
فهرست مطالب

پیشگفتار مترجمین	۷
بخش هفدهم: کاربردهای دهانی/دندانی	۸
فصل شصت و چهارم: ترمیم و جایگزینی بیولوژیک دندان	۹
فصل شصت و پنجم: مهندسی بافت در جراحی دهان، فک و صورت	۲۷
فصل شصت و ششم: ترمیم و مهندسی بافت پرپودنتال	۵۳
بخش هجدهم: سیستم تنفسی	۹۲
فصل شصت و هفتم: درمانهای مبتنی بر سلول و بافت برای بیماریهای ریه	۹۳
فصل شصت و هشتم: مهندسی بافت ریه	۱۱۹
بخش نوزدهم: پوست	۱۳۶
فصل شصت و نهم: سلولهای بنیادی اپیتلیال جلدی (Cutaneous)	۱۳۷
فصل هفتادم: ترمیم زخم، بیولوژی اولیه مهندسی بافت	۱۶۳
فصل هفتاد و یک: سازه های پوستی مهندسی شده	۱۸۹
بخش بیستم: مهندسی بافت مواد غذایی	۲۱۶
فصل هفتاد و دوم: اصول مهندسی بافت برای تولید غذا	۲۱۷
فصل هفتاد و سوم: گوشت آزمایشگاهی-یک سیستم جذاب تولید گوشت	۲۳۵
بخش بیست و یکم: فن آوری های نوظهور	۲۶۱
فصل هفتاد و چهارم: چاپ زیستی سه بعدی برای مهندسی بافت	۲۶۳
فصل هفتاد و پنجم: مدل های بافت سه بعدی زیست ساخته شده	۲۹۵
فصل هفتاد و ششم: بدن روی تراشه: مدل های سه بعدی مهندسی بافت	۳۲۷
فصل هفتاد و هفتم: نظارت و کنترل به موقع سیستم های مهندسی بافت	۳۴۹
فصل هفتاد و هشتم: تولید زیستی برای طب بازساختی	۳۶۳
بخش بیست و دوم: تجربه های بالینی	۳۷۸

فصل هفتاد و نهم: محصولات مهندسی بافت پوست	۳۷۹
فصل هشتاد: محصولات مهندسی بافت غضروف: تجربه بالینی	۳۹۹
فصل هشتاد و یکم: مهندسی بافت استخوان	۴۱۳
فصل هشتاد و دوم: محصولات قلبی- عروقی مهندسی بافت	۴۲۵
فصل هشتاد و سوم: مدل‌ها و کاربردهای ارگانوئید بافتی	۴۴۵
بخش بیست و سوم: تجاری سازی مقررات و اخلاق	۴۶۲
فصل هشتاد و چهارم: فرآیند نظارتی از ایده تا بازار	۴۶۳
فصل هشتاد و پنجم: مسائل تجاری	۴۸۹
فصل هشتاد و ششم: مسائل اخلاقی	۵۰۳
واژه‌نامه	۵۱۳
واژه‌یاب	۵۱۷

پیشگفتار مترجمین

کتاب «اصول مهندسی بافت» (چاپ ۲۰۲۰) که اکنون ویرایش پنجم آن در اختیار خوانندگان محترم قرار گرفته است، یکی از معتبرترین و جامع‌ترین منابع در حوزه مهندسی بافت و پزشکی بازساختی محسوب می‌شود. این اثر برای نخستین بار حدود ۲۵ سال پیش منتشر شد و از همان ابتدا به‌عنوان مرجعی پیشرو در این زمینه شناخته شد. امروزه با پیشرفت‌های خیره‌کننده‌ای همچون فعالیت‌های گسترده پیرامون سلول‌های بنیادی (که منجر به دو جایزه نوبل شد)، توسعه روش‌های بالینی (از ترمیم پوست و مثانه تا مهندسی غضروف، استخوان و دستگاه قلبی - عروقی) و فناوری‌های نوظهوری مانند چاپ سه‌بعدی زیستی، این کتاب بیش از هر زمان دیگری به‌روز و کاربردی است.

در این ویرایش، علاوه بر تبیین اصول پایه‌ای مهندسی بافت، بخش‌های جدیدی به فناوری‌های نوین مانند زیست ساخت و تولید گوشت آزمایشگاهی اختصاص یافته است. همچنین، مشارکت آنتونی آتالا (از پیش‌گامان مهندسی بافت) به‌عنوان ویراستار جدید، غنای محتوایی کتاب را افزایش داده است. ساختار کتاب به‌گونه‌ای طراحی شده که از مبانی علمی (مانند تمایز سلولی و رشد بافت) تا کاربردهای بالینی در اندام‌های مختلف (از دستگاه عصبی و عضلانی - اسکلتی تا چشم، پوست و اندام‌های متابولیک) را پوشش می‌دهد.

