

The Ability of Mesenchymal Stem Cells for Periodontal Tissue Regeneration: A Comprehensive Review of Literature

MohammadMostafa Aghamohseni¹ 
Shirin Zahra Farhad² 

1. **Corresponding Author:** Dentistry Student, Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch, Isfahan, Iran.

Email: mm5656.aghamohseni@gmail.com

2. Associate Professor, Department of Periodontics, Islamic Azad University, Isfahan (Khorasgan) Branch, Isfahan, Iran.

Abstract

Introduction: Stem cells and tissue engineering have shown great potential in the treatment of periodontal diseases since their introduction. Mesenchymal stem cells are undifferentiated cells that can differentiate into different tissues. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of different types of these cells in the treatment of periodontal defects.

Description: Mesenchymal stem cells exist around different tissues and can be obtained and used from different intraoral or extraoral sources for periodontal tissue regeneration procedures. Among extracellular stem cells, bone marrow stem cells followed by adipose tissue stem cells have shown promising results regarding the ability of these cells to regenerate the periodontium. Among intraoral sources, periodontal ligament mesenchymal stem cells and then dental pulp cells have shown more results and ability compared to other cell types to regenerate periodontal tissue. Periodontal ligament stem cells have also been able to generate sharpey fibers in periodontal regeneration procedures in various studies.

Conclusion: Mesenchymal stem cells have shown promising results for use in periodontal tissue regeneration processes. However, due to the limited clinical and preclinical studies performed so far, more studies are needed for assessing the clinical use of these generative of cells.

Key words: Tissue engineering; Periodontal diseases; Mesenchymal stem cells; Mesenchymal stem cells.

Received: 12.08.2022

Revised: 07.11.2022

Accepted: 06.12.2022

How to cite: Aghamohseni MM, Farhad SZ. The Ability of Mesenchymal Stem Cells for Periodontal Tissue Regeneration: A Comprehensive Review of Literature. J Isfahan Dent Sch 2022; 18(4): 431-40.

توانایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بازسازی بافت پرپودنشیم: مروری جامع بر مقالات

۱. نویسنده مسؤول: دانشجوی دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.
Email: mm5656.aghahohseni@gmail.com

۲. دانشیار، گروه پرپودانتیکس، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.

محمدمصطفی آقامحسینی^۱ ID

شیرین زهرا فرهاد^۲ ID

چکیده

مقدمه: سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت پتانسیل بالایی را از زمان معرفی، در درمان بیماری‌های پرپودنتال نشان داده‌اند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که می‌توانند به بافت‌های مختلفی تمایز پیدا کنند. هدف این مطالعه، بررسی اثربخشی انواع مختلفی از این سلول‌ها در درمان نقایص پرپودنتال می‌باشد.

شرح مقاله: سلول‌های بنیادی مزانشیمی در اطراف بافت‌های مختلفی وجود دارند و می‌توان از منابع مختلف داخل دهانی یا خارج دهانی از آن‌ها برای پروسه‌های بازسازی بافت پرپودنشیم استفاده کرد. از میان سلول‌های بنیادی خارج دهانی، سلول‌های بنیادی مغز استخوان و پس از سلول‌های بنیادی بافت چربی نتایج امیدوارکننده‌ای در خصوص توانایی این سلول‌ها در بازسازی پرپودنشیم نشان داده‌اند. از میان منابع داخل دهانی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی لیگامان پرپودنتال و پس از آن سلول‌های پالپ دندان نتایج و توانایی بیشتری را در مقایسه با بقیه‌ی انواع سلول‌ها جهت بازسازی بافت پرپودنشیم نشان داده‌اند. سلول‌های بنیادی لیگامان پرپودنتال همچنین توانسته‌اند الیاف شاری را در پروسه‌های بازسازی پرپودنشیم در مطالعات مختلف به وجود آورند.

نتیجه‌گیری: سلول‌های بنیادی مزانشیمی نتایج امیدوارکننده‌ای را جهت استفاده در پروسه‌های بازسازی بافت پرپودنتال نشان داده‌اند. اگرچه با توجه به مطالعات محدود بالینی و پیش بالینی انجام شده تاکنون، برای استفاده‌ی بالینی از این سلول‌ها به مطالعات بیشتری نیاز می‌باشد.

کلید واژه‌ها: مهندسی بافت؛ بیماری‌های پرپودنتال؛ سلول‌های بنیادی مزانشیمی؛ لیگامان پرپودنتال.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۹/۱۵

تاریخ اصلاح: ۱۴۰۱/۸/۱۶

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۵/۲۱

استناد به مقاله: آقامحسینی محمدمصطفی، فرهاد شیرین زهرا. توانایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بازسازی بافت پرپودنشیم: مروری جامع بر مقالات. مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان. ۱۴۰۱؛ ۱۸(۴): ۴۴۰-۴۳۱.

مقدمه

سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت از زمانی که در علم پرپودنتولوژی معرفی شدند، توانایی و پتانسیل بالایی را در درمان بیماری پرپودنتیت که یک بیماری التهابی ایمنی پیچیده می‌باشد و اگر بدون درمان باقی بماند، می‌تواند در نهایت باعث از دست رفتن دندان‌های بیمار شود، نشان داده‌اند (۱).

