

## فاکتورهای رشد و پریدونتولوژی امروز

دکتر مزگان پاک نژاد\* - دکتر رضا رنجبر\*\*

\*استادیار گروه پریدونتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

\*\*دندانپزشک

**Title:** Growth factors and new periodontology

**Authors:** Paknejad M. Assistant Professor\*, Ranjbar R. Dentist

**Address:** Dept. of Periodontology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences

**Abstract:** Growth factors are biological mediators that have a key roll in proliferation, chemotaxy and differentiation by acting on specific receptors on the surface of cells and regulating events in wound healing. They can be considered hormones that are not released in to the blood stream but have one a local action. Some of these factors can regulate premature change in GO to G1 phase in cell devesion cycle and even may stimulate synthesis of DNA in suitable cells. Growth substances, primarily secreted by fibroblasts, endothelial cells, macrophages and platelet, include platelet derived growth factor (PDGF), insulin like growth factor (IGF) transforming growth factor (TGF)  $\alpha$  and  $\beta$  and bone morphogenetic proteins BMPs that approximately are the most important of them. (BMP)s could be used to control events during periodontal, craniofacial and implant wound healing through favoring bone formation

According to Lynch, combination of PGDF and IGF<sub>1</sub> would be effective in promoting growth of all the components of the periodontium.

The aim of this study was to characterize growth factor and review the literature to determine the mechanism of their function, classification and application in implant and periodontal treatment.

**Key words:** Growth factors - Regeneration of periodontal defects - Osseo integration

*Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences, Vol.12, No.1, 1999*

### چکیده

فاکتورهای رشدی دسته‌ای از مدیاتورهای بیولوژیکی هستند که نقش کلیدی در پرولیفراسیون، کموتاکسی و دیفرانسیاسیون سلولها دارند. آنها از طریق رسپتورهای خاصی که بر روی سطح سلولها قرار گرفته‌اند عمل کرده و مراحل Healing را هدایت می‌کنند. فاکتورهای رشد را می‌توان هورمون‌هایی خواند که به داخل جریان خون آزاد نشده و صرفاً بطور موضعی عمل می‌کنند؛ بعضی از این فاکتورها موجب تغییر زودرس فاز G<sub>0</sub> به G<sub>1</sub> در طی تقسیم سلولی شده و حتی توانایی تحریک سنتز DNA در سلولهای مناسب را دارند. این مدیاتورها ابتدا توسط سلولهایی چون فیبروبلاست، سلولهای اندوتلیالی، ماکروفاژها و پلاکت‌ها ترشح شده و بر این اساس شامل انواع مختلفی به شرح زیر می‌باشد:

فاکتورهای رشد ناشی از پلاکت‌ها (PDGF)، فاکتور رشد مشابه انسولین (IGF)، Transforming Growth Factor (TGF  $\alpha, \beta$ ) و (BMPs) Bone Morphogenetic Protein؛ که در این میان BMPs تقریباً از مهمترین فاکتورها محسوب می‌شوند که از طریق تحریک تشکیل استخوان، کنترل و ترمیم بهتر درمانهای پریدونتال، کارنیوفاشیال و ایمپلنت را موجب می‌شوند. به اعتقاد Lynch ترکیبی از دو فاکتور PGDI و IGF-1 جهت رشد تمامی اجزای پریدونشیوم مؤثر می‌باشد.

هدف از این مقاله، شناخت بیشتر فاکتورهای رشد و مروری بر مطالعات انجام شده به منظور ارائه تقسیم‌بندی، مکانیسم عمل و کاربرد آنها در درمانهای پریدونتال و ایمپلنت می‌باشد.

کلیدواژگان: فاکتورهای رشد - بازسازی ضایعات پریدونتال - ایمپلنت

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران - دوره ۱۲ شماره اول سال ۱۳۷۸

## مقدمه

شایان ذکر است که به عکس هورمون‌های اندوکرین که معمولاً نقطه هدف یا محل عملشان با محل ترشح آنها فاصله زیادی دارد، سیتوکین‌ها تمایل دارند به طور موضعی عمل کنند که این عمل به دو صورت زیر انجام می‌گیرد:

■ **پاراکرین:** در درون محدوده کوچکی از سلولها عمل می‌کند.

■ **اتوکرین:** فقط درون همان سلولی که سیتوکین را تولید کرده عمل می‌کند (۱).

## فاکتورهای رشد

این گروه از پلی‌پپتیدها یک دسته مدیاتورهای بیولوژیکال طبیعی هستند که کلید تنظیم کننده وقایع سلولی از قبیل مهاجرت، پرولیفراسیون، کموتاکسی، دیفرانسیاسیون، سنتز پروتئین‌ها و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی را از طریق رسپتورهای اختصاصی سطح سلول مذکور عهده دار می‌باشند.