در ترجمه‌ی این اثر، تلاش کرده‌ایم تا علاوه بر حفظ دقت علمی و انتقال صحیح مفاهیم تخصصی، به روانی و رسایی متن نیز توجه ویژه‌ای داشته باشیم. معادل‌های فارسی استاندارد برای اصطلاحات فنی به‌کاررفته و در موارد لازم، توضیحات تکمیلی افزوده شده است تا برای طیف گسترده‌ای از خوانندگان، دانشجویان و پژوهشگران رشته‌های مهندسی پزشکی، زیست‌فناوری و پزشکی، تا متخصصان بالینی و فعالان صنعتی، قابل استفاده باشد.

امیدواریم این اثر بتواند گامی مؤثر در پیشرفت علم مهندسی بافت در ایران باشد و زمینه‌ساز پژوهش‌ها و کاربردهای نوین در حوزه‌های درمانی، زیست‌مواد و فناوری‌های مرتبط شود. از تمامی اساتید، همکاران و خوانندگانی که ما را با نظرات ارزشمند خود یاری خواهند داد، پیشاپیش سپاسگزاریم.

مترجمین

بهار ۱۴۰۴

بخش هفدهم | کاربردهای دهانی/دندانی

فصل شصت و چهارم

ترمیم و جایگزینی بیولوژیک دندان

دکتر صابر خزاعی، متخصص اندودونتیکیس، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
دکتر مظفر خزاعی، دکتری تخصصی بافت‌شناسی، فلوشیپ کشت سلول و بافت، استاد دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

مقدمه

شاید در نگاه اول به نظر برسد دندان عضوی است که با روش‌های بیولوژیکی، ترمیم یا جایگزین نمی‌شود. دندان‌ها اعضا غیرضروری بوده و درمان‌های دندانپزشکی مدرن قادرند که بیشتر مشکلات دندانی را با استفاده از رویکردهای غیر بیولوژیکی سنتی درمان کنند. اما دندانها فرصت منحصر به فردی را فراهم می‌سازند که رویکردهای مبتنی بر مهندسی بافت در رابطه با یک عضوی شکل بگیرد که نه تنها به راحتی قابل دسترسی است و برای حیات تهدید کننده نیست، بلکه تعداد بیماران بسیاری با مشکلات بالینی مهم را به همراه دارد.

چالش‌ها و روش‌های در حال تکامل که برای جایگزینی و ترمیم اعضا پیچیده انجام گرفته‌اند، فراوانند اما بزرگترین مشکل، آزمودن هر یک از چنین اعضائی در بیماران می‌باشد. بیمارانی که نیاز به ترمیم یا جایگزینی اعضا داخلی اصلی (از قبیل قلب، کبد، ریه، پانکراس و غیره) دارند، احتمال زیادی وجود دارد که یک بیماری وخیم داشته باشند. دسترسی به این اعضا نیاز به جراحی وسیع دارد که در صورتیکه درمان شکست بخورد، نتایج آن شاید وخیم باشد و حیات را تهدید کند. دندان‌ها چنین مشکلاتی را ندارند و فرصتی را جهت اثبات این فرضیه مهیا می‌سازند که با ایمنی و با احتمال خطر اندکی در بیماران مورد ارزیابی قرار گیرند.

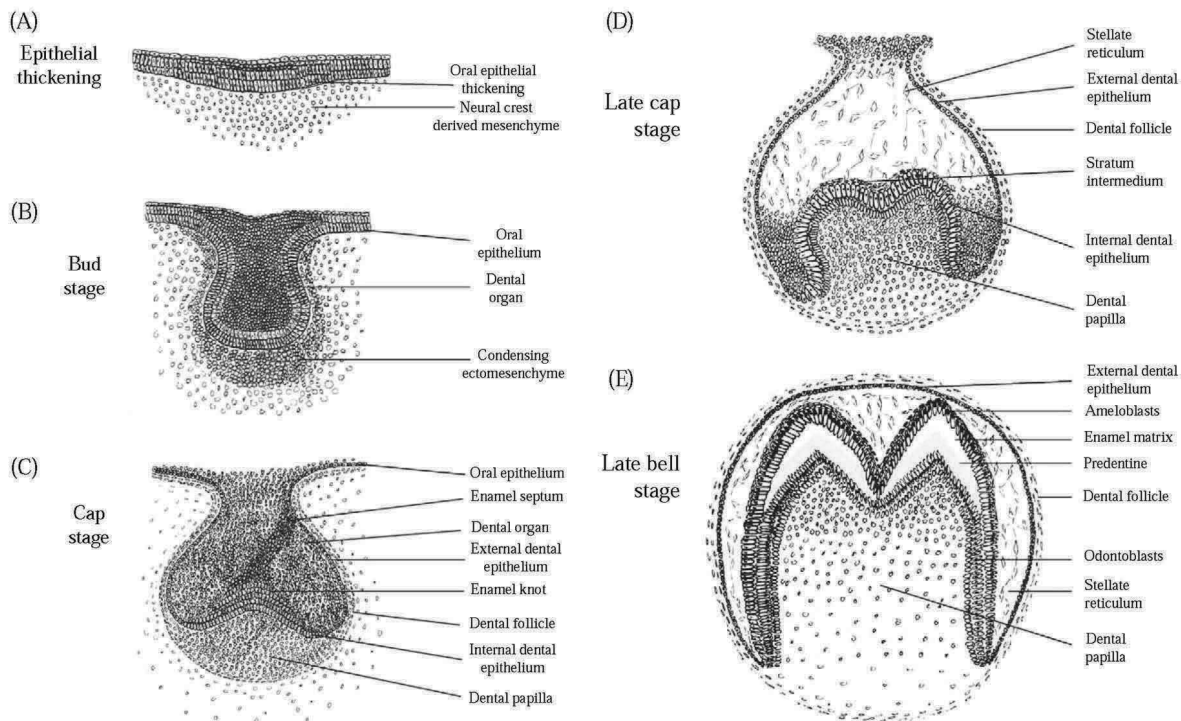
گرچه تعداد درمان‌های جایگزین در دندانپزشکی در حال افزایش است، بیشتر این درمان‌ها غیربیولوژیک بوده و بسیاری