این سلول‌ها، سلول‌های پیش‌ساز و نابالغی هستند که دارای توانایی خودبازسازی و تمایز به رده‌های مختلفی از سلول‌ها از طریق میتوز نامتقارن می‌باشند، که در این فرایند تقسیم سلولی، یکی از سلول‌ها شبیه به سلول بنیادی و دیگری یک سلول بالغ و تمایز یافته‌تری خواهد بود (۲).

سلول‌های بنیادی به طور کلی به یکی از سه دسته‌ی (۱) سلول‌های بنیادی جنینی، (۲) سلول‌های بنیادی بزرگسالان و (۳) سلول‌های بنیادی القایی پرتوان تقسیم می‌شوند. در این میان، سلول‌های بنیادی بزرگسالان به دو گروه سلول‌های بنیادی خون‌ساز و مزانشیمی تقسیم می‌شوند (۳).

مطالعه بر روی سلول‌های بنیادی جنینی به دلایل اخلاقی و همچنین اینکه باعث پاسخ ایمنی بدن میزبان می‌شود، تقریباً در تمام کشورها متوقف شده است (۴). سلول‌های بنیادی القایی پرتوان نیز گروه جدیدی از سلول‌های بنیادی هستند که از تمایز دایی سلول‌های بنیادی بزرگسالان ایجاد می‌شوند (۵).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی، زیرگروهی از سلول‌های بنیادی یافت شده در بدن افراد بالغ می‌باشد. حفره‌ی دهانی نیز منبع غنی از این رده‌ی سلول‌ها از جمله سلول‌های بنیادی پالپ دندان، سلول‌های بنیادی به دست آمده از لیگامان پرپودنتال، سلول‌های بنیادی مشتق از دندان‌های آگروفولیه شده، سلول‌های بنیادی منشأ گرفته از دندان‌های شیری، سلول‌های بنیادی پاپیلای اپیکال، سلول‌های بنیادی مشتق از فولیکول دندان‌ی و همچنین سلول‌های بنیادی به دست آمده از دندان مولر سوم و نیز منابع دیگری می‌باشد (۶).

در این مطالعه قصد داریم تا توانایی سلول‌های بنیادی

مزانشیمی را در بازسازی انساج پرپودنتال بررسی کنیم. همچنین توانایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی خارج دهانی را با سلول‌های بنیادی مزانشیمی داخل دهانی در بازسازی انساج پرپودنشیم مقایسه کرده، نقاط ضعف و قوت به کارگیری دو گروه سلولی فوق را مورد بررسی قرار داده و نتایج به دست آمده از سلول‌های بیان شده را در محیط آزمایشگاهی و بالینی را مورد بررسی قرار دهیم.

شرح مقاله

این مطالعه‌ی مروری به وسیله‌ی جستجو در منابع الکترونیکی ISI, PubMed, Scopus, Google Scholar و با استفاده از کلمات مهندسی بافت، بیماری‌های پرپودنتال، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، لیگامان پرپودنتال به عنوان کلید واژه انجام شده است. در این مطالعه تمرکز بر استفاده از مطالعات پس از سال ۲۰۱۵ که زبان انگلیسی در نمایه‌های فوق منتشر گردیده‌اند، می‌باشد. نتایج جستجو ابتدا بر اساس موضوع مطالعات و سپس بررسی خلاصه‌ی آن‌ها غربال شدند. مطالعات نهایی که انواعی از مطالعات اصیل و مروری می‌باشند، جهت مرور و نگارش این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند.

سلول‌های بنیادی خارج دهانی در مهندسی

انساج پرپودنتال: مطالعات پیشین، پتانسیل استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی خارج دهانی را جهت انتقال و پیوند سلولی در انساج پرپودنتال نشان می‌دهد (۷). بازسازی بافت‌های دندانی می‌تواند به عنوان بازسازی پالپ دندانی، استخوان آلوئولار، بافت نرم پرپودنشیم، سمان و ریشه‌ی دندان تعریف شود.

بافت پرپودنتال از ارتباط و به هم پیوستگی سمان، لیگامان پرپودنتال و استخوان آلوئولار تشکیل شده است. این ساختار پیچیده و به هم پیوسته که به وسیله‌ی لیگامان پرپودنتال و استخوان آلوئولار اغلب شناخته می‌شود، باعث اتصال بافت نرم و سخت به یکدیگر، به گونه‌ای که دندان‌ها بتوانند به صورت نرمال فانکشن داشته باشند و از طرفی نیز

باعث تصحیح حرکات دندانی از طریق ریمادلینگ استخوان و همچنین درک تحریکات مخرب وارد شده به پرپودنشیم شوند، می‌باشد (۸).

پیوند اتولوگ سلول‌های بنیادی مغز استخوان، بازسازی سمان و استخوان آلوتولار با دیفکت کلاس III را تا ۲۰ درصد که به وسیله تکنیک لیل‌دار کردن سلولی مشخص شد، در مطالعات حیوانی ۴ هفته پس از پیوند نشان داده است. دیفکت‌های پرپودنتال که به طور کامل بازسازی شده بودند، وجود سلول‌های نشان‌دار شده را در میان سمنتوبلاست‌ها، استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها نشان دادند. می‌توان نتیجه گرفت که سلول‌های بنیادی استخراج شده از مغز استخوان توانسته‌اند در محیط in-vivo به فیروبلات‌های انساج پرپودنتال، سمنتوبلاست‌ها و استئوسیت‌های استخوان آلوتولار تمایز یابند (۹).