آنها با عملکرد مستقیم بر روی سلولهای خفته و سلولهای اجدادی به طور بنیادین براساس ماهیت اصلی خود ساخت مجدد انساج را نقش می‌زنند.

## مکانیسم عمل

هر فاکتور رشد از طریق گیرنده مخصوص به خود عمل می‌کند و همان طور که اشاره شد این گیرنده در سطح سلول هدف واقع شده است. گیرنده که به فاکتور رشد متصل است، پیامی را به داخل سلول منتقل می‌کند؛ این پیام سبب تغییر در رونویسی ژن‌ها، سنتز پروتئین و وضعیت متابولیک سلول می‌شود.

بعضی از این فاکتورها با تأثیر در چرخه سلولی باعث تغییر زودرس فاز  $G_1$  به  $G_0$  می‌شوند و از این طریق سبب فعالیت سلولهای در حال استراحت مثل استئوسیت می‌گردند؛ ولی گروهی از فاکتورها، (از قبیل  $IGF_1$ ) به عنوان فاکتور پیش برنده شناخته شده‌اند و این بدان معنی است که پیشرفتی فراتر از  $G_1$  داشته‌اند و حتی سبب سنتز DNA در سلولهای مناسب می‌شوند.

با این عمل در بسیاری از وقایع سلولی (از قبیل

از سالیان دور بازسازی پرودنشیوم غایت آمال پرودنتیست‌ها بوده است و در دو دهه اخیر نیز گامهای مؤثری در نیل به این هدف برداشته شده است؛ از جمله ارائه انواع مختلف آلوگرافت‌ها و (Guided Tissue Regeneration) (GTR) شاهدهی بر این مدعا می‌باشد. با این همه هیچ یک مفهوم واقعی رژنریشن پرودنشیوم را برآورده نکرد؛ اما در سالهای اخیر فاکتورهای رشد (Growth Factors) روزنه امیدی را در جهت حل این مشکل باز کرده است.

انقلابی که در مهندسی ژنتیک ایجاد شد، باعث گردید تا مقادیر زیادی پلی‌پپتید فوق‌العاده پر قدرت شناسایی و ساخته شوند؛ این پلی‌پپتیدها از نظر عمل به دو گروه بزرگ تقسیم می‌شوند:

۱- سیتوکین‌ها که عملی اصلی آنها اثر تنظیمی روی سلولهای بالغ است و خود به دو دسته تقسیم می‌گردند:  
الف) لنفوکین‌ها که توسط لنفوسیت‌ها ساخته می‌شوند؛ مانند اینترلوکین ۲  
ب) منوکین‌ها که توسط منوسیت‌ها ساخته می‌شوند؛ مانند اینترلوکین ۱

۲- فاکتورهای رشد که عمل اصلی آنها تقویت تمایز و تکثیر سلولهای پیش ساز نابالغ است؛ مانند فاکتور رشد فیبروبلاست

از زمانی که مشخص شد بعضی از سیتوکین‌ها خواص فاکتورهای رشدی را هم دارند، این مرزبندی به هم خورد؛ ولی به طور کلی از نظر ساختمانی ۳۰ پپتید شناخته شده که با اصطلاح سیتوکین، به پنج گروه بزرگ تقسیم می‌شوند:

۱- انترفرون‌ها

۲- فاکتورهای محرک کولونی در دستگاه خون ساز

۳- اینترلوکین‌ها

۴- عوامل نکروز کننده تومور

۵- فاکتورهای رشد

و تحلیل آن می‌باشد و در این خصوص دو مکانیسم وجود دارد:

- ۱- مکانیسم تنظیم کننده سیستمیک توسط هورمون‌های تنظیم کننده فسفر و کلسیم
- ۲- مکانیسم تنظیم کننده موضعی توسط فاکتورهای رشد

نسوج اسکلتال یک منبع غنی فاکتورهای رشد از قبیل پروتئین‌های مورفوژنیک استخوان BMP می‌باشند (۲)؛ این فاکتورها به مقدار زیاد در ماتریکس خارج سلولی استخوان ذخیره می‌شوند و دارای اثرات مهمی بر روی سلولهای استئوبلاستیک مجاور (عمل پاراکرین) و یا روی خود سلولهای تولیدکننده (عمل اتوکرین) می‌باشند. این فاکتورهای ذخیره‌ای، متعاقب روند تحلیل استخوان رها گشته و باعث تحریک و تکثیر استئوبلاست اولیه می‌شوند. با توجه به این که این فاکتورها اثرات بیولوژیک مهمی بر روی سلولها و همچنین بر روی تنظیم رشد استخوان دارند، بر آن شدیم تا در این مقاله با تکیه بر ساختمان، اعمال فیزیولوژیک و اثر تنظیمی آنها، عملکرد این فاکتورها را در پرئودنشیوم بررسی نماییم.