از آنها براساس تکنیک‌هایی هستند که سالها به آنها عمل شده است. برای مثال می‌توان از ایمپلنت‌های دندانی نام برد که در آن جایگزینی دندان‌های از دست رفته به وسیله‌ی پیچ کردن میله‌های فلزی در حفرات تعبیه شده در استخوان فک انجام می‌گیرد. عمل جایگزینی دندان از دست رفته با ایمپلنت‌های فلزی به زمان روم و مصر باستان برمی‌گردد [۱، ۲]. هر ساله تعداد ایمپلنت‌های دندانی نصب‌شده در حال افزایش است، پس نیاز است که رویکردهای جدیدی با پایه بیولوژیکی گسترش یابد.

به‌طور مشابه، هنوز برای بسیاری از ترمیم‌های دندانی از آمالگام‌های با پایه جیوه استفاده می‌کنند و احتمال ترمیم بافت‌های سخت دندان (عاج و مینا) با استفاده از سلول‌ها جهت منیرالیزاسیون طبیعی و مجدد دندان‌های آسیب دیده، یک چشم‌انداز هیجان‌برانگیز است. این فصل وضعیت کنونی پژوهش‌هایی را که در راستای جایگزینی کامل و ترمیم دندان جهت یافته‌اند را بررسی می‌کند.

تکامل دندان

دندان‌ها زوئیدی اکتودرمی (مانند مو، غدد عرق، غدد بزاقی) هستند که از مجموعه‌ای از تداخلات متقابل اپی-تلیالی-مزانشیمی تکامل می‌یابند که به خوبی شناخته شده‌اند و آگاهی در مورد آنها در حال افزایش است (شکل‌های ۶۴-۱ و ۶۴-۲).



شکل ۱-۶۴ مقاطع بافت‌شناسی از مراحل اولیه تکامل دندان مولر اول پستان داران، از مرحله ضخیم شدن اپی‌تلیال (A) تا اواخر مرحله زنگوله‌ای (E)

خصوصیات این سلول‌ها را که مشابه سلول بنیادی است را نشان می‌دهد. مطالعات نوترکیب کلاسیک در سال ۱۹۸۰ نشان دادند که جمعیت‌های سلولی مزانشیمی که ستیغ عصبی نیستند، نمی‌توانند به پیام‌های القاء دندان پاسخ بدهند و اخیراً ثابت شده است که برای سلول‌های مزانشیمی دندان لازم است که خصوصیات سلول بنیادی را داشته باشند. شناخت خصوصیات اپی‌تلیوم پیش‌دندانی، سلول‌های مزانشیمی و تداخلات و مولکول‌هایی که در آن درگیر هستند، کلیدی جهت گسترش رویکردهای زیست‌شناختی جهت جایگزینی و ترمیم می‌باشد.