در مطالعه‌ای دیگر، که یک مطالعه‌ی انسانی با جامعه‌ی آماری محدود بود، سلول‌های بنیادی اتولوگ مشتق شده از مغز استخوان که همراه با atelocollagen مخلوط شده بودند، در دیفکت استخوانی انساج پرپودنتال قرار گرفتند (۱۰). نتایج کلینیکی مطلوب از جمله کاهش ۴ میلی‌متری عمق پروبینگ و متناظر آن به دست آوردن ۴ میلی‌متر انچمنت مشاهده شد. همچنین ارزیابی رادیوگرافیک نیز کاهش عمق دیفکت را نشان داد. پاپی بین دندانی نیز متعاقب این مهندسی بافت بازسازی شد (۱۰). همچنین گزارش شده است که سلول‌های بنیادی مغز استخوان پیوند شده، در تشکیل سمان و انساج پرپودنتال شرکت داشته‌اند (۱۰)، که از این مطالعات می‌توان نتیجه گرفت که سلول‌های بنیادی مغز استخوان، توانایی بازسازی انساج پرپودنتال را از طریق بازسازی استخوان آلوتولار و ایجاد عروق جدید را دارند.

سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت چربی:

این رده از سلول‌ها، گروه دیگری از سلول‌های بنیادی مزانشیمی و غیردندانی می‌باشند که به طور بالقوه قابل استفاده در پروسه‌های بازسازی پرپودنشیم هستند. سلول‌های به دست آمده از استرومای بافت چربی که با پلاسمای غنی

از پلاکت ترکیب شده‌اند، نشان داده شده است که می‌توانند بازسازی ساختارهای شبه لیگامان پرپودنتال را همراه با استخوان الوتولار در rat بازسازی کنند (۱۱). در مطالعه‌ی Venkataiah و همکاران که در سال ۲۰۱۹ بر روی تعدادی خوکچه انجام شد، نشان داده شده که سلول‌های بنیادی مشتق از استرومای بافت چربی که هم به صورت اتوزنیک و هم آلوزنیک نیز بودند، توانستند بازسازی انساج پرپودنتال از جمله سمان و همچنین تشکیل الیاف شاری را نشان دهند. در این مطالعه همچنین بیان شد که پاسخ ایمنی در گروه آلوزنیک دیده نشد و استفاده از این رده‌ی سلولی بدون نگرانی از رد پیوند می‌تواند انجام شود (۱۲).

سلول‌های بنیادی داخل دهانی: اگرچه با وجود

اینکه توانایی و ظرفیت سلول‌های بنیادی خارج دهانی در بازسازی انساج پرپودنتال اثبات شده است، به دلیل سختی و مشکل بودن استخراج این سلول‌ها به جهت استفاده در مطالعات بالینی، تحقیقات بر روی سلول‌های مزانشیمی مشتق از بافت‌های دندانی از آنجایی که به صورت chair side و به صورت ساده‌تری در مقایسه با استخراج این سلول‌ها از مغز استخوان که یک پروسه‌ی دردناکی است، آغاز شده است (۱۳).

در کنار سلول‌های بنیادی خارج دهانی، سلول‌های بنیادی دندانی و داخل دهان دارای ویژگی‌هایی از جمله (۱۴):

- ۱) قابلیت شکل‌پذیری بیشتر.
- ۲) به دلیل اینکه می‌توانند کرایو فریز شوند، جهت استفاده در بانک سلول‌های بنیادی ایده‌آل‌تر می‌باشند.
- ۳) در مطالعات همراهی و اثر متقابل خوبی را زمانی که در داربست‌های سلولی و همچنین همراه با فاکتورهای رشدی استفاده می‌شوند را نشان داده‌اند.

۴) سلول‌های بنیادی اگر به صورت اتوزن نباشند می‌توانند باعث انتقال آلودگی و پاتوزن از سایت دهنده شوند و همچنین بعد از پیوند اغلب نیازمند سرکوب سیستم ایمنی جهت اینکه پیوند پس زده نشود، می‌باشند. اما سلول‌های بنیادی داخل دهانی مثل سلول‌های بنیادی پالپ

دندانی اغلب می‌توانند از خود فرد و با حداقل آسیب بافتی به دست بیایند. که استفاده از این گروه را در موارد بسیاری از درمان‌های بازساختی در اولویت قرار می‌دهد.

سلول‌های بنیادی لیگامان پرپودنتال: سلول‌های

بنیادی لیگامان پرپودنتال، نوعی سلول‌های سوماتیک هستند که پتانسیل تمایز به انواع مختلفی از سلول‌ها را و نیز توانایی خودبازسازی را از خود نشان می‌دهند (۱۵). بنابراین این سلول‌ها به عنوان گروهی نویدبخش از سلول‌های بنیادی برای درمان‌های رژنراتیو در بافت پرپودنشیم در نظر گرفته می‌شوند، اما به دلیل اینکه کمتر در دسترس هستند، مطالعات پایه و بالینی کمتری روی این گروه انجام می‌گیرد (۱۵).

Seo و همکاران در مطالعه‌ای، تعداد 4×10^6 سلول بنیادی لیگامان پرپودنتال را همراه با داربست سلولی از جنس هیدروکسی آپاتیت را در دیفکتی که به طور مصنوعی در موش‌های سرکوب ایمنی شده ایجاد کرده بودند، به کار بردند و پس از ۸ هفته بازسازی، ساختارهای شبه سمان و لیگامان پرپودنتال را تأیید کردند، که این امر توصیه به استفاده از این گروه از سلول‌ها را برای پروسه‌های بازسازی پرپودنشیم توصیه می‌کند (۱۶).