### ۱- (BMPs) Bone Morphogenetic Proteins

این پروتئین که اولین بار در سال ۱۹۶۵ توسط Urist از ماتریکس استخوان دمیزالیزه جدا شد، توانایی القای استخوان سازی به طور اکتوپیک را دارد (۳).

### الف) عملکرد BMPs

BMPs عموماً موجب تحریک پرولیفراسیون و مهاجرت سلولهای اولیه غیردیفرانسیه استخوان می‌شوند. در واقع عمل اصلی آنها دیفرانسیاسیون سلولهای مولتی پتانسیل غیر دیفرانسیه به سلولهای مورفوژنتیک استخوان و غضروف می‌باشد (۴).

همان طور که اشاره شد آنها دارای اثر دیفرانسیاسیون روی سلولهای اجدادی کندروسیت می‌باشند؛ به عنوان مثال BMP 2,4 باعث افزایش ترکیب سولفات در میان

Migration دیفرانسیاسیون و Remodeling نسجی دخالت و در مراحل مختلف ترمیم شرکت می‌کنند.

فاکتورهای رشد قادرند میزان تظاهر و میل ترکیبی گیرنده های یکدیگر را تنظیم کنند و بدین وسیله ایجاد یک پاسخ کاملاً هماهنگ را موجب می‌شوند.

بسیاری از این فاکتورها توسط استخوان ساخته می‌شوند و در ماتریکس استخوان ذخیره می‌گردند و متعاقباً در عمل Remodeling ایفای نقش می‌کنند؛ به عنوان مثال در روند تحلیل استخوان توسط استئوکلاست‌ها، فاکتورهای رشدی ذخیره آزاد می‌شوند و سبب تبدیـل Osteoprogenitor cells به استئوبلاست می‌گردند؛ و در نهایت استئوبلاست‌ها دوباره موجب تشکیل استخوان (به میزانی که تحلیل رفته)، می‌گردند. تحقیقات نشان داده است که فاکتورهای رشد، عمل تنظیم تشکیل موضعی استخوان را از طریق تحریک فعالیت و تکثیر استئوبلاست‌ها انجام می‌دهند.

### انواع فاکتورهای رشد

تاکنون بیش از ۲۵ نوع فاکتور رشد شناخته شده‌اند که بعضی از آنها عبارتند از:

- Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)
- Platelet Driven Growth Factor (PDGF)
- Epidermal Growth Factor (EGF)
- Fibroblast Growth Factor Basic (FGFs)
- Fibroblast Growth Factor Acidic (FGFs)
- Transforming Growth Factor (TGF $\alpha$ , $\beta$ )
- Insulin Like Growth Factor I, II (IGF I, II)
- Cementum Driven Growth Factor (CGF)

که اینک پس از مروری بر فاکتورهای رشد استخوان به به شرح برخی از آنها می‌پردازیم.

### فاکتورهای رشد استخوان و عملکرد آنها در

#### بازسازی پرئودنشیوم

تنظیم حجم استخوان ناشی از تعادل مداوم بین تشکیل

BMP<sub>4</sub>-BMP-2B  
BMP<sub>5</sub>  
BMP<sub>6</sub>  
BMP<sub>7</sub> (OP-1)  
BMP<sub>8</sub> (OP-1)  
BMPg-12

### RHBMP-2

نوعی دیگر از انواع BMP می‌باشد که با ماتریکس استخوان انسان ترکیب می‌شود و پتانسیل درمانی وسیعی برای بازسازی ضایعات استخوانی فک و کرانیوفاشیال دارد. این فاکتور سبب افتراق سلولهای پیشرو مزانشیمال داخل غضروف و سلولهای استخوان ساز می‌گردد.

RHBMP-2 توانایی تحریک کامل استخوان‌سازی به روشهای اندوکندرال و داخل غشایی را دارد. نکته جالب توجه در این رابطه، ارتباط مستقیم دوز و زمان کاربرد این فاکتور با میزان تشکیل غضروف و استخوان می‌باشد که از این خاصیت برای دستیابی به استخوان‌سازی بیشتر در زمان کوتاهتر می‌توان استفاده کرد.

تحقیقات نشان داده است که استفاده از RHBMP-2 در درمانهای رژنراتیو پرئودونتال باعث افزایش تشکیل استخوان، سمان و PDL می‌شود؛ به عنوان مثال در مطالعه‌ای که در دانشگاه Lomalinda صورت گرفت، به دنبال کاربرد RHBMP-2 منجمد در ضایعات استخوانی سگهای Beagle پس از ۸ هفته نتایج رادیوگرافیک حاکی از رادیوپاسیتی کامل ضایعه و نشان‌دهنده بازسازی کامل بود و حتی در اغلب موارد استخوان جدید که به علت اپاسیتی کمتر از استخوان قبلی قابل تمایز بود، از سطح استخوان نرمال نیز خیلی بالاتر قرار داشت.

