کرده و پشتیبانی آن از تکثیر و تمایز SCAP در شرایط برون تنی را گزارش دادند.

هیدروژل‌های مشتق شده از ECM سلول زدایی شده نوع دیگری از داربست‌ها هستند که می‌توانند در کاربردهای اندودنتیکس بازساختی استفاده شوند. گزارش شده است که ECM پالپ خوکی سلول زدایی شده پس از هضم و به عنوان مکمل در محیط کشت تکثیر سلول‌های پالپ را افزایش داده و توان مهاجرتی آن‌ها را تقویت می‌کند (۱۹۳). Paduano و همکاران (۱۹۷) یک داربست هیدروژلی را از طریق معدنی زدایی و سلول زدایی ECM مشتق شده از استخوان اسفنجی گاو برای تحریک تمایز ادنتوژنیک DPSCs ساختند. پالپ سلول‌زدایی شده گاو نیز پس از هضم آنزیمی برای ساخت داربست متخلخل از طریق ژل‌سازی محلول خنثی‌شده آن در دمای ۳۷°C و خشک‌کردن انجمادی مورد استفاده قرار گرفت (۱۹۲) اما، گزارش شده است که داربست‌های اسفنجی حاصل برای بازساخت پالپ مناسب نیستند زیرا در محیط کشت محلول بوده و به راحتی تجزیه می‌شوند. در چنین حالتی، اتصال عرضی شیمیایی می‌تواند مفید باشد.

برخلاف این نتایج امیدوارکننده، استفاده از ECM سلول زدایی شده در عمل چالش‌هایی را به همراه دارد. موضوع مهمی که در فرایند سلول زدایی باید مورد توجه قرار گیرد، انتخاب دستورالعمل سلول زدایی مناسب است. یک روش مناسب باید منجر به بیشترین حذف اجزای سلولی با حفظ ساختار طبیعی شبکه شود. مشکل دیگر ECM سلول زدایی شده، دسترسی محدود به بافت پالپ انسان است. به عنوان یک راه حل، Zhang و همکاران (۱۹۸) ECM ترشح شده توسط DPSCs در حین کشت دوبعدی در حضور l-آسکوربیک اسید را سلول زدایی کردند. در این پژوهش کشت مجدد DPSCs بر روی شبکه حاصل منجر به افزایش تکثیر سلول‌ها در شرایط برون تنی با حفظ خواص بنیادی و تشکیل بافت پالپ مانند با ECM سازمان‌یافته در شرایط درون تنی شد.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

Ravindran و همکاران (۱۹۹،۲۰۰) یک داربست کلاژن/کیتوسان را با DPSCs به مدت ۲ هفته در محیط تمایزی کشت دادند تا ECMترشح شود. پس از سلول زدایی مشاهده شد که داربست حاصل حاوی پروتئین‌های مخصوص پالپ، مانند DSP، DPP و DMP1، است و از تمایز ادنتوژنیک و معدنی زایی DPSCs و سلول‌های بنیادی استخراج شده از رباط پیرادندانی در شرایط برون تنی و درون تنی پشتیبانی می‌کند. با استفاده از روشی مشابه، Huang و همکاران (۲۰۱) یک داربست ECM دوگانه متشکل از یک ECM مخصوص پالپ و یک ECM اندوتلیال برای شبیه سازی بهتر ECM بافت طبیعی ساختند. بدین ترتیب پروتئین‌های مورد نیاز برای تمایز ادنتوژنیک مانند DMP1، DPP، DSP و BMP-2 و همچنین پروتئین‌های مورد نیاز برای رگ زایی مانند vWF، VEGF و bFGF در داربست وجود داشت که باعث ارتقا تکثیر و تمایز ادنتوژنیک DPSCs در شرایط برون تنی و رگ زایی در شرایط درون تنی شد. اما، دشواری ساخت چنین داربست‌هایی و همچنین ماهیت پیش ساخته آن‌ها، کاربرد این نوع داربست را در بالین محدود می‌کند. علاوه بر این، در مقایسه با ECM پالپ سلول‌زدایی شده، ریزساختارهایی مانند عروق خونی و لنفاوی در چنین سازه‌هایی یافت نمی‌شود (۱۹۸).

کنسانتره‌های پلاکتی

کنسانتره‌های پلاکتی دسته‌ای از مواد اتولوگ متشکل از ماتریس فیبرین و مجموعه‌ای از سیتوکین‌های کلیدی و فاکتورهای رشد هستند که به طور گسترده در دندانپزشکی بویژه اندودنتیکس بازساختی استفاده می‌شوند. PRP، PRF و CGF سه نسل از کنسانتره‌های پلاکتی هستند که از خون کامل استخراج می‌شوند. تهیه از خون بیمار، سهولت آماده سازی، ریزمعماری الیافی، خاصیت کشسانی مناسب، هزینه کم و دارا بودن مولکول‌های سیگنال دهی مانند TGF-β1، VEGF، PDGF، FGF کنسانتره‌های پلاکتی را به زیست موادی مناسب در بازساخت تخصصی ریشه برای هدایت تمایز ادنتوژنیک تبدیل کرده است. تاکنون چندین محقق از این زیست مواد به تنهایی یا همراه با لخته خون برای بهبود نتایج بالینی فرایند بازساخت پالپ/عاج استفاده کرده‌اند. برای بررسی جامع کاربرد بالینی کنسانتره‌های پلاکتی در اندودنتیکس بازساختی، خوانندگان به منابع دیگر ارجاع داده می‌شوند (۲۰۶-۲۰۲).

PRP نسل اول از کنسانتره‌های پلاکتی است که به طور گسترده برای بهبود ترمیم یا بازساخت در کاربردهای درمانی دهان و دندان استفاده می‌شود. ژل PRP را می‌توان از طریق افزودن کلسیم کلرید و/یا ترومبین به PRP استخراج شده ساخت. برای ارزیابی توان PRP در بازساخت بافت پالپ مانند، ژو و همکاران آزمایشی را در یک مدل موضعی در دهان سگ طراحی کردند که در آن PRP با/بدون DPSCs اتولوگ در دندان‌های بالغ سگ که سوراخ راس ریشه آن‌ها بزرگ شده بود قرار دادند و نتایج را با نتایج بدست آمده از روش القای خونریزی مقایسه کردند. بررسی‌های رادیولوژی و بافت شناسی نشان داد که جایگزینی لخته خون با PRP مملو از سلول هیچگونه بهبودی در بازساخت بافت ایجاد نمی‌کند. در گروه لخته خون، بافت جدید در امتداد طولی تمام کانال‌های ریشه تشکیل شد، در حالی که در گروه‌های PRP با/بدون سلول، برخی از کانال‌ها بدون بافت جدید باقی ماندند. علاوه بر این، به جای بافت پالپ/عاج، بافت شبه رباط پیرادندانی با جزایر استخوانی و بافت سمان مانند در امتداد دیواره عاجی تشکیل شد (۲۰۷،۲۰۸). استفاده از PRP در دندان‌های نابالغ سگ با التهاب آپیکال القا شده (۲۰۹) و در دندان‌های موش خرمایی با نکروز پالپ (۲۱۰) نیز منجر به تشکیل بافت‌های جدیدی شد که ویژگی‌های بافت‌شناختی آن‌ها متفاوت از پالپ/عاج بود. علاوه بر عدم وجود مزیت قابل ملاحظه در بازساخت بافت پالپ/عاج، استفاده از PRP با خطر بالقوه ایمنی زایی بدلیل استفاده از ماده ضد انعقاد و ترومبین همراه است (۲۱۱). از اینرو، دیگر نسل‌های کنسانتره‌های پلاکتی، یعنی PRF و CGF، مورد توجه قرار گرفته‌اند.