Park و همکاران کمپلکسی متشکل از 6×10^6 سلول بنیادی لیگامان پرپودنتال را به علاوه داربست سلولی ساخته شده از هیدروکسی آپاتیت و بتا تری کلسیم فسفات را جهت آگمنتاسیون و بازسازی بافت استخوانی در یک موش که از لحاظ ایمنی سرکوب شده بود را سنتز و انتقال دادند (۱۷). این کمپلکس توانست به طور موفقیت‌آمیزی لیگامان پرپودنتال، استخوان و بافت‌های شبه سمان را پس از ۸ هفته تولید کند. همچنین به طور نویدبخشی، بافتی شبیه الیاف شاری بین سمان و لیگامان پرپودنتال تشکیل شد که بیانگر بازسازی کامل لیگامان پرپودنتال می‌باشد (۱۷).

در مطالعه‌ی Vandana و Shalini، ۲۸ بیمار دارای پرپودنتیت را که گروهی توسط فلپ و دبریدمان و گروه دیگر علاوه بر فلپ و دبریدمان، سلول‌های بنیادی مزانشیمی لیگامان پرپودنتال را نیز دریافت کردند، مورد مطالعه قرار

دادند. سلول‌های بنیادی لیگامان پرپودنتال از دندان عقل خارج شده به دست آمده بودند و سپس با داربست سلولی از جنس ژلاتین ترکیب شدند. پس از انجام فلپ و دبریدمان، مخلوط به دست آمده در دیفکت‌های پرپودنتال قرار داده شدند. ۳، ۶، ۹ و ۱۲ ماه پس از درمان، گروهی که سلول‌های بنیادی لیگامان پرپودنتال نیز دریافت کرده بودند، کاهش عمق پرووینگ، از دست رفتن چسبندگی و همچنین افزایش تراکم استخوان در ناحیه‌ی دیفکت را در مقایسه با گروهی که تنها فلپ و دبریدمان برای آن‌ها انجام شده بود، نشان دادند (۱۸).

Iwata و همکاران نیز صفحات سلولی متشکل از سلول‌های بنیادی اتولوگوس لیگامان پرپودنتال را تهیه و در بیماران دارای پرپودنتیت با عمق پرووینگ ۴ میلی‌متر قرار دادند. این سلول‌ها دو هفته پس از کشت اولیه و همراه با داربست سلولی از جنس b-tricalcium phosphate و مش از جنس پلی گلیکولیک اسید زیست تخریب‌پذیر در دیفکت‌های پرپودنتال قرار داده شدند. ۶ ماه پس از جراحی، کاهش عمق پرووینگ، کاهش میزان از دست رفتن چسبندگی و افزایش ارتفاع استخوان مشاهده شد. به طور میانگین، بازگشت اتچمنت از دست رفته، کاهش عمق پرووینگ و افزایش ارتفاع استخوان که به وسیله‌ی تصویربرداری CT انجام شده بود، ۲، ۵، ۳/۲ و ۲/۳ مشاهده گردید (۱۹).

مطالعات بیان شده ذکر می‌کند که استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی لیگامان پرپودنتال جهت درمان دیفکت‌های پرپودنتال مؤثر و بی‌خطر می‌باشد، اگرچه همچنان نیاز به مطالعات با جامعه‌ی آماری بیشتری می‌باشیم.

سلول‌های بنیادی پالپ دندانی: سلول‌های بنیادی

پالپ دندانی جزء اولین سلول‌های بنیادی استخراج شده می‌باشند. دسترسی به این سلول‌ها از آنجایی که به راحتی می‌تواند از پالپ دندان به دست بیایند، نسبتاً آسان‌تر می‌باشد و همچنین می‌توان از این رده‌ی سلولی استفاده‌های مختلفی جهت درمان‌های رژنراتیو انجام داد (۱).

جدول ۱، نتایج برخی مطالعات بر روی سلول‌های بنیادی و اثربخشی آن‌ها را در بازسازی انساج پرپودنشیم بیان می‌کند.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر سعی شد تا انواعی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی که محل وجود و دستیابی به آن‌ها در حفره‌ی دهانی و یا خارج حفره‌ی دهانی بود مورد بررسی قرار گرفته و پتانسیل و توانایی آن‌ها در بازسازی انساج پرپودنشیم بررسی گردد.

ایده و تصور کلی اینکه سلول‌های بنیادی می‌توانند در کنار انساج پرپودنتال یافت شوند، تقریباً به حدود ۴۰ سال قبل و توسط Melcher (۳۷) برمی‌گردد که بیان کرد فیبروبلاست‌ها، استئوبلاست‌ها و سمیتوبلاست‌ها مسؤول نگهداری هموستاز در پرپودنشیم می‌باشند.

از زمان کشف و شناخت سلول‌های بنیادی در مغز استخوان، پتانسیل سلول‌های بنیادی مزانشیمی که می‌توانند به سلول‌های استخوان‌ساز و غضروف‌ساز تمایز پیدا کنند، جهت استفاده در پروسه‌های بازسازی استخوان و غضروف بسیار مورد توجه واقع شدند (۳۸، ۳۹). به طور مشابهی این امر در خصوص سلول‌های بنیادی دندان‌ساز نیز مطرح می‌باشد و آنچه تاکنون می‌دانیم این است که استفاده از رده‌ی سلول‌های بنیادی دندان‌ساز می‌تواند در پروسه‌های بازسازی بسیار زیادی عملکرد داشته باشد (۴۰) که پرداختن به هر کدام از آن‌ها خارج از موضوع این مطالعه‌ی مروری می‌باشد.