در همین مطالعه مشاهدات هیستولوژیک نیز مؤید تشکیل استخوان، سمان و PDL به میزان ۴۰-۹۵٪ در گروه آزمایش در مقایسه با ۱۰-۲۰٪ رژنریشن گروه کنترل بود (۸).

در تحقیق دیگری مقایسه کاربرد RHBMP-2 با مامبران حکایت از بازسازی بیشتر استخوان در گروه درمان شده با RHBMP-2 داشت (۲).

پروتئوگلیکان‌ها، افزایش سنتز کلاژن نوع II و افزایش mRNA برای تولید پروتئین‌های اصلی پروتئوگلیکان غضروف و بالاخره افزایش فتوتیپ سلول غضروفی می‌گردد.

این پروتئین‌ها سبب تمایز سلولهای فنوتیپ استئوبلاست می‌شوند و از طریق افزایش فعالیت آلكالین فسفاتاز پاسخ آنها را نسبت به BMPs بالا می‌برند (۵).

Okland در سال ۱۹۸۵ اعلام کرد که جدا کردن BMP و ترکیب آن با استخوان اتوزن موجب افزایش موفقیت پیوند می‌شود (۵)؛ از سویی دیگر کمبود BMP باعث تأخیر در تمایز استخوان و احتمالاً یکی از دلایل موجه شکست در ترمیم شکستگیها می‌باشد (۴).

### نقش پروتئین‌های شکل‌دهنده استخوان

#### DVR/BMPs در مورفوژنز دندان

BMPs علاوه بر نقش مهمی که در استخوان‌سازی دارند، به احتمال بسیار زیاد در مورفوژنز سایر اعضا مانند پوست، قلب، مغز و دندان نیز ایفای نقش می‌کنند.

در این رابطه باید از DVR/BMP نام برد که اولین بار در اپی‌تلیوم دندان، مزانشیم دنتال پایپلا و ترشحات ادنتوبلاست‌ها کشف گردید؛ همین‌طور DVR/BMP<sub>4</sub> که احتمالاً در مراحل ابتدایی مورفوژنزیس دندان نقش دارد، DVR/BMP<sub>6</sub> و بالاخره DVR/BMP<sub>2,6</sub> که ممکن است در تمایز سلولها و عمل ترشح ادنتوبلاست‌ها دخالت داشته باشد (۷).

#### ب) عملکرد BMPs

BMPs متشکل از یک خانواده ۱۲ پروتئینی مرتبط به هم هستند که از نظر توالی اسیدهای آمینه شباهتهای فراوانی با هم دارند. تاکنون ۱۲ نوع BMP شناخته شده که بیشترین مطالعه بر روی BMP<sub>2,8</sub> صورت گرفته است. این پروتئین‌ها عبارتند از:

BMP<sub>1</sub>  
BMP<sub>2</sub>-BMP-2A  
استئوزین BMP<sub>3</sub>

**BMP-3:**

استئوژنین نوعی دیگر از BMP است که محققین آن را از ماتریکس دندان موش صحرای Rat و استخوان گاو جدا کردند. این پروتئین در اسکلت سازی دوران جنینی و پس از آن نقش دارد (۹).

**BMP-7 (IP-1):**

به میزان زیادی در کلیه وجود دارد و ممکن است به عنوان یک اندوکراین اثرات حیاتی خود را اعمال کند. این فاکتور در مغز هم وجود دارد که نشان دهنده نقش در احتمالی آن در تکامل در CNS است. BMP-7 در مراحل مورفوژنتیک تکامل جنین انسان، بخصوص در بافتهای با منشأ مزودرم دخالت دارد. OP-1 غشاء بازال عروق جنین انسان لوکالیزه و در آن ذخیره می شود (۹).

**۲- فاکتورهای شبه انسولین (IGFs)**

دو نوع فاکتور رشد شبه انسولین شناخته شده اند که هر دو به مقدار فراوان در استخوان یافت می شوند. این دو فاکتور عبارتند از: IGF I و IGF II.

این فاکتورها (IGFs) دارای پروتئین تک رشته ای سرمی می باشد که در ۴۹٪ از توالی اسیدهای آمینه خود با پروانسولین شباهت ساختمانی دارد؛ همچنین ترشحات پلازما یک منبع (IGFs) می باشد.

IGF I محصول استئوبلاست ها می باشد و به عنوان یک پیش رونده در چرخه سلولی موجب افزایش سنتز DNA و استئوبلاست ها، دیفرانسیاسیون پیوسته کلانژن نوع ۱، افزایش تشکیل ماتریکس استخوان و بالاخره محرک تشکیل استخوان در عضو مورد نظر می باشند (۱۱،۱۰).