PRF یک نسل اصلاح شده از کنسانتره‌های پلاکتی است که تنها با یک مرحله سانتریفیوژ خون تهیه و فرایند لخته شدن و تشکیل شبکه فیبرین آن بدون نیاز به دستکاری شیمیایی بطور ذاتی فعال می‌شود. همچنین، در مقایسه با PRP، تاثیر قابل توجهی بر تکثیر، مهاجرت و تمایز ادنتوژنیک سلول‌های پالپ دارد (۱۱۶). مطالعات برون تنی نشان داده‌اند که غشای PRF اثر تحریکی بر تکثیر و تمایز ادنتوبلاستیک DPSCs کشت شده دارد (۲۱۲). همچنین، ترکیب قطعات صفحات سلولی DPSCs سگ با غلظت‌های مختلف گرانول‌های PRF منجر به افزایش تکثیر سلولی و بیان ژن‌های استئو/ادنتوژنیک به روشی وابسته به غلظت PRF و زمان کشت شد (۲۱۳). چنین سازه‌ای قادر به بازساخت

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

بافت پالپ مانند با ساختار فشرده و بافت عاج مانند در شرایط درون تنی بود. مشابه PRF، ژل سه بعدی CGF نیز با یک مرحله سانتریفیوژ و از طریق فعال سازی ذاتی آبشارهای لخته سازی تشکیل می‌شود. اما، در مقایسه با PRF، CGF به دلیل شرایط سانتریفیوژ، پایداری بیشتر و بافت سخت‌تری دارد و حاوی فاکتورهای رشد بیشتری است (۱۱۷،۲۱۱). با این وجود، در بازساخت تخصصی ریشه تنها تعداد انگشت شماری از مطالعات عملکرد CGF را به عنوان یک داربست زیست فعال ارزیابی کرده‌اند. به عنوان مثال، Jin و همکاران (۲۱۱) از قطعات کوچک غشا CGF، ساخته شده از طریق فشردن ژل CGF، برای ارزیابی زیست سازگاری آن به عنوان داربست برای کشت DPSCs استفاده کردند. تصاویر SEM نشان داد که DPSCs به خوبی به سطح غشا CGF متصل شده و شکل کشیده به خود می‌گیرند که تاییدی بر زیست سازگاری مطلوب داربست CGF است. همچنین، قرار دادن CGF در دندان سگ منجر به بسته شدن راس ریشه، رسوب بافت پیش عاج مانند در امتداد دیواره عاجی و رشد بافت همبند نرم در کانال ریشه شد که VEGF و نستین بیان می‌کرد. اما، تخریب سریع و خواص غیرقابل تنظیم کنسانتره‌های پلاکتی مانع از کاربرد آن‌ها در بازساخت بافت پالپ/عاج از طریق رویکردهای مبتنی بر مهندسی بافت می‌شود. علاوه بر این، نتایج استفاده از این مواد بدلیل تفاوت کیفیت محصول بدست آمده میان افراد مختلف با نبود قطعیت همراه است (۲۱۴،۲۱۵).

داربست‌های کامپوزیتی

یکی از امیدوارکننده‌ترین رویکردها برای تولید داربست‌هایی که به درستی پیچیدگی بافت‌های بومی را تقلید می‌کنند، ساخت داربست‌های کامپوزیتی چندمنظوره است. تاکنون از داربست‌های کامپوزیتی متعددی برای مهندسی بافت پالپ/عاج استفاده شده است. ساختار پیچیده‌تر، بهبود برهمکنش سلولی و خواص فیزیکی- شیمیایی قابل تنظیم یک داربست کامپوزیتی می‌تواند عملکرد آن‌ها را در مقایسه با داربست تک جزئی بهبود بخشد. بهینه سازی پاسخ سلولی یک هیدروژل تجاری متشکل از PEG- دی آکریله، هیالورونیک اسید تیوله و ژلاتین تیوله، از طریق تنظیم نسبت اجزا نقش هر جز را در دستیابی به تکثیر و توزیع DPSCs روشن کرد (۲۱۶). ژلاتین زنده مانی و سرعت تکثیر سلول را افزایش داد، در حالی که غلظت PEG قابلیت تزریق ساختار را تعیین می‌کرد. همچنین، افزودن فیبرونکتین به ساختار منجر به گسترش بیشتر سلول‌ها شد.

در میان ترکیبات احتمالی، کامپوزیت‌های پلیمر مصنوعی/ طبیعی زیست سرامیک و پلیمر- پلیمر مرسوم‌ترین ترکیبات مورد استفاده در ساخت داربست برای مهندسی بافت پالپ/عاج هستند. بطور خاص، داربست‌های کامپوزیتی پلیمر طبیعی- زیست سرامیک توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده‌اند زیرا می‌توانند ECM طبیعی بافت‌های پالپ و عاج را تقلید کنند که به ترتیب عمدتاً از فاز آلی (کلاژن) و فاز معدنی تشکیل شده‌اند. با ارائه برهمکنش مناسب سلول- شبکه و ایفای نقش در معدنی زایی، کلاژن را می‌توان فاز آلی سازه در نظر گرفت، در حالی که زیست سرامیک‌ها به عنوان فاز تقویت‌کننده معدنی برای القای تمایز ادنتوژنیک و معدنی زایی عمل می‌کنند (۲۱۷،۲۱۸). داربست کامپوزیتی مبتنی بر کلاژن از طریق مخلوط کردن مش نانوالیاف شیشه زیست فعال با محلول کلاژن و به دنبال آن اتصال عرضی شیمیایی ساخته شد (۲۱۹). نتایج حاصل از مطالعات سلولی نشان داد که وجود شیشه زیست فعال تکثیر سلول‌های پالپ، رسوب گره‌های معدنی و بیان ژن‌های ادنتوژنیک را افزایش می‌دهد. استفاده از سایر اعضای زیست سرامیک‌ها، مانند کلسیم آلومینات (۲۲۲-۲۲۰) و هیدروکسی آپاتیت (۱۳۱)، به عنوان فاز معدنی در داربست‌های کامپوزیتی نیز منجر به تقویت توان استئو/ادنتوژنیک سازه شد. کیتوسان یکی دیگر از زیست موادی است که به عنوان فاز آلی در داربست‌های کامپوزیتی برای بازساخت تخصصی ریشه استفاده شده است. برای مثال، داربست کامپوزیتی کیتوسان/نانوهیدروکسی آپاتیت برای مهندسی بافت‌های دندان تهیه شد (۲۲۳). Noohi و همکاران (۲۲۴) هیدروژلی زیست فعال و درجا تشکیل شونده بر پایه پلیمرهای واکنش دهنده نوری مشتق شده از زیست پلیمرهای کیتوسان و کلاژن ساخته‌اند. هیدروژل موردنظر از طریق ادغام عصاره PRF در هیدروژل دو جزئی مبتنی بر کلاژن متاکریلات و کیتوسان متاکریلات ساخته شد که نیازهای اساسی برای کاربرد در مهندسی بافت پالپ/عاج نظیر تزریق پذیری، سازگاری سلولی، زیست تخریب پذیری، رهایش عوامل زیست فعال، القای مهاجرت و هدایت تمایز ادنتوژنیک را برآورده می‌کرد. در ادامه آن‌ها از دو نوع پپتاید ضد میکروبی، به عنوان جایگزین عصاره PRF استفاده و توان آن‌ها را در کنترل عفونت باکتریایی و بهبود نتایج درمان‌های اندودنتیکس

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

بازساختی در شرایط برون تنی ارزیابی کردند (۲۲۵). نتایج به دست آمده قابلیت هیدروژل‌های ضدمیکروبی مهندسی شده برای کاربرد در مهندسی بافت پالپ/عاج را نشان داد. علاوه بر ویژگی‌های ضروری داربست در مهندسی بافت پالپ/عاج، هیدروژل‌های توسعه یافته حاوی پپتایدهای ضدمیکروبی دارای فعالیت ضد میکروبی نیز بودند که در درمان‌های اندودنتیکس بازساختی بسیار مطلوب است. همچنین، هر دو پپتاید ضدمیکروبی زیست فعال بوده و مهاجرت و تمایز ادنتوژنیک SCAP را در شرایط برون تنی ارتقا دادند.

یک رویکرد جالب دیگر در طراحی داربست‌های کامپوزیتی برای کاربرد در بازساخت تخصصی ریشه، که در سال‌های اخیر محبوبیت بیشتری پیدا کرده، داربست‌های مبتنی بر آلژینات است که توسط چاپ زیستی سه بعدی ساخته می‌شوند. برای آشکار کردن بهتر تفاوت میان چاپ زیستی و روش‌های مرسوم، Yu و همکاران (۲۲۶) مناسب بودن داربست آلژینات/ژلاتین ساخته شده به روش توده‌ای و داربست چاپ شده را برای بقای DPSCs مقایسه کردند. آن‌ها دریافتند که اتصال ۱۰۰٪ ساختار سه بعدی و نفوذپذیری مناسب مواد مغذی و اکسیژن در داربست کامپوزیتی چاپ شده محیط بهتری را برای اتصال و رشد DPSCs ایجاد می‌کند و سلول‌ها توزیع مناسب‌تری در داربست دارند. هیدروژل کامپوزیتی زیست فعال دیگری نیز با استفاده از ترکیب آلژینات سدیم با بخش‌های محلول و نامحلول شبکه عاج به عنوان جوهرزیستی و کلسیم کلراید به عنوان اتصال دهنده عرضی چاپ شد (۲۲۷). هیدروژل چاپ شده، زنده مانی SCAP کپسوله شده را بهبود بخشید. با این وجود، ماهیت پیش ساخته سازه‌های چاپی کاربرد آن‌ها را در بازساخت تخصصی ریشه محدود می‌کند. برای مقابله با این مشکل، Campos و همکاران (۲۲۸) از روش چاپ زیستی دستی (Hand-held bioprinting) در محل برای ساخت داربست در داخل ریشه دندان استفاده کردند. رسوب کنترل شده قطرات، دقت بالا به دلیل تولید قطرات نانولیتری، حداقل هدر رفت جوهر زیستی و حذف خطر به دام افتادن حباب هوا به عنوان مزایای اصلی چنین روشی برشمرده شده است. داربست مورد نظر بر مبنای کلاژن نوع I و آگارز و حاوی سلول‌های پالپ و اندوتلیال در داخل ریشه دندان کشیده شده گاو که به صورت مکانیکی بزرگ شده بود چاپ شد. پس از ۱۴ روز کشت در شرایط برون تنی، سازه شکل اصلی خود را حفظ کرده و یک شبکه عروقی در آن تشکیل شده بود. البته لازم به بیان است که محققان با استفاده از یک سیم فلزی، کانالی را در داخل ساختار چاپی برای نفوذ بهتر مواد مغذی از محیط کشت به داربست ایجاد کردند که امکان کاربرد آن باید در محیط‌های بالینی مورد ارزیابی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