مهندسی بافت دندان کامل

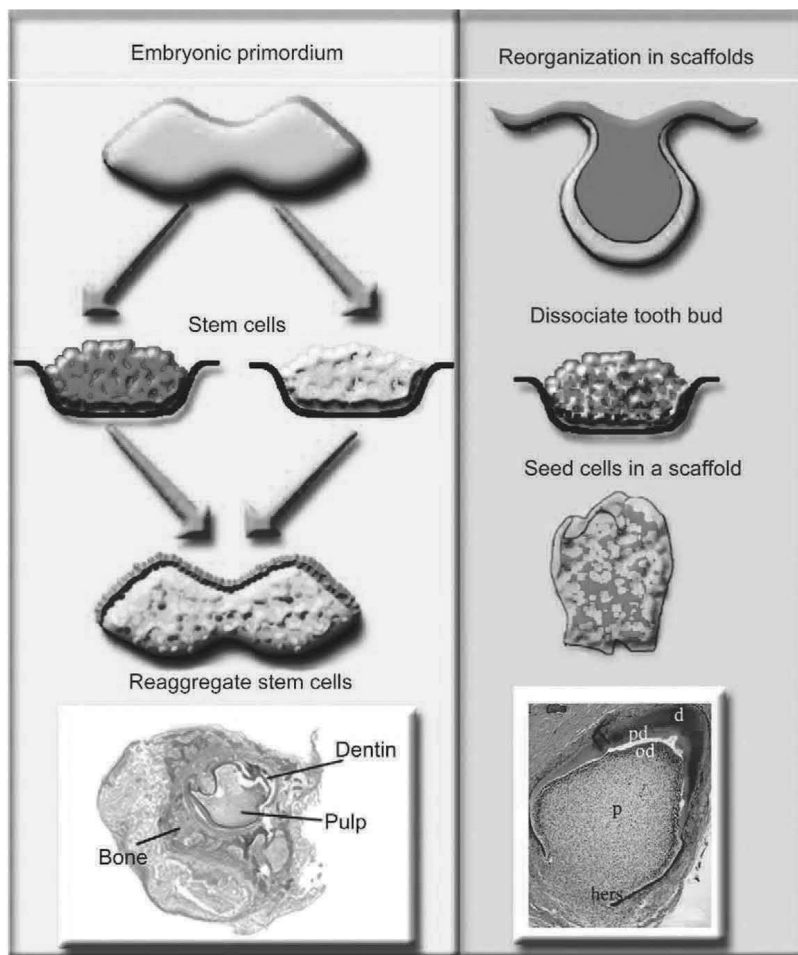
مهندسی بافتی دندان براساس سلول بنیادی

هدف از این رویکرد ساخت مجدد دندان رویانی بدوی^۲ از سلول‌های اپی‌تلیال و مزانشیمی کشت داده شده است. از آنجا که ثابت شده دندان رویانی بدوی می‌تواند در افراد بزرگسال تکامل جنینی خود را در نواحی نابجا مانند کلیه ادامه بدهد، انتظار می‌رود که همین ساختار بدوی نیز پس از اینکه بعنوان دندان اولیه در دهان یک فرد بزرگسال کاشته شد، به دندان تبدیل شود.

در پستانداران تقابل بین اکتودرم (اپی‌تلیال) و مزانشیم مشتق از ستیغ عصبی (اکتومزانشیم) در حفره‌ی در حال تکامل دهان باعث تکامل دندان می‌شود. منشأ سلولی سیگنال‌هایی که تکامل دندان را آغاز می‌کنند سال‌هاست که با اختلاف نظر فراوانی روبرو است. اخیراً تکنیک‌های مدرن مولکولی و حیوانی ثابت کرده که اپی‌تلیوم دهان^۱ منشأ سیگنال‌هایی است که ساخت دندان را تحریک می‌کنند (در رفرنس‌های ۳ و ۴ مرور شده است).

مطالعات نوترکیب انجام شده تغییراتی موقت را در جهت‌گیری پیام‌های القاء‌کننده بین سلول‌های دندانی و غیردندانی شناسایی کرده است. پس از پیام‌های القائی اولیه اپی‌تلیوم به مزانشیم، مجموعه وسیعی از تبادل پیام‌های فضایی و زودگذر کنترل شده در هر مرحله از تکامل پیچیده دندان صورت می‌گیرد. به غیر از عناصر عصبی، تمام سلول‌های یک دندان بالغ از اپی‌تلیوم و اکتومزانشیم منشأ می‌گیرند. سلول‌های اپی‌تلیال تنها یک نوع سلول عملکردی را تشکیل می‌دهند: آمیوبلاست‌ها که فقط مسئول ساخت مینا هستند و تمامی دیگر انواع سلولی، شامل ادونتوبلاست‌ها که مسئول ساخت عاج هستند، سلول‌های لیگامان پریودنتال، سلول‌های پالپ و غیره از اکتومزانشیم منشأ می‌گیرند.

توانایی اکتومزانشیم جهت تمایز به انواع متفاوت سلولی،



شکل ۶۴-۲ نمایش نموداری از دو نوع تکنیک که اخیراً برای تولید جایگزین دندان بیولوژیکی مورد بررسی قرار می‌گیرد (تصویر از به Rachel Sartaj می‌باشد).

ادونتوژنی در سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق مارکرهای مولکولی قابل مشاهده بود. سپس جهت ارزیابی تشکیل دندان، انتقال این ریزنمونه به کپسول کلیه موش بالغ انجام شد. مشخص شد که زیست-دندان^۱ ریزنمونه که از مزانشیم مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی و عصبی منشأ گرفته را به سختی می‌توان به صورت دست نخورده، به کلیه‌ها منتقل نمود. در عوض ریزنمونه‌هایی که از سلول‌های استرومای مغز استخوان بالغ منشأ می‌گیرند، بسیار قوی‌تر بوده و پس از انتقال، بقا بیشتری دارند.