بر اساس مطالعه‌ی مروری نظام‌مند به همراه آنالیز آماری که در سال ۲۰۲۰ انجام شد، به این نتیجه رسیدند که تقریباً در ۸۰ درصد از درمان‌هایی که در آن از سلول‌های بنیادی برای بازسازی پرپودنشیم استفاده شده بود، سلول‌های بنیادی مغز استخوان و لیگامان پرپودنتال بودند که تعداد قابل توجهی از این مطالعات استفاده از سلول‌های بنیادی ذکر شده را توصیه می‌کنند (۴۱). البته باید ذکر کنیم که در مطالعه‌ی فوق همچنین بیان شد که تعداد مطالعاتی که در آن‌ها از سلول‌های بنیادی مزانشیمی لثه و بافت چربی استفاده شده بود، اندک است (۴۱).

در مطالعه‌ی Khorsand و همکاران بیان شده است که این سلول‌ها می‌توانند حتی از پالپ ملتهب نیز به دست آیند و همچنان پتانسیل خود را جهت تمایز به سلول‌های شبه استئوبلاست حفظ کنند (۲۰). این رده‌ی سلولی همچنین منشأ، الگوی آنتی‌ژنیک و رده‌ی تمایزی نسبتاً مشابهی با سلول‌های بنیادی لیگامان پرپودنتال دارند (۲۲-۲۲). سلول‌های بنیادی پالپ دندان‌ساز توانایی تمایز به سلول‌های کاردیو-میوسیت، سلول‌های نورونی، سلول‌های بافت چربی، سلول‌های رنگدانه‌ای و نیز سلول‌های بتای پانکراس می‌باشند (۲۳، ۲۴).

در مطالعه‌ی مروری توسط Amghar-Maach و همکاران و در مطالعات بسیار زیادی که بررسی کرده بودند، افزایش میزان تولید استخوان در گروه‌هایی که دیفکت‌های استخوانی پرپودنتال را همراه با سلول‌های مزانشیمی پالپ دندان‌ساز درمان کرده بودند نسبت به گروه‌های کنترل مشاهده شد (۲۵).

Cao و همکاران در مطالعه‌ی، اثربخشی سلول‌های بنیادی پالپ دندان‌ساز را در بازسازی دیفکت‌های استخوانی پرپودنتالی که به صورت دستی در خوکچه‌ها ایجاد شده بود را بررسی کردند. آن‌ها دریافتند هنگامی که این سلول‌ها به صورت صفحات سلولی استفاده می‌شود، در مقایسه با تزریق این رده‌ی سلولی، اثربخشی بیشتری را خواهند داشت (۲۶). همچنین Khorsand و همکاران در مطالعه‌ی دیگر که بر روی ۲۰ سگ که دیفکت ۳ دیواره پرپودنتال در آن‌ها ایجاد شده بود، دریافتند که میزان سمان و لیگامان پرپودنتال ساخته شده در گروهی که در آن‌ها از سلول‌های بنیادی مزانشیمی پالپ دندان‌ساز به علاوه Bio-Oss استفاده شده بود، به طور معنی‌داری بیشتر بود (۲۷).

اما به طور متضادی در مطالعه‌ی Park و همکاران انجام شد، مشخص گردید در گروهی که از سلول‌های بنیادی مزانشیمی پالپ دندان‌ساز استفاده شده بود، بر خلاف گروهی که در آن از سلول‌های بنیادی لیگامان پرپودنتال استفاده کردند، الیاف لیگامان پرپودنتال ساخته نشد (۲۸).

جدول ۱: نتایج مطالعات بر روی سلول‌های بنیادی مختلف و متعاقب آن، بافت‌های بازسازی شده