روش‌های بالینی کنونی برای بازساخت پالپ دندان منجر به نتایج امیدوارکننده‌ای از نظر بهبود ضایعات پری آپیکال و تکامل ریشه شده است. با این حال، استفاده از چنین روش‌هایی با محدودیت‌هایی نظیر غیر قابل پیش بینی بودن و وابستگی نتایج به بیمار همراه است. بدین ترتیب، تلاش‌های بسیاری به بازساخت بافت پالپ/عاج از طریق رویکردهای مبتنی بر مهندسی بافت اختصاص یافته است تا بتوان ساز و کاری جدید برای جایگزینی با روش‌های بالینی مرسوم پیشنهاد داد. تاکنون، ترکیب‌های مختلفی از اجزای سه‌گانه مهندسی بافت بررسی شده‌اند که برخی از کاستی‌های مرتبط با روش‌های بالینی کنونی را برطرف می‌کنند. با این حال، برای پیشنهاد یک پروتکل بازساخت ایده آل بالینی بر اساس رویکرد مهندسی بافت، مطالعات بیشتر و در مدل‌های حیوانی مرتبط‌تر مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این پژوهش توسط موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) تحت گرنت با شماره ۹۷۲۸۰۹ حمایت مالی شده است.

Rferences

1- Galler KM. Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations. Int Endod J. 2016;49(10):926-36.

2- Albuquerque MTP, Valera MC, Nakashima M, Nör JE, Bottino MC. Tissue-engineering-based strategies for regenerative endodontics. J Dent Res. 2014;93(12):1222-31.

3- Saoud TMA, Ricucci D, Lin LM, Gaengler P. Regeneration and repair in endodontics-a special issue of the regenerative endodontics-a new era in clinical endodontics. Dent J. 2016;4(1):3.

4- Lin LM, Huang GT-J, Sigurdsson A, Kahler B. Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term. Int Endod J. 2021;54(6):887-901.

5- Bezgin T, Sönmez H. Review of current concepts of revascularization/revitalization. Dent Traumatol.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

2015;31(4):267-73.

6- Verma P, Nosrat A, Kim JR, Price JB, Wang P, Bair E, et al. Effect of residual bacteria on the outcome of pulp regeneration in vivo. J Dent Res. 2017;96(1):100-6.

7- Lin LM, Shimizu E, Gibbs JL, Loghin S, Ricucci D. Histologic and histobacteriologic observations of failed revascularization/revitalization therapy: A case report. J Endod. 2014;40(2):291-5.

8- Tabassum S, Khan FR. Failure of endodontic treatment: The usual suspects. Eur J Dent. 2016;10(1):144-7.

9- Ribeiro JS, Münchow EA, Ferreira Bordini EA, de Oliveira da Rosa WL, Bottino MC. Antimicrobial therapeutics in regenerative endodontics: A scoping review. J Endod. 2020;46(9):S115-27.

10- Gomes BPFA, Pinheiro ET, Jacinto RC, Zaia AA, Ferraz CCR, Souza-Filho FJ. Microbial analysis of canals of root-filled teeth with periapical lesions using polymerase chain reaction. J Endod. 2008;34(5):537-40.

11- Shaik J, Garlapati R, Nagesh B, Sujana V, Jayaprakash T, Naidu S. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of triple antibiotic paste and calcium hydroxide using chitosan as carrier against Candida albicans and Enterococcus faecalis: An in vitro study. J Conserv Dent. 2014;17(4):335-9.

12- Ballal NV, Kundabala M, Bhat KS, Acharya S, Ballal M, Kumar R, et al. Susceptibility of Candida albicans and Enterococcus faecalis to chitosan, chlorhexidine gluconate and their combination in vitro. Aust Endod J. 2009;35(1):29-33.

13- Gomes BPFA, Souza SFC, Ferraz CCR, Teixeira FB, Zaia AA, Valdrighi L, et al. Effectiveness of 2% chlorhexidine gel and calcium hydroxide against Enterococcus faecalis in bovine root dentine in vitro. Int Endod J. 2003;36(4):267-75.

14- Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? J Endod. 2004;30(4):196-200.

15- Huang GTJ, Liu J, Zhu X, Yu Z, Li D, Chen C, et al. Pulp/dentin regeneration: It should be complicated. J Endod. 2020;46(9):S128-34.

16- Windley W, Teixeira F, Levin L. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. J Endod. 2005;31(6):439-43.

17- Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, Iwaku M, Hoshino E. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. Int Endod J. 1996;29(2):118-24.

18- Kim J-H, Kim Y, Shin S-J, Park J-W, Jung I-Y. Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: A case report. J Endod. 2010;36(6):1086-91.

19- Petrino JA, Boda KK, Shambarger S, Bowles WR, Mcclanahan SB. Challenges in regenerative endodontics: a case series. J Endod. 2010;36(3):536-41.

20- Porter MLA, Münchow EA, Albuquerque MTP, Spolnik KJ, Hara AT, Bottino MC. Effects of novel 3-dimensional antibiotic-containing electrospun scaffolds on dentin discoloration. J Endod. 2016;42(1):106-12.

21- Akcay M, Arslan H, Yasa B, Kavrik F, Yasa E. Spectrophotometric analysis of crown discoloration induced by various antibiotic pastes used in revascularization. J Endod. 2014;40(6):845-8.

22- Karczewski A, Feitosa SA, Hamer EI, Pankajakshan D, Gregory RL, Spolnik KJ, et al. Clindamycin-modified triple antibiotic nanofibers: a stain-free antimicrobial intracanal drug delivery system. J Endod. 2018;44(1):155-62.

23- Shokouhinejad N, Razmi H, Farbod M, Alikhasi M, Camilleri J. Coronal tooth discoloration induced by regenerative endodontic treatment using different scaffolds and intracanal coronal barriers: a 6-month ex vivo study. Restor Dent Endod. 2019;44(3):1-10.

24- Maniglia-Ferreira C, de Almeida-Gomes F, Pinto MMN, de Sousa Barbosa FT, de Farias Filho DM, Albuquerque NLG. In vitro evaluation of the antimicrobial effects of different intracanal medications in necrotic immature teeth. Eur Arch Paediatr Dent. 2016;17(4):251-5.

25- Latham J, Fong H, Jewett A, Johnson JD, Paranjpe A. Disinfection efficacy of current regenerative endodontic protocols in simulated necrotic immature permanent teeth. J Endod. 2016;42(8):1218-25.

26- Chrepa V, Henry MA, Daniel BJ, Diogenes A. Delivery of apical mesenchymal stem cells into root canals of mature teeth. J Dent Res. 2015;94(12):1653-9.

27- Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. Pediatr Dent. 2007;29(1):47-50.

28- Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. Endod Top. 2013;28(1):2-23.

29- Almutairi W, Yassen GH, Aminoshariae A, Williams KA, Mickel A. Regenerative endodontics: a systematic analysis of the failed cases. J Endod. 2019;45(5):567-77.

30- Simon SRJ, Tomson PL, Berdal A. Regenerative endodontics: Regeneration or repair? J Endod. 2014;40(4S): S70-5.

31- Simon S, Smith AJ. Regenerative endodontics. Br Dent J. 2014;216(6):E13.

32- Mooney DJ, Powell C, Piana J, Rutherford B. Engineering dental pulp-like tissue in vitro. Biotechnol Prog. 1996;12(6): 865-8.

33- Bohl KS, Shon J, Rutherford B, Mooney DJ. Role of synthetic extracellular matrix in development of engineered dental pulp. J Biomater Sci Polym Ed. 1998;9(7):749-64.

34- Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci. 2000;97(25):13625-30.

35- Huang GTJ. Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress. Regen Med 2009;4(5):697-707.

36- Galler KM, Widbiller M. Perspectives for cell-homing approaches to engineer dental pulp. J Endod. 2017;43(9):S40-5.

37- Eramo S, Natali A, Pinna R, Milia E. Dental pulp regeneration via cell homing. Int Endod J. 2018;51(4):405-19.