این فاکتور بطور سینرژیک با دیگر فاکتورهای رشد، موجب افزایش رشد اپی درم و بافت همبند در بهبود زخم می شود (۱۲) و دارای خاصیت کموتاکتیک برای سلولهای PDL و نیز دارای اثرات قوی میتوژنیک بر روی فیبروبلاست های PDL می باشد.

IgGFii-Skeleta; Growth F, IGFII/SGF از نظر توالی اسیدهای آمینه یا بطور کلی از نظر ساختمانی شبیه به

SGF است. شایان ذکر است که SGF از ماتریکس استخوان ولی IGFII از سرم به دست آمده است ولی هر دو مکانیسم مشابهی دارند.

نتایج نشان داده که IGFII محرک تکثیر سلول استخوانی و تشکیل استخوان می باشد و این مهم از طریق تحریک پرولیفراسیون سلولهای استخوان ساز، تحریک سنتز کلانژن نوع I در دودمان سلول استئوبلاستیک و افزایش پرو کلانژن در سلولهای استخوانی صورت می پذیرد. هورمون پاراتیروئیدیک محرک رهایی IGFII می باشد و هورمون های استروئیدی نیز باعث ترشح IGFII می گردند. در واقع این هورمون ها از طریق کنترل بر سنتز یا رهایی فاکتورهای رشد مذکور، در امر تشکیل موضعی استخوان نقش ایفا می کنند.

بطور خلاصه می توان گفت که IGFII در داخل استخوان وجود دارد؛ توسط سلولهای استخوانی تولید و روی سلولهای استخوانی عمل می کند و یک تنظیم کننده موضعی مهم برای متابولیسم سلول استخوانی به شمار می آید (۴،۱۰).

**۳- PDGF فاکتور رشد مشتق از پلاکت ها**

این پروتئین اولین بار در پلاکت ها شناسایی شد. یک میتوژن برای همه سلولهای مزانشیمال و از جمله استئوبلاست ها، فیبروبلاست ها، سلولهای عضلانی صاف و سلولهای گلیال می باشد (۱۳).

اعمال فیزیولوژیک PDGF بر روی استخوان به شرح زیر است:

۱- باعث تحریک سنتز DNA پروتئین های کلانژن و غیر کلانژن می شود.

۲- باعث افزایش دمینرالیزاسیون ماتریکس استخوان ناشی از غضروف و تشکیل استخوان می شود (۱۴).

۳- محرک دوباره سازی سلولهای استخوانی و همچنین محرک تحلیل استخوان از طریق مکانیسم سنتز پروستاگلاندین می باشد (۱۰).

۴- عمل سینرژیک با FGI دارد.

۵- از طریق افزایش سرعت مهاجرت سلولهای بافت

متمایزکننده آنها می‌باشد و به عنوان یک فاکتور پولیوتروفیک شناخته می‌شود؛ بدین معنی که روند رشد سلول هم عمل تحریکی دارد و هم عمل مهارتی؛ به عنوان مثال در غلظت پایین، محرک سنتز و ترشح PDGF و یا به عبارتی میتوژنیک می‌باشد؛ در حالی که در غلظت بالا با تغییر رسپتورهای PDGF مانع از رشد می‌شود.

#### ۵- Fibroblast GF (FGF)

FGF اولین بار از غده هیپوفیز مغز استخراج شد. دو پروتئین مهم این گروه عبارتند از فاکتور رشد فیبروبلاست اسیدیک (aFGF) و بازیک (bFGF). Golbes اعلام داشت که منبع FGF، استخوان است. bFGF توسط سلولهای استخوانی سنتز و درماتریکس خارج سلولی ذخیره می‌شود aFGF در سلولهای استخوانی وجود دارد ولی غلظت آن یک دهم bFGF است. aFGF محرک تکثیر استئوبلاست‌ها می‌باشد. BFGF در عین این که یک میتوژن قوی برای سلولهای استخوانی است، توانایی تحریک آنژیوژنیزیس و نئواسکولاریزاسیون را هم دارد.

#### اثرات ترکیب PDGF و IGF<sub>1</sub> در رژنریشن ضایعات پریدنتال

رژنریشن ضایعات پریدنتال با هدف دستیابی به استخوان، PDL و سمان به طور همزمان روشی ایده‌آل در درمانهای پریدنتال محسوب می‌شود که استفاده از فاکتورهای رشد این هدف را عینیت بخشیده است. از آنجا که هر یک از این فاکتورها علی‌رغم اشتراک در طیف وسیع اثراتشان، در بعضی زمینه‌ها اختصاصی تر عمل می‌کنند، ترکیب آنها می‌تواند مفیدتر واقع گردد که در این خصوص ترکیب PDGF و IGF<sub>1</sub> را می‌توان نام برد. نتایج مطالعات Lynch در سال ۱۹۹۱ و Glonnobile در سال ۱۹۹۴ نیز مؤید این نظریه می‌باشد. آنها دریافتند که استفاده موضعی از ترکیب این دو فاکتور بر روی سطح ریشه و استخوان پس از ۲ هفته تا ۶ ماه منجر به تشکیل مقادیر قابل ملاحظه‌ای از استخوان جدید در ضایعات عمودی همراه با رسوب سمان جدید می‌گردد؛ در حالی که

همبند و افزایش سنتز DNA و رسوب کلاژن باعث بهبودی زخم می‌گردد.