نوع سلول و مطالعه	حیوان مورد مطالعه	دوره‌ی زمانی مورد بررسی	نتیجه	بافت تشکیل شده
لیگامان پرپودنتال، Menicanin و همکاران (۲۹)	گوسفند	۸ هفته	تشکیل لیگامان پرپودنتال همراه با الیاف شاری.	سمان، لیگامان پرپودنتال، استخوان آلوئولار
لیگامان پرپودنتال، Han و همکاران (۳۰)	موش	۴ هفته	سلول‌های لیگامان پرپودنتال آلوژنیک بافت‌های مقابل را در روز ۲۱ ساختند.	سمان، لیگامان پرپودنتال، استخوان آلوئولار
لیگامان پرپودنتال، Tsumanuma و همکاران (۳۱)	سگ	۸ هفته	بافت سمان ساخته شده در گروه لیگامان پرپودنتال آلوژنیک به طور قابل توجهی بیشتر بود.	سمان، لیگامان پرپودنتال، استخوان آلوئولار
لیگامان پرپودنتال، Iwasaki و همکاران (۳۲)	موش	۴ هفته	پیوند سلول‌های بنیادی لیگامان پرپودنتال تنها محدود به ساخت بافت پرپودنشیم شد.	سمان، لیگامان پرپودنتال، استخوان آلوئولار
پالپ دندان، Park و همکاران (۲۸)	سگ	۸ هفته	سلول‌های بنیادی لیگامان پرپودنتال، سمان و لیگامان پرپودنتال بیشتری را نسبت به سلول‌های پالپ دندان و فولیکول پری‌اپیکال ساختند.	سمان، لیگامان پرپودنتال، استخوان آلوئولار
پالپ دندان، Cao و همکاران (۲۶)	خوکچه	۱۲ هفته	سلول‌های پالپ دندان استفاده شده به وسیله‌ی فاکتورهای رشدی، نسبت به گروه عادی میزان لیگامان پرپودنتال بیشتری را تولید کردند.	سمان، لیگامان پرپودنتال، استخوان آلوئولار
سلول‌های بنیادی مغز استخوان، Nagahara و همکاران (۳۳)	سگ	۸ هفته	در گروهی که از داربست کلاژن/ بتاتری کلسیم فسفات استفاده شده بود، استخوان آلوئولار بیشتری ساخته شد.	سمان، لیگامان پرپودنتال، استخوان آلوئولار
سلول‌های بنیادی مغز استخوان، Liu و همکاران (۳۴)	سگ	۲۴ هفته	این سلول‌ها همراه با داربست هیدروکسی آپاتیت و کلاژن به کار برده شدند.	سمان، لیگامان پرپودنتال، استخوان آلوئولار
سلول‌های بنیادی پاییلای اپیکال، Tsumanuma و همکاران (۳۵)	سگ	۸ هفته	سمان تشکیل شده در مقایسه با گروهی که از سلول‌های لیگامان پرپودنتال استفاده کرده بودند، ضخیم‌تر بود.	سمان، لیگامان پرپودنتال، استخوان آلوئولار
بافت لثه، Yu و همکاران (۳۶)	سگ	۸ هفته	سلول‌های بنیادی لثه‌ای نشان‌دار شده، در بافت تشکیل شده مشخص بودند.	سمان، لیگامان پرپودنتال، استخوان آلوئولار

اگرچه همچنان نیازمند مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری هستیم تا ایمنی استفاده از سلول‌های بنیادی آلورژنیک بیشتر مشخص شود. در مطالعه‌ی Dhote و همکاران بیان شد که پس از پیوند و انتقال سلول‌های بنیادی مزانشیمی آلورژنیک بند ناف به دیسکتهای پرپودنتال بیماران، پس از ۶ ماه بدون ایجاد مشکلی دیسکتهای پرپودنتال بهبود و انساج جدید پرپودنتال شکل گرفت (۴۸).

با توجه به موارد بیان شده، در خصوص اثربخشی استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی، با وجود اینکه مطالعات مختلفی انجام شده است اما نیاز به مطالعات وسیع‌تری در حوزه‌ی بالینی می‌باشد تا کارآیی این رده‌ی سلولی در محیط بیولوژیک نیز ارزیابی دقیق‌تری شود و نتایج قابل استنادتری به دست بیاید. همچنین توصیه می‌گردد تا در مطالعه‌ای مشابه این مطالعه‌ی انجام شده، به بررسی رده‌ی جدیدی از سلول‌های بنیادی تحت عنوان سلول‌های بنیادی القایی پرتوان و مقایسه‌ی آن با سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بازسازی انساج پرپودنشیتم پرداخته شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات مختلف آزمایشگاهی، حیوانی و کارآزمایی بالینی که انجام شده است، اثربخشی سلول‌های بنیادی مزانشیمی جهت بازسازی انساج پرپودنتال نشان داده شد. همچنین از این میان، سلول‌های بنیادی مزانشیمی لیگامان پرپودنتال، اثربخشی و توانایی بیشتری را جهت بازسازی سمان، تشکیل الیاف شاری و همچنین لیگامان پرپودنتال نشان دادند. با توجه به اینکه تعداد مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده در خصوص استفاده از سلول‌های بنیادی به خصوص سلول‌های بنیادی داخل دهانی به طور کلی محدود می‌باشد، جهت استفاده‌ی بالینی از این سلول‌ها در پروسه‌های بازسازی پرپودنشیتم به مطالعات بالینی بیشتری نیاز است.

همچنین در مطالعه‌ای که اخیراً انجام گردید، نشان داده شد که سلول‌های بنیادی IPS که از فیروبلاست‌ها به وسیله‌ی Transducing retroviral vectors encoding دست آمده بودند، توانستند به سلول‌های شبه استئوسیت تمایز پیدا کرده و باعث بازسازی نسج استخوانی بافت پرپودنتال شوند (۴۲).

همچنین در مطالعه‌ای که به وسیله‌ی Yang و همکاران انجام شد، توانستند تا با استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی خوک باعث بهبود بازسازی دیسکتهای فورکشین شوند و دریافتند که این رده از سلول‌های بنیادی توانستند به لیگامان پرپودنتال و همچنین سمان نیز تمایز پیدا کنند (۴۳).

با توجه به نتایج بیان شده در خصوص اینکه سلول‌های بنیادی مزانشیمی دندان‌ی آلورژنیک باعث برانگیخته شدن پاسخ ایمنی فرد دریافت‌کننده‌ی پیوند نمی‌شوند، می‌توان انتظار داشت تا حدود زیادی مشکلاتی که در خصوص هزینه و در دسترس بودن سلول‌های بنیادی مزانشیمی جهت پیوند می‌باشد، برطرف گردد. این امر به وسیله‌ی استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی از دندان‌های عقل و یا پرمولرهای خارج شده از افراد جوان می‌تواند برطرف شود.