38- Widbiller M, Driesen RB, Eidt A, Lambrichts I, Hiller KA, Buchalla W, et al. Cell homing for pulp tissue engineering with

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

endogenous dentin matrix proteins. J Endod. 2018;44(6):956-62.
39- Suzuki T, Lee CH, Chen M, Zhao W, Fu SY, Qi JJ, et al. Induced migration of dental pulp stem cells for in vivo pulp regeneration. J Dent Res. 2011;90(8):1013-8.
40- Ruangsawasdi N, Zehnder M, Weber FE. Fibrin gel improves tissue ingrowth and cell differentiation in human immature premolars implanted in rats. J Endod. 2014;40(2): 246-50.
41- Kim JY, Xin X, Moioli EK, Chun J, Lee CH, Chen M, et al. Regeneration of dental-pulp-like tissue by chemotaxis-induced cell homing. Tissue Eng Part A. 2010;16(10):3023-31.
42- Li L, Wang Z. PDGF-BB, NGF and BDNF enhance pulp-like tissue regeneration via cell homing. RSC Adv. 2016;6(111):109519-27.
43- Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. J Dent Res. 2002;81(8):531-5.
44- Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. PLoS. One 2006;1(1):e79.
45- Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of apical papilla and its residing stem cells from human immaturer permanent teeth-A pilot study. J Endod. 2008;34(2):166-71.
46- Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proc Natl Acad Sci. 2003;100(10):5807-12.
47- Ching HS, Luddin N, Rahman IA, Ponnuraj KT. Expression of odontogenic and osteogenic markers in DPSCs and SHED: A review. Curr Stem Cell Res Ther. 2017;12(1):71-9.
48- Alleman M, Low E, Truong K, Huang E, Hill CK, Chen TY, et al. Dental pulp-derived stem cells (DPSC) differentiation in vitro into odontoblast and neuronal progenitors during cell passaging is associated with alterations in cell survival and viability. Int J Med Biomed Res. 2013;2(2):133-41.
49- Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Tsiftsoglou A, Garefis P, Koidis P, et al. Comparative analysis of in vitro osteo/odontogenic differentiation potential of human dental pulp stem cells (DPSCs) and stem cells from the apical papilla (SCAP). Arch Oral Biol. 2011;56(7):709-21.
50- Luzuriaga J, Pastor-Alonso O, Encinas JM, Unda F, Ibarretxe G, Pineda JR. Human dental pulp stem cells grown in neurogenic media differentiate into endothelial cells and promote neovasculogenesis in the mouse brain. Front Physiol. 2019;10:347.
51- Xu JG, Gong T, Wang YY, Zou T, Heng BC, Yang YQ, et al. Inhibition of TGF-β signaling in SHED enhances endothelial differentiation. J Dent Res. 2018;97(2):218-25.
52- Zhou Y, Zhang C, Liang K, Li J, Yang H, Liu X, et al. Photopolymerized water-soluble maleilated chitosan/methacrylated poly (vinyl alcohol) hydrogels as potential tissue engineering scaffolds. Int J Biol Macromol. 2018;106:227-33.
53- Koutsoumparis A, Vassili A, Bakopoulou A, Ziouta A, Tsiftsoglou AS. Erythropoietin (rhEPOa) promotes endothelial transdifferentiation of stem cells of the apical papilla (SCAP). Arch Oral Biol. 2018;96:96-103.
54- Kiraly M, Porcsalmy B, Pataki A, Kadar K, Jelitai M, Molnar B, et al. Simultaneous PKC and cAMP activation induces differentiation of human dental pulp stem cells into functionally active neurons. Neurochem Int. 2009;55(5):323-32.
55- Chang C, Chang K, Tsai S, Chang H-H, Lin C-P. Neurogenic differentiation of dental pulp stem cells to neuron-like cells in dopaminergic and motor neuronal inductive media. J Formos Med Assoc. 2014;113(12):956-65.
56- Wang J, Wang X, Sun Z, Wang X, Yang H, Shi S, et al. Stem cells from human-exfoliated deciduous teeth can differentiate into dopaminergic neuron-like cells. Stem Cells Dev. 2010;19(9):1375-83.
57- Wang J, Liu X, Jin X. The odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells on nanofibrous poly(L-lactic acid) scaffolds in vitro and in vivo. Acta Biomater. 2010;6(10): 3856-63.
58- 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.
59- Sakai VT, Zhang Z, Dong Z, Neiva KG, Machado MAAM, Shi S, et al. SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. J Dent Res. 2010;89(8):791-6.
60- Demarco FF, Casagrande L, Zhang Z, Dong Z, Tarquinio SB, Zeitlin BD, et al. Effects of morphogen and scaffold porogen on the differentiation of dental pulp stem cells. J Endod. 2010;36(11):1805-11.
61- Huang GT-J, Yamaza T, Shea LD, Djouad F, Kuhn NZ, Tuan RS, et al. Stem/progenitor cell–mediated de novo regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an in vivo model. Tissue Eng Part A. 2010;16(2):605-15.
62- Nakashima M, Iohara K, Sugiyama M. Human dental pulp stem cells with highly angiogenic and neurogenic potential for possible use in pulp regeneration. Cytokine Growth Factor Rev. 2009;20(5-6):435-40.
63- Matsui M, Kobayashi T, Tsutsui TW. CD146 positive human dental pulp stem cells promote regeneration of dentin/pulp-like structures. Hum Cell. 2018;31(2):127-38.
64- Nakashima M, Iohara K. Regeneration of dental pulp by stem cells. Adv Dent Res. 2011;23(3):313-9.
65- Iohara K, Zheng L, Ito M, Ishizaka R, Nakamura H, Into T, et al. Regeneration of dental pulp after pulpotomy by transplantation of CD31-/CD146- side population cells from a canine tooth. Regen Med. 2009;4(3): 377-85.
66- Galler KM, Eidt A, Schmalz G. Cell-free approaches for dental pulp tissue engineering. J Endod. 2014;40(4S):S41-5.
67- Otsu K, Kishigami R, Oikawa-Sasaki A, Fukumoto S, Yamada A, Fujiwara N, et al. Differentiation of induced pluripotent stem cells into dental mesenchymal cells. Stem Cells Dev. 2012;21(7):1156-64.
68- Zein N, Harmouch E, Lutz J, De Grado GF, Kuchler-bopp S, Clauss F, et al. Polymer-based instructive scaffolds for endodontic regeneration. Materials (Basel). 2019;12(15):2347.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

69- Demarco FF, Conde MCM, Cavalcanti B, Casagrande L, Sakai V, Nör JE. Dental pulp tissue engineering. Braz Dent J. 2011;22(1):3-13.

70- Ito T, Kaneko T, Sueyama Y, Kaneko R. Dental pulp tissue engineering of pulpotomized rat molars with bone marrow mesenchymal stem cells. Odontology. 2017;105(4):392-7.

71- 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):103-12.

72- Ishizaka R, Iohara K, Murakami M, Fukuta O, Nakashima M. Regeneration of dental pulp following pulpectomy by fractionated stem/progenitor cells from bone marrow and adipose tissue. Biomaterials. 2012;33(7):2109-18.

73- Sloan AJ, Smith AJ. Stimulation of the dentine–pulp complex of rat incisor teeth by transforming growth factor-β isoforms 1–3 in vitro. Arch Oral Biol. 1999;44(2):149-56.

74- Huojia M, Muraoka N, Yoshizaki K, Fukumoto S, Nakashima M, Akamine A, et al. TGF-β3 induces ectopic mineralization in fetal mouse dental pulp during tooth germ development. Dev Growth Differ. 2005;47(3):141-52.

75- Dobie K, Smith G, Sloan AJ, Smith AJ. Effects of alginate hydrogels and TGF-β1 on human dental pulp repair in vitro. Connect Tissue Res. 2002;43(2-3):387-90.

76- Nakashima M. Induction of dentin formation on canine amputated pulp by recombinant human bone morphogenetic proteins (BMP)-2 and -4. J Dent Res. 1994;73(9):1515-22.

77- Rutherford RB, Wahle J, Tucker M, Rueger D, Charette M. Induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinant human osteogenic protein-l. Arch Oral Biol. 1993;38(7):571-6.

78- Rutherford RB, Spångberg L, Tucker M, Rueger D, Charette M. The time-course of the induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinant human osteogenic protein-1. Arch Oral Biol. 1994;39(10):833-8.

79- Sloan AJ, Rutherford RB, Smith AJ. Stimulation of the rat dentine-pulp complex by bone morphogenetic protein-7 in vitro. Arch Oral Biol. 2000;45(2):173-7.

80- Zhang M, Jiang F, Zhang X, Wang S, Jin Y, Zhang W, et al. The effects of platelet-derived growth factor-BB on human dental pulp stem cells mediated dentin-pulp complex regeneration. Stem Cells Transl Med. 2017;6(12):2126-34.