۶- کاربرد این فاکتور در بیماران دیابتی موجب افزایش قدرت مهاجرت فیبروبلاست و تشکیل عروق موئینه می‌شود.

۷- دارای اثرات پروليفراتیو بر روی فیبروبلاست PDL است.

۸- هیالورونیت یک پیش‌نیاز برای تشکیل پروتئوگلیکان‌های متراکم جهت ایجاد شبکه ماتریکس خارج سلولی است که PDGF فیبروبلاست‌های لته را جهت سنتز هیالورونیت تحریک می‌کند؛ همچنین از ترکیب PDGF با GTR جهت درمان ضایعات کلاس ۳ فورکا استفاده نموده‌اند. در این مطالعه نشان داده شد که در گروه PDGF/GTR پس از ۸ هفته استخوان جدید به میزان ۸۰٪ تشکیل شده بود که این میزان در گروه کنترل که از GTR تنها استفاده شده بود فقط ۱۴٪ گزارش شده است. (۱۵).

#### ۴- Transforming G.E (TGFs)

یک خانواده بزرگ از پروتئین‌ها هستند که از پلاکت‌ها و جفت انسان، کلیه گاو و نسوج نئوپلاستیک جدا گردیده‌اند؛ دو پلی‌پپتید مهم آن  $\alpha$  و  $\beta$  FGT می‌باشند.

این فاکتور بسته به سلول مورد نظر، متفاوت عمل می‌کند؛ به عنوان مثال محرک پروليفراسیون سلولهای جنین جوجه و استئوسارکومای انسان و به عکس مانع از پروليفراسیون سلولهای جنین موش و استئوسارکومای موش صحرایی (Rat) می‌باشد.

$\alpha$  FGT به عنوان یک فاکتور مانع از رشد انواع سلولهای اپی‌تلیالی، پروليفراسیون آنها را مهار می‌کند؛ ولی در مقابل، سلولهای مزانشیمال را تحریک و با افزایش تشکیل بافت گرانوله در بهبودی زخم نقش فعال دارد (۱۱). تحقیقات Lynch نیز مؤید این است که  $\beta$  FGT در روی زخم پوستی باعث مهار اپی‌تلیالیزاسیون مجدد می‌گردد؛ در حالی که سنتز کلاژن، بافت همبند و ساختن عروق را تسریع می‌نماید (۲۱).

این فاکتور یک تنظیم‌کننده بزرگ تقسیم سلولی و

می‌باشد. (۱۸).

### اثر فاکتورهای رشد در ترمیم استخوان اطراف ایمپلنت‌های TI

بدیهی است استفاده و کاربرد ایمپلنت منوط به وجود یک ریج مناسب با ارتفاع، عرض ایده آل و تراکم کافی استخوان است که در این رابطه تا به امروز (GBR) Guided Bone Regeneration علی‌رغم مشکل بودن روش کار، گرانی هزینه درمان و صرف زمان بیشتر رایجترین و موفق‌ترین درمان بوده است؛ اما با پیدایش فاکتورهای رشد افق تازه‌ای باز شد که در این حیطه ایمپلنت نیز دریچه‌ای دیگر را گشود.

فاکتورهای رشد نه تنها میزان موفقیت ایمپلنت را از طریق تحریک رشد استخوان اطراف ایمپلنت افزایش می‌دهد بلکه اگر روزی بتوانیم فیکسچرهای آغشته به فاکتورهای رشدی را روانه بازار کنیم، وقوع پدیده Oseo integration (Oi) را نیز تضمین کرده‌ایم. شایان ذکر است که در این رابطه دستیابی به یک Oi موفق در تحقیقی که با استفاده از ژل متیل سلولز همراه با ۴ میکروگرم IGF1 و PDGF بر روی سطح فیکسچر بلافاصله قبل Implantation صورت گرفت، این فرضیه را تثبیت کرد.

Lynch در سال ۱۹۹۱ بطور کلینیکی نشان داد که فاکتورهای رشد باعث بازسازی استخوان اطراف ایمپلنت‌های دندانی می‌شود.