به طور مشخص به دنبال ۱۰ الی ۱۴ روز انکوباسیون در کلیه‌ها، تاج‌های دندانی قابل شناسایی تشکیل شدند که توسط استخوان محصور شده بودند. با استفاده از سلول‌هایی که از رده‌های ژنتیکی ترانس ژنی مشخص موش (LacZ، GFP) هستند، می‌توان منشأ سلول‌های بنیادی مزانشیم دندانی و سلول‌های استخوان را تایید

بنابراین به جای ایمپلنت دندانی فلزی، یک ایمپلنت زیست شناختی با پایه سلولی پیوند زده خواهد شد. از آنجایی که سلول‌های اکتومزانشیم بدوی اکثریت سلول‌های دندانی را تشکیل داده و شکل دندان را نیز تنظیم می‌کند، تمرکز اصلی اولیه تحقیقات بر یافتن جایگزینی برای این سلول‌ها بوده است.

بررسی تقابل‌های اولیه سلولی در مطالعات درون‌تنی نشان دادند که سلول‌های مزانشیمی باید خصوصياتی مشابه با سلول بنیادی داشته باشند. بنابراین جمعیت کشت داده شده سلول‌های بنیادی برای جایگزینی این سلول‌های اکتومزانشیمی در ریزنمونه دندانی نو ترکیب استفاده شده‌اند. سلول‌های بنیادی جنینی، سلول بنیادی عصبی و سلول بنیادی مغز استخوان موش بزرگسال کشت داده شده، بر همان اپی‌تلیوم دهانی جنینی که قرار داده شده بودند، تجمع پیدا کرده و توده نیمه جامدی تشکیل دادند [۵].

وقتی که برای ۲ الی ۳ روز کشت انجام شد، شروع پاسخ

زیست‌تجزیه‌پذیر، مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۱۲-۱۰].

سلول‌های مولرهای سوم در مرحله‌نهایی تکامل جوانه از طریق انکوباسیون با کلاژناز از هم جدا شدند و سپس سلول‌ها مستقیماً درون داربست قرار گرفته یا پیش از کاشته شدن به مدت ۶ روز در محیط کشت^۱ DMED همراه با سرم جنینی گاوی (FBS) ۱۰ درصد کشت داده شدند. داربست‌ها شامل پلی‌گلیکولات/ پلی‌ال لاکتات و پلی‌ال لاکتات کوگلیکولید بودند که با استفاده از پلی‌وینیل/سایلوکسان آماده‌سازی شده و به شکل ثنایا و مولرهای انسان قالب زده شدند.

برای سلول‌های خوکی داربست‌های ۵×۵/۱×۰ سانتی‌متر استفاده شد اما برای سلول‌های رت از داربست قائم الزویه ۵×۵×۱ میلی‌متر استفاده شد. داربست‌ها به همراه سلول‌های کاشته شده طی جراحی به داخل امنوم رت‌ها (رت‌های فاقد تیموس برای سلول‌های خوکی) کاشته شده و به مدت ۱۲ الی ۳۰ هفته رها شدند. برش بافت‌شناسی ریزنمونه‌ها، تشکیل ساختارهای شبه دندان کوچکی را نشان داد. ساختارها اندازه‌ای بین ۱ الی ۲ میلی‌متر داشته و بسیاری از ویژگی‌های تاج دندان مولر، شامل تمایز آملوبلاست و ادونتوبلاست را نشان می‌دادند. پژوهش‌هایی که با استفاده از سلول‌های خوک انجام شده بود پس از ۲۰ هفته ساختارهای شبه دندان را نشان داد اما در سلول‌های موش این ساختارها پس از ۱۲ هفته مشاهده شد.

در تمام موارد، شکل دندانک‌های تشکیل شده با شکل داربست تفاوت داشت و بر خلاف تشکیل دندان طبیعی، هیچ استخوانی در همراهی با دندان ساخته نشد. براساس نتایج قبلی Hughes Glas-stone، بهترین توضیح برای این نتایج این است که به جای از نو تشکیل شدن، حالت سازمان‌یابی مجدد داریم. اندازه کوچک دندان نشان می‌دهد که تعداد اندکی از سلول‌های مزانشیمی و اپی‌تلیوم دندان‌های جهت تشکیل جوانه دندان‌های دوباره با یکدیگر همراه می‌شوند. این حقیقت که سلول‌ها را می‌توان به مدت بیش از ۶ روز کشت داد، نشان می‌دهد که چه سلول‌های اپی‌تلیال و چه سلول‌های مزانشیمی، هر دو قادرند خصوصیات ادونتوزنتی خود را حفظ کنند و یا این احتمال وجود دارد که در جمعیت‌های سلولی، سلول‌های بنیادی وجود داشته باشد، اما این موضوع باید به اثبات برسد.

یک زیست-دندان باید بتواند ریشه تشکیل دهد، برای رسیدن به این هدف، همزمان با ساخت دندان، استخوان جدید نیز باید تشکیل شود. در رویکرد داربست، هیچ استخوان جدیدی ساخته

نمود. بنابراین سلول‌هایی که از استرومای مغز استخوان بالغ منشأ گرفته‌اند، می‌توانند به صورتی مشابه با سلول‌های اکتومزانشیم با تشکیل دندان مرتبط باشند. به علاوه، تشکیل تاج دندان با تشکیل استخوان که کاملاً دندان را در برگرفته مسیر طبیعی جنین زایی را دنبال می‌کند.