81- Takeuchi N, Hayashi Y, Murakami M, Alvarez FJ, Horibe H, Iohara K, et al. Similar in vitro effects and pulp regeneration in ectopic tooth transplantation by basic fibroblast growth factor and granulocyte-colony stimulating factor. Oral Dis. 2015;21(1):113-22.

82- Nakao K, Itoh M, Tomita Y, Tomooka Y, Tsuji T. FGF-2 potently induces both proliferation and DSP expression in collagen type I gel cultures of adult incisor immature pulp cells. Biochem Biophys Res Commun. 2004;325(3):1052-9.

83- Yang J, Zhang Y, Sun Z, Song G, Chen Z. Dental pulp tissue engineering with bFGF-incorporated silk fibroin scaffolds. J Biomater Appl. 2015;30(2):221-9.

84- Taohong L, Yongzheng W, Chao M, Liu G, Yan M, Xu X, et al. Insulin-like growth factor 1 promotes the proliferation and committed differentiation of human dental pulp stem cells through MAPK pathways. Arch Oral Biol. 2016;72:116-23.

85- Yang JW, Zhang YF, Wan CY, Sun ZY, Nie S, Jian SJ, et al. Autophagy in SDF-1α-mediated DPSC migration and pulp regeneration. Biomaterials. 2015;44:11-23.

86- Zhu L, Dissanayaka WL, Zhang C. Dental pulp stem cells overexpressing stromal-derived factor-1α and vascular endothelial growth factor in dental pulp regeneration. Clin Oral Investig. 2019;23(5):2497-509.

87- Yamakoshi Y. Dentinogenesis and dentin sialophosphoprotein (DSPP). J Oral Biosci. 2009;51(3):134-42.

88- MacDougall M, Simmons D, Luan X, Nydegger J, Feng J, Gu TT. Dentin phosphoprotein and dentin sialoprotein are cleavage products expressed from a single transcript coded by a gene on human chromosome 4: Dentin phosphoprotein DNA sequence determination. J Biol Chem. 1997;272(2):835-42.

89- Lee SY, Kim SY, Park SH, Kim JJ, Jang JH, Kim EC. Effects of recombinant dentin sialoprotein in dental pulp cells. J Dent Res. 2012;91(4):407-12.

90- Butler WT, Ritchie H. The nature and functional significance of dentin extracellular matrix proteins. Int J Dev Biol. 1995;39(1):169-79.

91- Sun Y, Lu Y, Chen L, Goa T, D'Souza R, Feng JQ, et al. DMP1 processing is essential to dentin and jaw formation. J Dent Res. 2011;90(5):619-24.

92- Almushayt A, Narayanan K, Zaki AE, George A. Dentin matrix protein 1 induces cytodifferentiation of dental pulp stem cells into odontoblasts. Gene Ther. 2006;13(7):611-20.

93- Decup F, Six N, Palmier B, Buch D, Lasfargues J-J, Salih E, et al. Bone sialoprotein-induced reparative dentinogenesis in the pulp of rat's molar. Clin Oral Investig. 2000;4(2):110-9.

94- Six N, Decup F, Lasfargues JJ, Salih E, Goldberg M. Osteogenic proteins (bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-7) and dental pulp mineralization. J Mater Sci Mater Med. 2002;13(2):225-32.

95- Ishizaka R, Hayashi Y, Iohara K, Sugiyama M, Murakami M, Yamamoto T, et al. Stimulation of angiogenesis, neurogenesis and regeneration by side population cells from dental pulp. Biomaterials. 2013;34(8):1888-97.

96- Galler KM. Scaffolds for pulp repair and regeneration. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Springer Nature. 2014; 251-65.

97- Smith AJ. Vitality of the dentin-pulp complex in health and disease: growth factors as key mediators. J Dent Educ. 2003;67(6):678-89.

98- Oka S, Oka K, Xu X, Sasaki T, Bringas JP, Chai Y. Cell autonomous requirement for TGF-β signaling during odontoblast differentiation and dentin matrix formation. Mech Dev. 2007;124(6):409-15.

99- Tziafas D, Papadimitriou S. Role of exogenous TGF-β in induction of reparative dentinogenesis in vivo. Eur J Oral Sci. 1998;106(S1):192-6.

100- Iohara K, Nakashima M, Ito M, Ishikawa M, Nakasima A, Akamine A. Dentin regeneration by dental pulp stem cell therapy

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

with recombinant human bone morphogenetic protein 2. J Dent Res. 2004;83(8):590-5.

101- Ishimatsu H, Kitamura C, Morotomi T, Tabata Y, Nishihara T, Chen KK, et al. Formation of dentinal bridge on surface of regenerated dental pulp in dentin defects by controlled release of fibroblast growth factor-2 from gelatin hydrogels. J Endod. 2009;35(6):858-65.

102- Qin W, Chen JY, Guo J, Ma T, Weir MD, Guo D, et al. Novel calcium phosphate cement with metformin-loaded chitosan for odontogenic differentiation of human dental pulp cells. Stem Cells Int. 2018;2018:7173481.

103- Yuasa M, Yamada T, Taniyama T, Masaoka T, Xuetao W, Yoshii T, et al. Dexamethasone enhances osteogenic differentiation of bone marrow-and muscle-derived stromal cells and augments ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2. PLoS One. 2015;10(2):1-23.

104- Costa PF, Puga AM, Díaz-Gomez L, Concheiro A, Busch DH, Alvarez-Lorenzo C. Additive manufacturing of scaffolds with dexamethasone controlled release for enhanced bone regeneration. Int J Pharm. 2015;496(2):541-50.

105- Zhang M, Ni S, Zhang X, Lu J, Gao S, Yang Y, et al. Dexamethasone-loaded hollow hydroxyapatite microsphere promotes odontogenic differentiation of human dental pulp cells in vitro. Odontology. 2020;108(2):222-30.

106- Okamoto Y, Sonoyama W, Ono M, Akiyama K, Fujisawa T, Oshima M, et al. Simvastatin induces the odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells in vitro and in vivo. J Endod. 2009;35(3):367-72.

107- Min KS, Lee YM, Hong SO, Kim EC. Simvastatin promotes odontoblastic differentiation and expression of angiogenic factors via heme oxygenase-1 in primary cultured human dental pulp cells. J Endod. 2010;36(3):447-52.

108- Soares DG, Zhang Z, Mohamed F, Eyster TW, de Souza Costa CA, Ma PX. Simvastatin and nanofibrous poly(L-lactic acid) scaffolds to promote the odontogenic potential of dental pulp cells in an inflammatory environment. Acta Biomater. 2018;68:190-203.

109- Milhan NVM, de Barros PP, de Lima Zutin EA, de Oliveira FE, Camargo CHR, Camargo SEA. The antimicrobial peptide LL-37 as a possible adjunct for the proliferation and differentiation of dental pulp stem cells. J Endod. 2017;43(12):2048-53.

110- Cheng Q, Zeng K, Kang Q, Qian W, Zhang W, Gan Q, et al. The antimicrobial peptide LL-37 promotes migration and odonto/osteogenic differentiation of stem cells from the apical papilla through the Akt/Wnt/β-catenin signaling pathway. J Endod. 2020;46(7):964-72.

111- Pan Y, Li Z, Wang Y, Yan M, Wu J, Beharee RG, et al. Sodium fluoride regulates the osteo/odontogenic differentiation of stem cells from apical papilla by modulating autophagy. J Cell Physiol. 2019;234(9):16114-24.

112- Woo SM, Lim HS, Jeong KY, Kim SM, Kim WJ. Vitamin D promotes odontogenic differentiation of human dental pulp cells via ERK activation. Mol Cells. 2015;38(7):604-9.

113- Lo KWH, Ashe KM, Kan HM, Laurencin CT. The role of small molecules in musculoskeletal regeneration. Regen Med. 2012;7(4):535-49.

114- He X, Chen WX, Ban G, Wei W, Zhou J, Chen WJ, et al. A new method to develop human dental pulp cells and platelet-rich fibrin complex. J Endod. 2016;42(11):1633-40.

115- Kim JH, Woo SM, Choi NK, Kim WJ, Kim SM, Jung JY. Effect of platelet-rich fibrin on odontoblastic differentiation in human dental pulp cells exposed to lipopolysaccharide. J Endod. 2017;43(3):433-8.

116- Chai J, Jin R, Yuan G, Kanter V, Miron RJ, Zhang Y. Effect of liquid platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma on the regenerative potential of dental pulp cells cultured under inflammatory conditions: a comparative analysis. J Endod. 2019;45(8):1000-8.

117- Hong S, Chen W, Jiang B. A comparative evaluation of concentrated growth factor and platelet-rich fibrin on the proliferation, migration, and differentiation of human stem cells of the apical papilla. J Endod. 2018;44(6):977-83.

118- Smith AJ, Scheven BA, Takahashi Y, Ferracane JL, Shelton RM, Cooper PR. Dentine as a bioactive extracellular matrix. Arch Oral Biol. 2011;57(2):109-21.