ایده‌ی اصلی استفاده از سلول‌ها بنیادی مزانشیمی جهت درمان‌های بازسازی، بر اساس توانایی تمایز این سلول‌ها به بافت هدف می‌باشد. اما در بسیاری از مطالعات بیان شده است که پس از پیوند این سلول‌ها، ماندگاری آن‌ها در محل کم بوده و پروسه‌های بازسازی، بیشتر بر اساس فاکتورهای ترشح شده از این سلول‌ها می‌باشد (۴۴-۴۶). این فاکتورهای ترشح شده همچنین دارای خاصیت ضدالتهابی، تنظیم‌کننده‌ی ایمنی و رگ‌زایی و همچنین خاصیت ضد آپوپتوز می‌باشند (۴۷، ۴۸). بر این اساس، تحقیقاتی نیز جهت استفاده از این فاکتورهای ترشح شده به تنهایی و بدون استفاده از سلول در حال انجام است (۴۸).

References

1. Citterio F, Gualini G, Fierravanti L, Aimetti M. Stem cells and periodontal regeneration: present and future. *Plast Aesthet Res* 2020; 7: 41.

2. Yoshioka M, Tanimoto K, Tanne Y, Sumi K, Awada T, Oki N, et al. Bone regeneration in artificial jaw cleft by use of carbonated hydroxyapatite particles and mesenchymal stem cells derived from iliac bone. *Int J Dent* 2012; 2012: 3525-10.
3. Sunil PM, Manikandhan R, Muthu MS, Abraham S. Stem cell therapy in oral and maxillofacial region: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012; 16(1): 58-63.
4. Murugan V. Stem cell issue: Embryonic stem cell research: A decade of debate from Bush to Obama. *Yale J Biol Med* 2009; 82(3): 101-3.
5. Ye L, Swingen C, Zhang J. Induced pluripotent stem cells and their potential for basic and clinical sciences. *Curr Cardiol Rev* 2013; 9(1): 63-72.
6. Yang B, Qiu Y, Zhou N, Ouyang H, Ding J, Cheng B, et al. Application of stem cells in oral disease therapy: progresses and perspectives. *Front Physiol* 2017; 8: 197.
7. Li H, Yan F, Lei L, Li Y, Xiao Y. Application of autologous cryopreserved bone marrow mesenchymal stem cells for periodontal regeneration in dogs. *Cells Tissues Organs* 2009; 190(2): 94-101.
8. Chen Y, Huang H, Li G, Yu J, Fang F, Qiu W. Dental-derived mesenchymal stem cell sheets: a prospective tissue engineering for regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13(1): 38.
9. Hasegawa N, Kawaguchi H, Hirachi A, Takeda K, Mizuno N, Nishimura M, et al. Behavior of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells in periodontal defects. *J Periodontol* 2006; 77(6): 1003-7.
10. Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006; 26(4): 363-9.
11. Tobita M, Uysal AC, Ogawa R, Hyakusoku H, Mizuno H. Periodontal tissue regeneration with adipose-derived stem cells. *Tissue Eng Part A* 2008; 14(6): 945-53.
12. Venkataiah VS, Handa K, Njuguna MM, Hasegawa T, Maruyama K, Nemoto E, et al. Periodontal regeneration by allogeneic transplantation of adipose tissue derived multi-lineage progenitor stem cells in vivo. *Sci Rep* 2019; 9(1): 921.
13. Dave JR, Tomar GB. Dental tissue-derived mesenchymal stem cells: Applications in tissue engineering. *Crit Rev Biomed Eng* 2018; 46(5): 429-68.
14. Graziano A, d'Aquino R, Laino G, Papaccio G. Dental pulp stem cells: a promising tool for bone regeneration. *Stem Cell Rev* 2008; 4(1): 21-6.
15. Tomokiyo A, Wada N, Maeda H. Periodontal ligament stem cells: regenerative potency in periodontium. *Stem Cells Dev* 2019; 28(15): 974-85.
16. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahimi J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004; 364(9429): 149-55.
17. Park JC, Kim JM, Jung IH, Kim JC, Choi SH, Cho KS, et al. Isolation and characterization of human periodontal ligament (PDL) stem cells (PDLSCs) from the inflamed PDL tissue: in vitro and in vivo evaluations. *J Clin Periodontol* 2011; 38(8): 721-31.
18. Shalini HS, Vandana KL. Direct application of autologous periodontal ligament stem cell niche in treatment of periodontal osseous defects: a randomized controlled trial. *J Indian Soc Periodontol* 2018; 22(6): 503-12.
19. Iwata T, Yamato M, Washio K, Yoshida T, Tsumanuma Y, Yamada A, et al. Periodontal regeneration with autologous periodontal ligament-derived cell sheets-a safety and efficacy study in ten patients. *Regen Ther* 2018; 9: 38-44.
20. Tziafas D, Kodonas K. Differentiation potential of dental papilla, dental pulp, and apical papilla progenitor cells. *J Endod* 2010; 36(5): 781-9.
21. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(25): 13625-30.
22. Gronthos S, Brahimi 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.
23. Graziano A, d'Aquino R, Angelis MG, De Francesco F, Giordano A, Laino G, et al. Scaffold's surface geometry significantly affects human stem cell bone tissue engineering. *J Cell Physiol* 2008; 214(1): 166-72.
24. Papaccio G, Graziano A, d'Aquino R, Graziano MF, Pirozzi G, Menditti D, et al. Long-term cryopreservation of dental pulp stem cells (SBP-DPSCs) and their differentiated osteoblasts: a cell source for tissue repair. *J Cell Physiol* 2006; 208(2): 319-25.
25. Amghar-Maach S, Gay-Escoda C, Sánchez-Garcés MA. Regeneration of periodontal bone defects with dental pulp stem cells grafting: Systematic Review. *J Clin Exp Dent* 2019; 11(4): e373-81.

