View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Bushehr University of Medical Sciences Repository

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال بیستم، شماره ۲، صفحه ۲۴۴ –۲۱۷ (خرداد و تیر ۱۳۹۶)

Iran South Med J 2017;20(2): 217-244

کاربرد مرجان‌ها در مهندسی بافت استخوان

ایرج نبی‌پور [1*]

[1] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۵/۱۰/۱۲- پذیرش مقاله: ۹۵/۱۱/۳)

چکیده

اسکلت طبیعی مرجان‌ها و هیدروکسی آپاتیت مرجانی به عنوان جایگزین استخوانی در ترمیم نقایص استخوانی در مدل‌های جانوری و انسانی از دو دهه پیش به کار رفته‌اند. این جایگزین‌های استخوانی دارای ویژگی‌های هدایت استخوانی (**Osteocondutive**)، زیست تجزیه‌پذیری و زیست سازگاری می‌باشند. هم اکنون، بر روی مرجان‌ها، سه دیدگاه تحقیقاتی مد نظر می‌باشد که شامل کاربرد در ساخت کمپوزیت‌های استخوانی، ساخت داربست جهت اتصال سلول‌های بنیادی و نیز در رهیافت‌های ساخت داربست در توأمان با فاکتورهای رشد می‌باشند. این مقاله مروری به کاربرد گستردهٔ مرجان‌ها در تجربیات بالینی به عنوان جایگزین استخوان و رهیافت‌های ساخت داربست در توأمان با سلول در مهندسی بافت استخوان پرداخته است.

واژگان کلیدی: مرجان، مهندسی بافت، فاکتورهای رشد، داربست، سلول‌های بنیادی

[*] بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
Email: inabipour@gmail.com

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

مهندسی بافت

مهندسی بافت یک علم میان‌رشته‌ای است که از گسترهٔ توسعه مواد زیستی، تکامل یافته است و به ترکیب داربست‌ها، سلول‌ها و ملکول‌های فعال زیستی در قالب بافت‌های عملکردی، می‌پردازد. هدف مهندسی بافت از هم‌گذاری این اجزاء عملکردی به گونه‌ای است که آنها بتوانند بافت‌های آسیب دیده و یا یک عضو را به‌صورت کامل به حالت نخستین بازگردانده، یا پا برجا کرده و یا اینکه بهبود ببخشند. مهندسی بافت پوست و غضروف از نمونه‌هایی هستند که هم اکنون مورد تأیید سازمان غذا و دارو (FDA) آمریکا قرار گرفته‌اند (۱).

رهیافت‌های کنونی برای ترمیم استخوان‌های آسیب دیده و تغییریافته، به ویژه در تروما و یا تخریب استخوان‌ها، استفاده از پیوند بافت خودی (autograft) و یا پیوند بافت غیرخودی (allograft) است. پیوند بافت خودی، استاندارد طلایی برای ترمیم استخوان در شرایط بالینی است زیرا این شیوه توان القاء استخوانی (Osteoinductive) را دارا بوده و فاقد خطر انتقال بیماری می‌باشد امّا نقطه ضعف آن، نیاز به وجود انجام جراحی ثانویه، محدودیت‌های فرد اهداءکننده، و بیماری‌زایی مکان اهداء می‌باشد. هر چند که پیوند بافت غیرخودی شیوه‌ای جایگزین است امّا ردّ ایمنی و خطر انتقال بیماری، از محدودیت‌های عمدهٔ این رهیافت می‌باشند. پدیداری مهندسی بافت و دانش نوین پزشکی بازآفرینشی، راه توسعه بافت پیوندی زنده را برای ترمیم استخوان هموار نموده است. در این رهیافت، گونه‌های ویژه‌ای از سلول‌ها، فاکتورهای رشد (Growth Factors) و داربست‌های پرمنفذ سه بعدی، به تنهایی و یا در ترکیب با یکدیگر، به کار برده می‌شوند (۲). در رهیافت مهندسی بافت، برخلاف رهیافت کاربرد مواد زیستی (Biomaterial)، ما نیاز به درک اصول شکل‌گیری و بازآفرینش بافت‌ها داریم تا بتوانیم بافت‌های عملکردی جدیدی را القاء نماییم. معنای این هدف، فراتر از کاشت اجزاء منفرد جدید است. پژوهشگران، امید دارند که با ترکیب دانش فیزیک، شیمی، مهندسی، علوم مواد، بیولوژی و پزشکی در شیوه‌ای یکپارچه، به این هدف دست یابند.

برای مثال، ببینیم که برای رشد یک استخوان جدید به چه چیزهایی نیاز داریم؟ از منظر بیولوژیک، ما به سلول‌ها، ماتریکس خارج سلولی، ارتباطات میان سلولی، برهم کنش‌های ماتریکس–سلول و عوامل رشد نیاز داریم. با این وجود، این اجزاء گفته شده، همهٔ آن چیزهایی را که برای مهندسی بافت استخوان نیاز دارد فراهم نمی‌آورند. استخوان دارای سیمایی سه بعدی است و سلول‌ها در شرایط آزمایشگاهی به شیوه‌ای سه بعدی رشد نمی‌کنند و بنابراین می‌بایست از یک ساختار سه بعدی (یک داربست) استفاده کرد که ساختار استخوان را تقلید نموده تا بر این اساس بتوان بافت جدید را در شیوه‌ای سه بعدی، رشد داد. برای به دست‌آوردن نتیجهٔ رضایت بخش، این اجزاء سه گانه را بایستی به گونه‌ای فضایی و زمانی سامان داد (۳).