تشکیل استخوان جدید جزئی ضروری در فرایند شکل‌گیری زیست-دندان است (اما اغلب از آن غفلت می‌شود)، "زیست-دندان" باید بتواند خودش را از طریق ریشه‌ها و لیگامان پرویودنتال به استخوان فک متصل کند. در طی تکامل دندان، تشکیل همزمان استخوان نیز باید روی بدهد. در مطالعات انجام شده رشد دندان بدوی به دنبال پیوند جراحی به فک بالغ به صورت مشخصی قابل فهم به نظر می‌رسد. پیوند به نواحی نابجا یا به داخل سوکت‌های دندان‌های بعد از کشیدن دندان، محیطی مناسب را جهت حمایت از تکامل مستمر، رشد پس از تولد، تشکیل ریشه و رویش دندان فراهم می‌سازد [۷-۵].

زیست-دندان ساخته شده با داربست‌های کاشته شده سلولی

در اوایل دهه ۱۹۵۰، Hughes Glasston اثبات کرد هنگامیکه "دندان جنینی بدوی" در مراحل اولیه به دو نیمه تقسیم شود، هر نیمه به یک دندان با اندازه نرمال تبدیل خواهد شد. این تجربه پیشگام (اولیه)، انعطاف پذیری تکاملی و قابلیت بازسازی جوانه دندان‌های جنینی را نشان می‌دهد [۸]. این قابلیت بازسازی موجب شد که از این فرصت برای طراحی رویکردی ساده (براساس داربست قابل تجزیه)، جهت ساخت زیست دندان استفاده شود. مطالعه اولیه‌ی پیشگام Vacanti و همکاران، بر استفاده از داربست‌های قابل تجزیه بعنوان عامل حمایتی برای بازسازی هدایت شده بافتی، پایه‌ای را جهت استفاده از خصوصیات سازمان‌یابی مجدد سلول‌های دندان بدوی جهت تشکیل مجدد دندان در شرایط برون‌تن فراهم ساخته است [۹].

اصل اساسی مدنظر، ساخت داربست‌هایی به شکل دندان است. سپس این داربست‌ها با سلول‌های جدا شده از جوانه دندان مولر سوم، کاشته می‌شود. مولرهای سوم، یا دندان‌های عقل، در انسان دیر رویش می‌یابند و بنابراین در بالغین جوان بصورت دندان بدوی خاموش حضور دارند. مولر سوم بدوی موش و خوک، هر دو با فرآیندی اساساً مشابه و با استفاده از داربست‌های پلیمر

1. Dulbeccos modified eagle medium

سلولی برای مهندسی بافتی زیست-دندان باشند، بیشتر حمایت می‌شود. در تمام تحقیقاتی که توسط Lesot و همکاران گزارش شده است، تنها زمانی سلول‌های غیر دندانی توانایی تشکیل دندان را دارند که این سلول‌ها با سلول‌های دندانی در جوانه‌ی دندان مرحله کلاهیکی مخلوط شوند.

پژوهشی که توسط Ozahama و همکاران [۵] گزارش شد نیاز به جمعیت مختلط نداشت. بنابراین باید ببینیم که آیا زیست-دندان تجاری می‌تواند با استفاده از جداسازی سلول‌های دندان مولر سوم، ساخته شود. از آنجایی که مغز استخوان به طور کلی می‌تواند جهت جایگزینی مزانشیم دندانی در فقدان هر گونه سلول مزانشیم دندانی استفاده شود، هنوز این فرضیه وجود دارد که منبعی از سلول‌های اپیتلیال می‌تواند شناخته شود که بتواند سلول‌های اپی‌تلیال دندانی را در فقدان هر گونه سلول اپی‌تلیالی، جایگزین کند و بنابراین زیست-دندان بتواند به طور کامل از سلول‌های بالغ ایجاد شود. سلول‌های اپی‌تلیال دندانی سیگنال‌هایی را تولید می‌کند که تمام فرآیند تشکیل دندان را شروع می‌کند و بنابراین منبعی غیر دندانی از این سلول‌ها باید تا حدودی توانایی تولید مجدد این پیام‌ها را داشته باشد.

یک پیام شناخته شده، BMP4 است که پیش از تشکیل جوانه دندانی در اپیتلیوم پیش دندانی اولیه به صورت اختصاصی بیان می‌شود. وقتی BMP4 اگزوزن به ریزنمونه‌های غیردندانی جنینی افزوده می‌گردد، می‌توان تمایز به ادونتوبلاست و آملوبلاست را مشاهده کرد [۱۶]. گرچه این سلول‌ها به صورت لایه‌های سلولی؛ همان گونه که در شرایط درون‌تنی دیده می‌شود با یکدیگر نظام می‌یابند اما ساختار دندانی قابل تشخیصی ظاهر نمی‌شود. با توجه به این حقیقت که وقتی مولکول بصورت اولیه بر روی سلول‌ها به کار برده می‌شود، می‌تواند تمایز سلول‌های غیردندانی به اپی‌تلیوم و مزانشیم دندانی را تحریک کند، این احتمال وجود دارد که اپی‌تلیوم دندانی را بتوان با استفاده از سلول‌های اپیتلیوم غیر دندانی مهندسی کرد.