Berman نیز ضرورت استفاده از مواد محرک و سازنده استخوان جدید را جهت رشد در فضای اطراف ایمپلنت مورد تأیید قرار داده است (۱۹). در این راستا در مطالعه‌ای مشاهده کردند که PDGF باعث تشدید تکثیر استئوبلاست‌ها و همچنین چسبندگی فیبروبلاست‌های لته ای به دیسک‌های آلیاژی با سطح متخلخل شده است.

با توجه به مطالب فوق استفاده کلینیکی از ترکیب PDGF/IGF1 در اطراف ایمپلنت‌های Ti می‌تواند منجر به وقوع سریع یک Oi مناسب بین استخوان و ایمپلنت بخصوص در مکانهایی که تراکم استخوان کم است، شود. در شرایطی که Augmentation سطح خارجی

در گروه کنترل که از ژل بدون فاکتور به عنوان پلاسبو استفاده شده بود، هیچ یک از موارد مذکور یافت نگردید. در هفته پنجم اجتماع بزرگی از سلولهای شبه استئوبلاست در مجاورت استخوان جدید دیده شد. PDL بین سمان و استخوان جدید تشکیل شده بود که فیبرهای آن بصورت عمودی به درون هر دوناحیه فرو رفته بود. مطالعات هیستولوژیک نیز حاکی از افزایش قابل ملاحظه هر سه پارامتر فوق بود؛ به عنوان مثال میزان متوسط تشکیل استخوان در گروه آزمایش ۹۲۶ میکرون در مقایسه با گروه کنترل که فقط ۷۱ میکرون بود، گزارش گردید و طول لایه جدید سمان ۷۸۴ میکرون با پهنای ۱۰ میکرون بوده است؛ درحالی که در گروه کنترل اصولاً سمتموم جدید ایجاد نشده بود.

گسترش کروئالی سمان جدید و مقدار کل استخوان جدید در گروه آزمایش ۵ هفته پس از جراحی ۵ تا ۱۰ برابر افزایش داشته است (۱۶). آنها چنین نتیجه گرفتند که ترکیب IGF1 و PDGF برای فیبروبلاست و استئوبلاست‌ها بطور بالقوه میتوزن است و به عنوان ماده‌ای کموتاکتیک عمل می‌کند بطوری که موجب پرولیفراسیون و افزایش مهاجرت آنها می‌شود و این از طریق دخالت در متابولیسم سلولهای تازه تشکیل شده سرعت می‌یابد (۱۷).

در مطالعه‌ای دیگر ترکیب این دو فاکتور با TPC منجر به افزایش ۲ تا ۳ برابر در مقدار تشکیل سمان و استخوان جدید در مقایسه با TPC تنها شده است (۱۶).

پس بطور خلاصه ترکیب IGF1 و PDGF دارای اثرات ذیل می‌باشد:

۱- این ترکیب می‌تواند ساخت DNA و سنتز پروتئین را در سلولهای استخوانی تنظیم و آنها را در جهت خاصی هدایت نماید.

۲- تجویز این ترکیب در یک منطقه استخوانی باعث تحریک سریع استئوژنز شده و ارتفاع و پهنای استخوان جدید را افزایش می‌دهد (۱۷).

۳- مصرف هر یک از فاکتورهای فوق در حین جراحی قادر به تحریک رژنریشن پریدنتال و ایجاد اتصالات جدید بین ساختمانهای مجاور شامل سمان، فیبرهای کلاژن و استخوان آلونول در مراحل اولیه ترمیم ضایعات پریدنتال

۷- PDGF دارای اثرات پرولیفراتیو، کموتاکتیک و میتوزنیک بر روی فیبروبلاست‌های پریدنتال لیگامنت است؛ همچنین باعث سنتز پروتئین و افزایش دمنرالیزه شدن ماتریکس استخوان القا شده از غضروف و تشکیل استخوان می‌گردد.

۸-  $TGF \alpha$  به عنوان یک تنظیم کننده بزرگ تقسیم سلولی و تمایز آنها عمل می‌کند و یک فاکتور پلوتروفیک است.

۹- IGFs فراوانترین فاکتورهای ماتریکس استخوان هستند و باعث تحریک استخوان از طریق پرولیفراسیون، دیفرانسیاسیون استئوبلاست‌ها و بیوسنتز کلاژن نوع یک می‌شوند.

۱۰- IGF1 به عنوان یک پیش برنده چرخه سلولی نقش مهمی در سنتز استئوبلاست‌ها و DNA دارد.

۱۱- اثرات درمانی ترکیب فاکتورهای رشد از قبیل DGF/IDF<sub>1</sub> بسیار بیشتر از کاربرد جداگانه آنها است و این ترکیب باعث تحریک ترمیم استخوان در اطراف ایمپلنت می‌شود.

۱۲- ترکیب PDGF/GTR در درمان ضایعات فورکیشن سریعتر و مؤثرتر از GTR می‌باشد.