119- Silva TA, Rosa AL, Lara VS. Dentin matrix proteins and soluble factors: intrinsic regulatory signals for healing and resorption of dental and periodontal tissues? Oral Dis. 2004;10(2):63-74.

120- Galler KM, Buchalla W, Hiller K. Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. J Endod. 2015;41(3):363-8.

121- Widbiller M, Eidt A, Lindner SR, Hiller KA, Schweikl H, Buchalla W, et al. Dentine matrix proteins: isolation and effects on human pulp cells. Int Endod J. 2018;51:e278-90.

122- Lee CP, Colombo JS, Ayre WN, Sloan AJ, Waddington RJ. Elucidating the cellular actions of demineralised dentine matrix extract on a clonal dental pulp stem cell population in orchestrating dental tissue repair. J Tissue Eng. 2015;6:204173141558631.

123- Joo HS, Suh JH, Lee HJ, Bang ES, Lee JM. Current knowledge and future perspectives on mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic agent. Int J Mol Sci. 2020;21(3):727.

124- Huang C, Narayanan R, Alapati S, Ravindran S. Exosomes as biomimetic tools for stem cell differentiation: Applications in dental pulp tissue regeneration. Biomaterials. 2016;111(Dec):103-15.

125- Ivica A, Ghayor C, Zehnder M, Valdec S, Weber FE. Pulp-derived exosomes in a fibrin-based regenerative root filling material. J Clin Med. 2020;9(2):491.

126- Zhuang X, Ji L, Jiang H, Liu Y, Liu X, Bi J, et al. Exosomes derived from stem cells from the apical papilla promote dentine-pulp complex regeneration by inducing specific dentinogenesis. Stem Cells Int. 2020;2020:5816723.

127- Lee SK, Lee SK, Lee SI, Park JH, Jang JH, Kim HW, et al. Effect of calcium phosphate cements on growth and odontoblastic differentiation in human dental pulp cells. J Endod. 2010;36(9):1537-42.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

128- Zheng L, Yang F, Shen H, Hu X, Mochizuki Ch, Sato M, et al. The effect of composition of calcium phosphate composite scaffolds on the formation of tooth tissue from human dental pulp stem cells. Biomaterials. 2011;32(29):7053-9.

129- Zhu X, Liu J, Yu Z, Chen CA, Aksel H, Azim AA, et al. A miniature swine model for stem cell-based de novo regeneration of dental pulp and dentin-like tissue. Tissue Eng Part C Methods. 2018;24(2):108-20.

130- Asghari F, Salehi R, Agazadeh M, Alizadeh E, Adibkia K, Samiei M, et al. The odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells on hydroxyapatite-coated biodegradable nanofibrous scaffolds. Int J Polym Mater Polym Biomater. 2016;65(14):720-8.

131- Tondnevis F, Ketabi M, Fekrazad R, Sadeghi A, Abolhasani MM. Using chitosan besides nano hydroxyapatite and fluorohydroxyapatite boost dental pulp stem cell proliferation. J Biomimetics, Biomater Biomed Eng. 2019;42:39-50.

132- Gotlieb EL, Murray PE, Namerow KN, Kuttler S, Garcia-Godoy F. An ultrastructural investigation of tissue-engineered pulp constructs implanted within endodontically treated teeth. J Am Dent Assoc. 2008;139(4):457-65.

133- Louvrier A, Euvrard E, Nicod L, Rolin G, Gindraux F, Pazart L, et al. Odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells from healthy and carious teeth on an original PCL-based 3D scaffold. Int Endod J. 2018;51(May):e252-63.

134- Leite ML, Soares DG, Anovazzi G, Mendes Soares IP, Hebling J, de Souza Costa CA. Development of fibronectin-loaded nanofiber scaffolds for guided pulp tissue regeneration. J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater. 2021;109(9):1244-58.

135- Guo T, Li Y, Cao G, Zhang Z, Chang S, Czajka-Jakubowska A, et al. Fluorapatite-modified scaffold on dental pulp stem cell mineralization. J Dent Res. 2014;93(12):1290-5.

136- Yun HM, Kang SK, Singh RK, Lee JH, Lee HH, Park KR, et al. Magnetic nanofiber scaffold-induced stimulation of odontogenesis and pro-angiogenesis of human dental pulp cells through Wnt/MAPK/NF-κB pathways. Dent Mater. 2016;32(11):1301-11.

137- Kuang R, Zhang Z, Jin X, Hu J, Gupte MJ, Ni L, et al. Nanofibrous spongy microspheres enhance odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. Adv Healthc Mater. 2015;4(13):1993-2000.

138- Kuang R, Zhang Z, Jin X, Hu J, Shi S, Ni L, et al. Nanofibrous spongy microspheres for the delivery of hypoxia-primed human dental pulp stem cells to regenerate vascularized dental pulp. Acta Biomater. 2016;33(Mar):225-34.

139- Zou H, Wang G, Song F, Shi X. Investigation of human dental pulp cells on a potential injectable poly(lactic-co-glycolic acid) microsphere scaffold. J Endod. 2017;43(5):745-50.

140- Wang W, Dang M, Zhang Z, Hu J, Eyster TW, Ni L, et al. Dentin regeneration by stem cells of apical papilla on injectable nanofibrous microspheres and stimulated by controlled BMP-2 release. Acta Biomater. 2016;36(May):63-72.

141- Mathieu S, Jeanneau C, Sheibat-Othman N, Kalaji N, Fessi H, About I. Usefulness of controlled release of growth factors in investigating the early events of dentin-pulp regeneration. J Endod. 2013;39(2):228-35.

142- Galler KM, Aulisa L, Regan KR, D'Souza RN, Hartgerink JD. Self-assembling multidomain peptide hydrogels: designed susceptibility to enzymatic cleavage allows enhanced cell migration and spreading. J Am Chem Soc. 2010;132(9):3217-23.

143- Galler KM, Hartgerink JD, Cavender AC, Schmalz G, D'Souza RN. A customized self-assembling peptide hydrogel for dental pulp tissue engineering. Tissue Eng Part A. 2012;18 (1-2):176-84.

144- Cavalcanti BN, Zeitlin BD, Nör JE. A hydrogel scaffold that maintains viability and supports differentiation of dental pulp stem cells. Dent Mater. 2013;29(1):97-102.

145- Rosa V, Zhang Z, Grande RHM, Nör JE. Dental pulp tissue engineering in full-length human root canals. J Dent Res. 2013;92(11):970-5.

146- Dissanayaka WL, Hargreaves KM, Jin L, Samaranayake LP, Zhang C. The interplay of dental pulp stem cells and endothelial cells in an injectable peptide hydrogel on angiogenesis and pulp regeneration in vivo. Tissue Eng Part A. 2015;21(3-4):550-63.

147- Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: Structure, composition and mineralization: The role of dentin ECM in dentin formation and mineralization. Front Biosci (Elite Ed). 2011;3(Apr):711-35.

148- He L, Hao Y, Zhen L, Liu H, Shao M, Xu X, et al. Biomineralization of dentin. J Struct Biol. 2019;207(2):115-22.

149- Coyac BR, Chicatun F, Hoac B, Nelea V, Chaussain C, Nazhat SN, et al. Mineralization of dense collagen hydrogel scaffolds by human pulp cells. J Dent Res. 2013;92(7):648-54.

150- Leong DJX, Setzer FC, Trope M, Karabucak B. Biocompatibility of two experimental scaffolds for regenerative endodontics. Restor Dent Endod. 2016;41(2):98-105.

151- Sumita Y, Honda MJ, Ohara T, Tsuchiya S, Sagara H, Kagami H, et al. Performance of collagen sponge as a 3-D scaffold for tooth-tissue engineering. Biomaterials. 2006;27(17):3238-48.

152- Kim NR, Lee DH, Chung PH, Yang HC. Distinct differentiation properties of human dental pulp cells on collagen, gelatin, and chitosan scaffolds. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. 2009;108(5):e94-100.

153- Pan S, Dangaria S, Gopinathan G, Yan X, Lu X, Kolokythas A, et al. SCF promotes dental pulp progenitor migration, neovascularization, and collagen remodeling – potential applications as a homing factor in dental pulp regeneration. Stem Cell Rev Reports. 2016;9(5):655-67.

154- Pankajakshan D, Voytik-Harbin SL, Nör JE, Bottino MC. Injectable highly tunable oligomeric collagen matrices for dental tissue regeneration. ACS Appl Bio Mater. 2020;3(2):859-68.

155- Kwon YS, Lee SH, Hwang YC, Rosa V, Lee KW, Min KS. Behaviour of human dental pulp cells cultured in a collagen hydrogel scaffold cross-linked with cinnamaldehyde. Int Endod J. 2017;50(1):58-66.