تشکیل ریشه

برای اینکه زیست-دندان عملکرد داشته باشد باید بتواند ریشه را تشکیل دهد. تشکیل ریشه فرآیندی پیچیده است که درباره آن دانسته‌ها اندک است. گرچه در مورد مولکول‌هایی که تشکیل ریشه را تحریک و هماهنگ می‌سازند، اطلاعات کم است ولی ثابت شده

نمی‌شود. جهت مقابله با این مشکل، ساختارهای داربست، شبه دندان در همراهی با ایمپلنت‌های استخوانی ساخته شدند. این ایمپلنت‌های استخوانی از استئوبلاست‌هایی تولید می‌شود که توسط سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان که در داربست ورقه‌ای، ترکیب پلی‌گلیکولید-کو-لاکتید کاشته می‌شوند، القا شده‌اند [۱۳]. تکامل همزمان ساختارهای دندان مانند و استخوان اجازه می‌دهد که شکل‌گیری اولیه ریشه صورت گیرد و بنابراین احتمال استفاده از رویکرد مهندسی بافت دندان به صورت هیبرید (ترکیب) دندان-استخوان را مطرح می‌سازد.

پدیده سازمان‌یابی مجدد سلول‌های دندان بدوی به دندان‌ها توسط لاسوت و همکاران با جزئیات، مورد بررسی قرار گرفت. آنها با استفاده از جوانه‌های دندانی مرحله کلاهیکی (موش E14-) (شکل ۶۴-۱) نشان دادند پس از جداسازی کامل مشتقات اپیتلیوم و مزانشیم و هنگامی که سلول‌ها مجدداً تجمع و سازمان می‌یابند، می‌تواند دندان تولید شود [۱۵، ۱۴]. بنابراین همانگونه که در مورد دندان‌های مولر سوم بدوی مشاهده شد، سلول‌ها پس از جداسازی قابلیت ادونتورنی خود را حفظ می‌کنند. این خصوصیت به عنوان روشی جهت بررسی توانایی سلول‌های غیر دندانی برای شرکت در تکامل دندان استفاده شده است.

تحقیقات Ozahama و همکاران [۱۶] نشان داد که سلول‌های استرومای مغز استخوان می‌تواند تمام سلول‌های مزانشیمی دندانی را جایگزین کند. در این مطالعه نشان داده شد که سلول‌های مغز استخوان با سلول‌های اپی‌تلیوم دندانی از هم جدا شده، مخلوط شده و با سلول‌های مزانشیم دندانی مجدداً همراه شدند [۱۷]. همچنین مشخص شد که سلول‌های مغز استخوان با تشکیل آملوبلاست ارتباط دارند. برای اینکه مشخص شود از میان جمعیت انبوه سلول‌های مغز استخوان کدام سلول‌ها به اپیتلیوم آملوبلاست تمایز می‌یابند با استفاده از C-kit طبقه بندی سلولی^۱ انجام و سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز تفکیک شدند. وقتی این سلول‌ها با سلول‌های اپی‌تلیال دندانی مخلوط شوند، آملوبلاست‌ها و ادونتوبلاست‌ها را تشکیل دادند.

توانایی سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان (سلول بنیادی) در ارتباط با تشکیل آملوبلاست در این مطالعات ارزیابی نشده است. به هر صورت همان گونه که اولین بار توسط اوهازاما و همکاران [۱۶] پیشنهاد شد، توسط این مطالعات که بر تجمع مجدد سلولی انجام شده، این اصل که سلول‌های مغز استخوان می‌توانند منبع بالقوه

وقتی سلول‌های دندانی بدوی در این شرایط تکثیر شوند به سرعت توانایی شرکت مجدد در ساخت دندان را از دست می‌دهند [۱۹، ۲۰]. بنابراین توسعه روش‌هایی برای حفظ قابلیت تشکیل دندان به دنبال تکثیر سلولی در شرایط برون‌تنی چالشی بزرگ است.

از آنجایی که تشکیل دندان هم به سلول‌های اپی‌تلیال و هم به سلول‌های مزانشیمی نیاز دارد، هر یک از انواع سلولی استفاده شده باید توانایی القاء ظرفیت ادونتوژنی در دیگری را داشته باشد؛ چون این سلول‌ها توانایی مهار تداخلات پیام‌دهنده متقابل را دارند. در برخی مطالعات از سلول‌های اپی‌تلیوم جنینی دندانی جهت القاء این ظرفیت بر سلول‌های مشتق از مغز استخوان استفاده شده است [۵].