26. Cao Y, Liu Z, Xie Y, Hu J, Wang H, Fan Z, et al. Adenovirus-mediated transfer of hepatocyte growth factor gene to human dental pulp stem cells under good manufacturing practice improves their potential for periodontal regeneration in swine. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6(1): 249.
27. Khorsand A, Baghaban Eslaminejad M, Arabsoolghar M, Paknejad M, Ghaedi B, Rokn AR, et al. Autologous dental pulp stem cells in regeneration of defect created in canine periodontal tissue. *J Oral Implantol* 2013; 39(4): 433-43.
28. Park JY, Jeon SH, Choung PH. Efficacy of periodontal stem cell transplantation in the treatment of advanced periodontitis. *Cell Transplant* 2011; 20(2): 271-86.
29. Menicanin D, Mrozik KM, Wada N, Marino V, Shi S, Bartold PM, et al. Periodontal-ligament-derived stem cells exhibit the capacity for long-term survival, self-renewal, and regeneration of multiple tissue types in vivo. *Stem Cells Dev* 2014; 23(9): 1001-11.
30. Han J, Menicanin D, Marino V, Ge S, Mrozik K, Gronthos S, et al. Assessment of the regenerative potential of allogeneic periodontal ligament stem cells in a rodent periodontal defect model. *J Periodontol Res* 2014; 49(3): 333-45.
31. Tsumanuma Y, Iwata T, Kinoshita A, Washio K, Yoshida T, Yamada A, et al. Allogeneic transplantation of periodontal ligament-derived multipotent mesenchymal stromal cell sheets in canine critical-size supra-alveolar periodontal defect model. *Biores Open Access* 2016; 5(1): 22-36.
32. Iwasaki K, Akazawa K, Nagata M, Komaki M, Honda I, Morioka C, et al. The fate of transplanted periodontal ligament stem cells in surgically created periodontal defects in rats. *Int J Mol Sci* 2019; 20(1): 192.
33. Nagahara T, Yoshimatsu S, Shiba H, Kawaguchi H, Takeda K, Iwata T, et al. Introduction of a mixture of β -tricalcium phosphate into a complex of bone marrow mesenchymal stem cells and type I collagen can augment the volume of alveolar bone without impairing cementum regeneration. *J Periodontol* 2015; 86(3): 456-64.
34. Liu Z, Yin X, Ye Q, He W, Ge M, Zhou X, et al. Periodontal regeneration with stem cells-seeded collagen-hydroxyapatite scaffold. *J Biomater Appl* 2016; 31(1): 121-31.
35. Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K, Yoshida T, Yamada A, Takagi R, et al. Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. *Biomaterials* 2011; 32(25): 5819-25.
36. Yu X, Ge S, Chen S, Xu Q, Zhang J, Guo H, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells contribute to periodontal regeneration in beagle dogs. *Cells Tissues Organs* 2013; 198(6): 428-37.
37. Melcher AH. Cells of periodontium: their role in the healing of wounds. *Ann R Coll Surg Engl* 1985; 67(2): 130-1.
38. Sharpe PT. Dental mesenchymal stem cells. *Development* 2016; 143(13): 2273-80.
39. Li Q, Yang G, Li J, Ding M, Zhou N, Dong H, et al. Stem cell therapies for periodontal tissue regeneration: a network meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11(1): 427.
40. Chien KH, Chang YL, Wang ML, Chuang JH, Yang YC, Tai MC, et al. Promoting induced pluripotent stem cell-driven biomineralization and periodontal regeneration in rats with maxillary-molar defects using injectable BMP-6 hydrogel. *Sci Rep* 2018; 8(1): 114.
41. Yang JR, Hsu CW, Liao SC, Lin YT, Chen LR, Yuan K. Transplantation of embryonic stem cells improves the regeneration of periodontal furcation defects in a porcine model. *J Clin Periodontol* 2013; 40(4): 364-71.
42. McBride C, Gaupp D, Phinney DG. Quantifying levels of transplanted murine and human mesenchymal stem cells in vivo by realtime PCR. *Cytotherapy* 2003; 5(1): 7-18.
43. Kraitchman DL, Tatsumi M, Gilson WD, Ishimori T, Kedziorek D, Walczak P, et al. Dynamic imaging of allogeneic mesenchymal stem cells trafficking to myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112(10): 1451-61.
44. François S, Bensidhoum M, Mouiseddine M, Mazurier C, Allenet B, Semont A, et al. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage. *Stem Cells* 2006; 24(4): 1020-9.
45. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell* 2011; 9(1): 11-5.
46. Liang X, Ding Y, Zhang Y, Tse HF, Lian Q. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant* 2014; 23(9): 1045-59.
47. Bright R, Hynes K, Gronthos S, Bartold PM. Periodontal ligament-derived cells for periodontal regeneration in animal models: a systematic review. *J Periodontal Res* 2015; 50(2): 160-72.
48. Dhote R, Charde P, Bhongade M, Rao J. Stem cells cultured on beta tricalcium phosphate ([Beta]-TCP) in combination with recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rh-PDGF-BB) for the treatment of human infrabony defects. *J Stem Cells* 2015; 10(4): 243-54.