156- Kwon YS, Lim ES, Kim HM, Hwang YC, Lee KW, Min KS. Genipin, a cross-linking agent, promotes odontogenic

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

differentiation of human dental pulp cells. J Endod. 2015;41(4):501-7.
157- Lim ES, Lim MJ, Min KS, Kwon YS, Hwang YCh, Yu MK, et al. Effects of epicatechin, a crosslinking agent, on human dental pulp cells cultured in collagen scaffolds. J Appl Oral Sci. 2016;24(1):76-84.
158- Kwon YS, Kim HJ, Hwang YC, Rosa V, Yu MK, Min KS. Effects of epigallocatechin gallate, an antibacterial cross-linking agent, on proliferation and differentiation of human dental pulp cells cultured in collagen scaffolds. J Endod. 2017;43(2):289-96.
159- Prescott RS, Alsanea R, Fayad MI, Bradford R Johnson BR, Wenckus CS, Hao J, et al. In vivo generation of dental pulp-like tissue by using dental pulp stem cells, a collagen scaffold, and dentin matrix protein 1 after subcutaneous transplantation in mice. J Endod. 2008;34(4):421-6.
160- Iohara K, Fujita M, Ariji Y, Yoshikawa M, Watanabe H, Takashima A, et al. Assessment of pulp regeneration induced by stem cell therapy by magnetic resonance imaging. J Endod. 2016;42(3):397-401.
161- Zhang S, Yang Y, Jia S, Chen H, Duan Y, Li X, et al. Exosome-like vesicles derived from Hertwig's epithelial root sheath cells promote the regeneration of dentin-pulp tissue. Theranostics. 2020;10(13):5914-31.
162- Wang Y, Zhao Y, Jia W, Yang J, Ge L. Preliminary study on dental pulp stem cell-mediated pulp regeneration in canine immature permanent teeth. J Endod. 2013;39(2):195-201.
163- Monteiro N, Thrivikraman G, Athirasala A, Tahayeri A, França CM, Ferracane JL, et al. Photopolymerization of cell-laden gelatin methacryloyl hydrogels using a dental curing light for regenerative dentistry. Dent Mater. 2018;34(3):389-99.
164- Khayat A, Monteiro N, Smith EE, Pagni S, Zhang W, Khademhosseini W, et al. GelMA-encapsulated hDPSCs and HUVECs for dental pulp regeneration. J Dent Res. 2017;96(2):192-9.
165- Yang T, Zhang Q, Xie L, Zhang R, Qian R, Tian Y, et al. hDPSC-laden GelMA microspheres fabricated using electrostatic microdroplet method for endodontic regeneration. Mater Sci Eng C. 2021;121(14):111850.
166- Martino MM, Briquez PS, Ranga A, Lutolf MP, Hubbell JA. Heparin-binding domain of fibrin(ogen) binds growth factors and promotes tissue repair when incorporated within a synthetic matrix. Proc Natl Acad Sci. 2013;110(12):4563-8.
167- Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. J Thromb Haemost. 2005;3(8):1894-904.
168- Aksel H, Öztürk Ş, Serper A, Ulubayram K. VEGF/BMP-2 loaded three-dimensional model for enhanced angiogenic and odontogenic potential of dental pulp stem cells. Int Endod J. 2018;5(4):420-30.
169- Galler KM, Brandl FP, Kirchhof S, Widbiller M, Eidt A, Buchalla W, et al. Suitability of different natural and synthetic biomaterials for dental pulp tissue engineering. Tissue Eng Part A. 2018;24(3-4):234-44.
170- Ruangsawasdi N, Zehnder M, Patcas R, Ghayor Ch, Siegenthaler B, Gjoksi B, et al. Effects of stem cell factor on cell homing during functional pulp regeneration in human immature teeth. Tissue Eng Part A. 2017;23(3-4):115-23.
171- Park CH, Woo KM. Fibrin-based biomaterial applications in tissue engineering and regenerative medicine. In: Noh I, editor. Adv Exp Med Biol. 2018;1064:253-61.
172- Chatzistavrou X, Rao RR, Caldwell DJ, Peterson AW, McAlpin B, Wang YY, et al. Collagen/fibrin microbeads as a delivery system for Ag-doped bioactive glass and DPSCs for potential applications in dentistry. J Non Cryst Solids. 2016;432:143-9.
173- Galler KM, Cavender AC, Koeklue U, Suggs LJ, Schmalz G, D'Souza RN. Bioengineering of dental stem cells in a PEGylated fibrin gel. Regen Med. 2011;6(2):191-200.
174- Lu Q, Pandya M, Rufaihah AJ, V Rosa, HJ Tong, D Seliktar, et al. Modulation of dental pulp stem cell odontogenesis in a tunable PEG-fibrinogen hydrogel system. Stem Cells Int. 2015;2015:525367.
175- Bačáková L, Novotná K, Pařzek M. Polysaccharides as cell carriers for tissue engineering: the use of cellulose in vascular wall reconstruction. Physiol Res. 2014;63(Suppl 1):S29-47.
176- Felszeghy S, Hyttinen M, Tammi R, Tammi M, Módis L. Quantitative image analysis of hyaluronan expression in human tooth germs. Eur J Oral Sci. 2000;108(4):320-6.
177- Chen KL, Yeh YY, Lung J, Yang YC, Yuan K. Mineralization effect of hyaluronan on dental pulp cells via CD44. J Endod. 2016;42(5):711-6.
178- Chrepa V, Austah O, Diogenes A. Evaluation of a commercially available hyaluronic acid hydrogel (Restylane) as injectable scaffold for dental pulp regeneration: an in vitro evaluation. J Endod. 2017;43(2):257-62.
179- Ferroni L, Gardin C, Sivolella S, Brunello G, Berengo M, Piattelli A, et al. A hyaluronan-based scaffold for the in vitro construction of dental pulp-like tissue. Int J Mol Sci. 2015;16(3):4666-81.
180- Chang B, Ahuja N, Ma C, Liu X. Injectable scaffolds: preparation and application in dental and craniofacial regeneration. Mater Sci Eng R Reports. 2017;111:1-26.
181- Silva CR, Babo PS, Gulino M, Costa L, Oliveira JM, Silva-Correia J, et al. Injectable and tunable hyaluronic acid hydrogels releasing chemotactic and angiogenic growth factors for endodontic regeneration. Acta Biomater. 2018;77:155-71.
182- Almeida LDF, Babo PS, Silva CR, Rodrigues MT, HeblingJ, Reis RL, et al. Hyaluronic acid hydrogels incorporating platelet lysate enhance human pulp cell proliferation and differentiation. J Mater Sci Mater Med. 2018;29(6):88.
183- Ducret M, Montembault A, Josse J, Pasdeloup M, Celle A, Benchrih R, et al. Design and characterization of a chitosan-enriched fibrin hydrogel for human dental pulp regeneration. Dent Mater. 2019;35(4):523-33.
184- Chen H, Fan M. Chitosan/carboxymethyl cellulose polyelectrolyte complex scaffolds for pulp cells regeneration. J Bioact Compat Polym. 2007;22(5):475-91.
185- Sana FA, Yurtsever MÇ, Bayrak GK, Tunçay EÖ, Kiremitçi AS, Gümüşderelioğlu M. Spreading, proliferation and differentiation of human dental pulp stem cells on chitosan

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

scaffolds immobilized with RGD or fibronectin. Cytotechnology. 2017;69(4):617-30.

186- Yang X, Han G, Pang X, Fan M. Chitosan/collagen scaffold containing bone morphogenetic protein-7 DNA supports dental pulp stem cell differentiation in vitro and in vivo. J Biomed Mater Res Part A. 2012;108(12):2519-26.

187- Bhoj M, Zhang C, Green DW. A first step in de novo synthesis of a living pulp tissue replacement using dental pulp MSCs and tissue growth factors, encapsulated within a bioinspired alginate hydrogel. J Endod. 2015;41(7):1100-7.

188- Zhang R, Xie L, Wu H, Yang T, Zhang Q, Tian Y, et al. Alginate/laponite hydrogel microspheres co-encapsulating dental pulp stem cells and VEGF for endodontic regeneration. Acta Biomater. 2020;113(14):305-16.

189- Tomás H, Alves CS, Rodrigues J. Laponite®: A key nanoplatform for biomedical applications? Nanomedicine. 2018;14(7):2407-20.

190- Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. J Cell Sci. 2010;123(24):4195-200.

191- Sackett SD, Tremmel DM, Ma F, Feeney AK, Maguire RM, Brown ME, et al. Extracellular matrix scaffold and hydrogel derived from decellularized and delipidized human pancreas. Sci Rep. 2018;8(1):10452.

192- Bakhtiar H, Pezeshki-Modaress M, Kiaipour Z, Shafiee M, Ellini MR, Mazidi A, et al. Pulp ECM-derived macroporous scaffolds for stimulation of dental-pulp regeneration process. Dent Mater. 2020;36(1):76-87.