سلول‌های جداسازی شده از مخاط دهان افراد بالغ توانایی پاسخ‌دهی به سیگنال‌های القاء‌کننده‌ی ادونتوژنی که توسط سلول‌های مزانشیم دندانی جنینی تولید می‌شود را داشته و ساختارهای دندان مانند را تشکیل می‌دهند [۲۱، ۲۲]. پس منابع سلولی بالغ بالقوه در دسترس هستند اما هیچ کدام خصوصیات ارثی القاء ادونتوژن را ندارند.

بازسازی بافت دندان

یک هدف مهم طولانی مدت برای مهندسی بافت دندانی، تکامل رویکردهایی جهت تشکیل زیست-دندان است که بر اساس آن بسیاری از مشکلات بالینی ناشی از ناهنجاری‌های تکاملی و بیماری‌های دندانی بر طرف خواهد شد. به هر حال در مدت زمانی کوتاه برای بازسازی بخشی از یک دندان از طریق مهندسی بافت، راهکارهای زیادی وجود دارد که باید مغتنم شمرده شود. از طریق دست‌یابی به چنین رویکردهایی به سهولت می‌توان تأثیر بسزایی در ارتقاء مراقبت بهداشت دهان داشت.

بازسازی بافت طبیعی برای مثال ترمیم زخم در محیط دندانی به خوبی شناخته شده است اما یک واقعه بسیار غیر قابل پیش‌بینی به نظر می‌رسد و رویکردهایی که چنین فرآیندهایی را هدایت می‌کنند تا حدودی تجربی^۳ بوده و به شکل تئوری در نیامده‌اند. یک عامل کلیدی در پیشبرد مهندسی بافت طبیعی، تسهیل محیط هدایت‌کننده بافتی است که در آن فرآیندهای بازسازی می‌تواند روی بدهد که شامل متعادل‌سازی وقایع التهاب مزمن، کنترل عفونت باکتریایی و به حداقل رساندن آسیب بافتی در طول هر گونه تداخل جراحی بازسازی می‌باشد.

جهت کسب موفقیت بالینی، شناخت درست چگونگی این تأثیرات بر کنترل بازسازی بافت ضروری است. همچنین فرصت‌های

که لازمه اصلی آن استخوان است. اگر دندان‌ها در فقدان استخوان شکل بگیرند، نمی‌توانند ریشه‌ها را تشکیل دهند، مانند آنچه در ساختارهای داربست دندان‌مانند کاشته شده، دیده می‌شود. وقتی این داربست‌های دندانی در کنار استخوان جدید تکامل یابند، تشکیل ریشه تحریک می‌شود [۱۳]. تشکیل ریشه اغلب در مطالعات تجربی از طریق کاشت جوانه دندانی در نواحی نابجا در موجودات جونده بالغ مطالعه شده است.

حفره قدامی چشم، کپسول کلیه، امنوم و گوش، همگی به عنوان مکانی جهت تشکیل دندان استفاده شده‌اند. در تمامی این نواحی تشکیل ریشه در صورتیکه همراه با تکامل استخوان باشد، می‌تواند روی دهد. بنابراین پیش‌نیاز اولیه هر روش تشکیل زیست-دندان این است که جوانه دندانی توانایی تشکیل دندان و ریشه را داشته باشد که بتواند در دهان به استخوان فک متصل^۱ گردد [۱۷]. با این حال دهان بصورت معمول به عنوان محلی نابجا جهت مطالعات تجربی تکامل دندان استفاده نمی‌شود، زیرا پروسه‌ی جراحی آن دشوار است. جهت بررسی اینکه آیا دهان افراد بالغ می‌تواند از تشکیل دندان پشتیبانی کند، "دندان جنینی بدوی" از طریق جراحی به دهان موش بالغ پیوند و نشان داده شد که نه تنها می‌تواند در دهان به دندان تبدیل شود، بلکه می‌تواند ریشه دارای عملکرد را تولید کرده و بیرون بزنند [۵].

منابع سلولی

بزرگترین مانع برای موفق شدن فرایند مهندسی بافت دندان در بالین^۲، مسأله‌ی منبع یا منابع سلولی مورد استفاده می‌باشد. لازم است هر دوی منابع سلولی اپیتلیال و مزانشیمی شناخته شوند و به استثناء استفاده از سلول‌های استرومای مغز استخوان، تمامی انواع مطالعات زیست مهندسی دندان کامل، استفاده از سلول‌هایی که از دندان بدوی جداسازی شده‌اند را گزارش کرده‌اند. مشخصه تجربیات موفق که با استفاده از سلول‌های جداسازی شده از جوانه دندان صورت گرفته، این است که سلول‌ها پیش از استفاده، در شرایط برون‌تنی گسترش نمی‌یابند.

جهت بدست آوردن سلول‌های کافی برای ساخت یک دندان، لازم است دندان‌های بدوی متعددی جداسازی شود تا حداقل 5×10^4 سلول [۱۷] جهت هر گونه رویکرد بالینی زیست‌پذیر تولید گردد. سلول‌ها باید در شرایط برون‌تنی گسترش یابند، اما از طرفی،

1. Integrated

2. Clinically-translatable

3. Empirical