۱۳- تحقیقات آینده باید در مورد شناخت بیشتر فاکتورهای رشد، میزان دوز مصرفی و زمان کاربرد، ترکیب این فاکتورها با روشهای مختلف پریدنتال رزتریشن معطوف گردد.

استخوان لازم باشد، ترکیب DGF/IGF1 با GTR نیز می‌تواند مفید واقع گردد (۱۹).

## نتیجه گیری

بطور کلی نتایج حاصل از مطالعات و تحقیقات محققین درباره فاکتورهای رشد عبارت است از:

۱- نسوج اسکلتی یک منبع بزرگ فاکتورهای رشد پلی‌پپتیدی هستند.

۲- فاکتورهای رشد پلی‌پپتیدی می‌توانند به تنهایی یا به صورت ترکیب با سایر عوامل درمانی در درمان استئوپروز و ضایعات پریدنتال مورد استفاده قرار گیرند.

۳- عمل اصلی BMPs، دیفرانسیاسیون سلولهای چند عاملی اندیفرانسیه به سلولهای تشکیل دهنده استخوان و غضروف و در نهایت تشکیل استخوان است.

۴- RHBMP-2 یک عامل عمده برای تحریک رزتراسیون تنظیم کننده ساختمان دندانی در مدت رشد و نمو دندان انسان می‌باشد.

۵- اعضای خانواده DVR ممکن است نقش تنظیم کننده را در مدت رشد و نمو دندان انسان داشته باشند.

۶- FGFs دارای قدرت میتوزن و کموتاکتیک بر روی سلولهای اپی تلیال و سلولهای مزانشیم مختلف از قبیل استئوبلاست‌ها و فیبروبلاست‌ها و کندروسیت‌ها می‌باشند و دارای اثرات قوی آنژیوژنز و نئوواسکولاریزاسیون هستند.

## منابع:

- 1- Windebank K. The cytokins are coming. Arch Dis Child 1990; 56: 1283-5.
- 2- Sigurdsson Tj. Periodontal regenerative potential of space- providing expanded polytetrafluorethylen membranes and recombinant human bone morphogenetic proteins. J Periodontol 1995; 66(6): 511-521.
- 3- Urist MR. Bone formation by autoinduction. Science 1965; 150: 893-899.
- 4- Ginnobile WV. The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. J Periodontol 1996; 67: 545-553.
- 5- Wozney JM. The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction. J Periodontol 1995; 66: 506-510.
- 6- MC Carthy JG. Plastic surgery. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders; 1990 .
- 7- Heikinheimo K. Stage- specific expression of decapentaplegic-Vg-related genes 2,4 and 6 (bone morphogenetic proteins 2,4,6) during human tooth morphogenesis. J Dent Res 1994; 73(3): 590-597.
- 8- Sigurdsson Tj. Periodontal repair in dogs: recombinant human bone morphogenetic protein- 2 significantly enhances periodontal regeneration. J Periodontol 1995; 66:131-138
- 9- Ripamont U, Periodontal regeneration: potential role of bone morphogenetic proteins. J Periodont Res 1994; 29: 225-

235.

10- Mohan S. Bone growth factors. Clin Orthop 1991; 263: 30-48.

11- Caffesse RG. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. Periodontology 2000 1993; 1: 69-79.

12- Lynch SF. Growth factors in wound healing single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wound. J Clin Invest 1989; 84: 640.

13- Robbins. Pathologic basis of disease. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1994; 35-92, 1216-17.14- Celeste AJ, Taylor R. Molecularcloning of BMP-8<sup>A</sup> protein present in bovine bone which is highly related to the BMP-5/6/7 subfamily of osteoinductive molecules. J Cell Biochem 1992;(Suppl):167.

15- Park Jb. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet- derived growth Factor. J Periodontol 1995; 66: 462-477.

16- Lynch SE. The role of growth factors in periodontal repair and regeneration. In: Polson amed periodontal repair and regeneration. Current Status and Directions. Chicago: Quintessence Books; 1994.

17- Lynch SE .A combination of platelet- derived and insulin- like growth factors enhances periodontal regeneration. J Clin Periodontol 1989 Sep; 16(8): 545-548.

18- Lynch SE. The effects of short- term application of a combination of platelet- derived and insulin- like growth factors on periodontal wound healing. J Periodontol 1991; 62(7):458-467.

19- Lynch SE, Buser D. The effects of growth factors on bone regeneration around implants. J Periodontol 1991 Nov; 62: 710-716.

\*\*\*\*\*

حضرت امام صادق (ع) فرموده‌اند:

**به خداوند امیدوار باش****به قسمی که امیدت تو را بر معصیت او جری نکند****و از خدا بترس****به نحوی که ترست تو را از رحمت او مایوس نکند**