193- Alqahtani Q, Zaky SH, Patil A, Beniash E, Ray H, Sfeir C. Decellularized swine dental pulp tissue for regenerative root canal therapy. J Dent Res. 2018;97(13):1460-7.

194- Chen G, Chen J, Yang B, Li L, Luo X, Zhang X, et al. Combination of aligned PLGA/gelatin electrospun sheets, native dental pulp extracellular matrix and treated dentin matrix as substrates for tooth root regeneration. Biomaterials. 2015;52(1):56-70.

195- Hu L, Gao Z, Xu J, Zhu Z, Fan Z, Zhang C, et al. Decellularized swine dental pulp as a bioscaffold for pulp regeneration. Biomed Res Int. 2017;2017(Dec):9342714.

196- Song JS, Takimoto K, Jeon M, Vadakekalam J, Ruparel NB, Diogenes A. Decellularized human dental pulp as a scaffold for regenerative endodontics. J Dent Res. 2017;96(6):640-6.

197- Paduano F, Marrelli M, White LJ, Shakesheff KM, Tatullo M. Odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells on hydrogel scaffolds derived from decellularized bone extracellular matrix and collagen type I. PLoS One. 2016;11(2):e0148225.

198- Zhang X, Li H, Sun J, Luo X, Yang H, Xie L, et al. Cell-derived micro-environment helps dental pulp stem cells promote dental pulp regeneration. Cell Prolif. 2017;50(5):e12361.

199- Ravindran S, Zhang Y, Huang CC, George A. Odontogenic induction of dental stem cells by extracellular matrix-inspired three-dimensional scaffold. Tissue Eng Part A. 2014;20(1-2): 92-102.

200- Ravindran S, Huang CC, George A. Extracellular matrix of dental pulp stem cells: applications in pulp tissue engineering using somatic MSCs. Front Physiol. 2014;4:395.

201- Huang CC, Narayanan R, Warshawsky N, Ravindran S. Dual ECM biomimetic scaffolds for dental pulp regenerative applications. Front Physiol. 2018;9:495.

202- Panda S, Mishra L, Arbildo-Vega HI, Lapinska B, Lukomska-Szymanska M, Khijmatgar S, et al. Effectiveness of autologous platelet concentrates in management of young immature necrotic permanent teeth-a systematic review and meta-analysis. Cells. 2020;9(10):2241.

203- Hartshorne J, Gluckman H. A comprehensive clinical review of Platelet Rich Fibrin (PRF) and its role in promoting tissue healing and regeneration in dentistry. Part III: Clinical indications of PRF in implant dentistry, periodontology, oral surgery and regenerative endodontics. Int Dent – African Ed. 2016;6(5):64-78.

204- Bakhtiar H, Esmaeili S, Tabatabayi SF, Ellini MR, Nekoofar MH, Dummer PMH. Second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) as a scaffold in regenerative endodontics: a case series. J Endod. 2017;43(3):401-8.

205- Lolato A, Bucchi C, Taschieri S, Kabbaney AE, Fabbro MD. Platelet concentrates for revitalization of immature necrotic teeth: a systematic review of the clinical studies. Platelets. 2016;27(5):383-92.

206- Gaviño Orduña JF, Caviedes-Bucheli J, Manzanares Céspedes MC, Berástegui Jimeno E, Martín Biedma B, Segura-Egea JJ, et al. Use of platelet-rich plasma in endodontic procedures in adults: regeneration or repair? A report of 3 cases with 5 years of follow-up. J Endod. 2017;43(8):1294-301.

207- Zhu X, Zhang C, Huang GT-J, Cheung GSP, Dissanayaka WL, Zhu W. Transplantation of dental pulp stem cells and platelet-rich plasma for pulp regeneration. J Endod. 2012;38(12):1604-9.

208- Zhu X, Wang Y, Liu Y, Huang GT-J, Zhang C. Immunohistochemical and histochemical analysis of newly formed tissues in root canal space transplanted with dental pulp stem cells plus platelet-rich plasma. J Endod. 2014;40(10): 1573-8.

209- Zhu W, Zhu X, Huang GT-J, Cheung GSP, Dissanayaka WL, Zhang C. Regeneration of dental pulp tissue in immature teeth with apical periodontitis using platelet-rich plasma and dental pulp cells. Int Endod J. 2013;46(10):962-70.

210- Torabinejad M, Milan M, Shabahang S, Wright KR, Faras H. Histologic examination of teeth with necrotic pulps and periapical lesions treated with 2 scaffolds: an animal investigation. J Endod. 2015;41(6):846-52.

211- Jin R, Song G, Chai J, Gou X, Yuan G, Chen Z. Effects of concentrated growth factor on proliferation, migration, and differentiation of human dental pulp stem cells in vitro. J Tissue Eng. 2018;9(Dec):2041731418817505.

212- Huang FM, Yang SF, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin increases proliferation and differentiation of human dental pulp cells. J Endod. 2010;36(10):1628-32.

213- Chen YJ, Zhao YH, Zhao YJ, Liu Nx, Lv X, Li Q, et al. Potential dental pulp revascularization and odonto-/osteogenic capacity of a novel transplant combined with dental pulp stem

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]

cells and platelet-rich fibrin. Cell Tissue Res. 2015;361(2): 439-55.

214- Riaz A, Shah FA. Regenerating the pulp–dentine complex using autologous platelet concentrates: a critical appraisal of the current histological evidence. Tissue Eng Regen Med. 2020;18(7):37-48.

215- Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM, Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. Int Endod J. 2018;51(12):1367-88.

216- Jones TD, Kefi A, Sun S, Cho M, Alapati SB. An optimized injectable hydrogel scaffold supports human dental pulp stem cell viability and spreading. Adv Med. 2016;2016:7363579.

217- Yang YL, Motte S, Kaufman LJ. Pore size variable type I collagen gels and their interaction with glioma cells. Biomaterials. 2010;31(21):5678-88.

218- Lim HC, Nam OH, Kim MJ, El-Fiqi A, Yun HM, Lee YM, et al. Delivery of dexamethasone from bioactive nanofiber matrices stimulates odontogenesis of human dental pulp cells through integrin/BMP/mTOR signaling pathways. Int J Nanomedicine. 2016;11:2557-67.

219- Bae WJ, Min KS, Kim JJ, Kim JJ, Kim HW, Kim EC. Odontogenic responses of human dental pulp cells to collagen/nanobioactive glass nanocomposites. Dent Mater. 2012;28(12):1271-9.

220- Soares DG, Rosseto HL, Basso FG, Scheffel DS, Hebling J, Costa CADS. Chitosan-collagen biomembrane embedded with calcium-aluminate enhances dentinogenic potential of pulp cells. Braz Oral Res. 2016;30(1):e54.

221- Soares DG, Rosseto HL, Scheffel DS, Basso FG, Huck C, Hebling J, et al. Odontogenic differentiation potential of human dental pulp cells cultured on a calcium-aluminate enriched chitosan-collagen scaffold. Clin Oral Investig. 2017;21(9): 2827-39.

222- Bordini EAF, Cassiano FB, Silva ISP, Usberti FR, Anovazzi G, Pacheco LE, et al. Synergistic potential of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 and calcium–aluminate–chitosan scaffolds with dental pulp cells. Clin Oral Investig. 2020;24(2):663-74.

223- Shanhnavazi M, Ketabi M, Fekrazad R, Moztarzadeh F, Sadeghi A, Tondnevis F, et al. Fabrication of chitosan-nano hydroxyapatite scaffold for dental tissue engineering. Key Eng Mater. 2017;720:223-7.

224- Noohi P, Abdekhodaie MJ, Saadatmand M, Nekoofar MH, Dummer PMH. The development of a dental light curable PRFe-loaded hydrogel as a potential scaffold for pulp-dentine complex regeneration: An in vitro study. Int Endod J. 2023;56(4):447-64.

225- Abdekhodaie MJ, Saadatmand M, Nekoofar MH, Noohi P. Construction of a polymeric scaffold for dental pulp regeneration. Thesis No 06-55901. Biomedical Eng. Chemical & Petroleum Eng Department. Sharif University of Technology. Academic years: 2016-23.

226- Yu H, Zhang X, Song W, Pan T, Wang H, Ning T, et al. Effects of 3-dimensional bioprinting alginate/gelatin hydrogel scaffold extract on proliferation and differentiation of human dental pulp stem cells. J Endod. 2019;45(6):706-15.

227- Athirasala A, Tahayeri A, Thrivikraman G, França CM, Monteiro N, Tran V, et al. A dentin-derived hydrogel bioink for 3D bioprinting of cell-laden scaffolds in regenerative dentistry. Biofabrication. 2018;10(2):024101.

228- Campos DF, Zhang S, Kreimendahl F, Köpf M, Fischer H, Vogt M, et al. Hand-held bioprinting for de novo vascular formation applicable to dental pulp regeneration. Connect Tissue Res. 2020;61(2):205-15.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-03-20]