داربست‌ها

هدف عمده در طراحی داربست‌ها آن است که ساختارهایی تولید شوند تا بتوان ریز محیط زیست واقعی که ماتریکس خارج سلولی از خود نشان می‌دهد را خلق کنند. از این رو، این ساختارها، بایستی ترکیبی از ویژگی‌های بیوفیزیکی، بیومکانیکی و بیوشیمیایی را که فعالیت‌های تکثیر، تمایز و بقاء سلول‌ها را هدایت می‌نمایند از خود نشان دهند. یک ماده زیستی ایده‌آل برای کاربردهای بالینی می‌بایست ملزوماتی را از خود بیان نماید. نخست آنکه ویژگی‌های زیست‌پذیری و

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

زیست تجزیه‌پذیری مورد نیاز بوده که این ویژگی‌ها اجازهٔ جاگزینی داربست را با پروتئین‌هایی که توسط سلول‌های فرد گیرنده و یا سلول‌های کاشت شده، سنتز و ترشح می‌شوند را می‌دهند. افزون بر این، مواد می‌بایست از دیدگاه بالینی نیز گیرا و پذیرا باشند تا پاسخ ایمنی و التهابی به حداقل رسیده و از آسیب بافتی بیشتر جلوگیری شود. همچنین، محصولات تخریبی سلولی برای دیگر سلول‌ها توکسیک هستند و بسیار مهم است که مواد داربست‌ها اجازه دهند که ماکروفاژهای میزبان بتوانند به داربست آمده و مواد آوار سلولی را برداشت کنند. در نهایت، تولید، خالص‌سازی و فرآوری مواد مورد استفاده در داربست‌ها را باید بتوان به سادگی، در مقیاس‌های معین، به انجام رساند (۴).

داربست‌ها، نقش مهمی را در فرآهم آوردن ماتریکس خارج سلولی حمایت کننده که بر روی آن سلول‌های میزبان یا سلول‌های کاشت شده بتوانند فعالیت طبیعی، رشد و تمایز خود را به انجام رسانند، ایفا می‌نمایند. سه دسته مواد زیست تجزیه‌پذیر وجود دارند که به صورت گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و در بالین استفاده شده‌اند. این سه دسته شامل پلی‌مرها، سرامیک‌ها و فلزات هستند. تاکنون، پلی‌مرهای زیست تجزیه‌پذیر مانند پلی (اسید لاکتیک) (PLA)، پلی (اسید گلیکولیک) (PGA) و کو پلی‌مرهای آنها، پلی (لاکتاید-کو-گلیکولیک) (PLGA) و نیز سرامیک‌هایی مانند هیدروکسی آپاتیت، مورد توجه فراوان جهت ساخت داربست برای مصارف ترمیم اسکلتی-عضلانی، قرار گرفته‌اند (۲ و ۵).

داربست، نقش ماتریکس موقتی را برای تکثیر و نهشت ماتریکس خارج سلولی و در نتیجه رشد درون زاد استخوان، بازی می‌کند تا در نهایت بافت استخوانی جدید به صورت کامل به حال اول خود باز گردد و بازآفرینش شود. افزون بر این، داربست‌ها نیز به عنوان یک قالب برای عروق‌زایی بافت جدید عمل می‌کنند و همچنین به شکل فعال در فرایند بازآفرینش از طریق آزادسازی فاکتورهای تمایز و رشد موجود در ساختار خود، مشارکت می‌نمایند. بر این اساس، داربست‌ها در مهندسی بافت، جزء ضروری بوده و برای اینکه این نقش حیاتی خود را ایفا نمایند می‌بایست ویژگی‌های مناسبی نیز دارا باشند که در ذیل به پاره‌ای از این ویژگی‌های داربست‌های استخوانی اشاره می‌کنیم:

نخستین ویژگی پس از زیست‌پذیری و زیست تجزیه‌پذیری، وجود ویژگی پرمنفذی (Porosity) است. داربست باید دارای منفذ باز و هندسهٔ به هم پیوسته در ساختار پر از منفذ با نسبت سطح به حجم گسترده بوده که اجازهٔ رشد درونی سلول را فراهم آورده و انتشار سلولی را به صورت دقیق در سرتاسر ساختار منفذدار امکان‌پذیر کرده و بتواند رگ زایی جدید را از بافت پیرامونی تسهیل نماید. افزون بر این، داربست‌ها باید توان اجازهٔ رشد به درون (in growth) شبکهٔ مویرگی را فراهم آورند. دومین ویژگی، اندازهٔ منفذ است که در مهندسی بافت استخوانی، اندازهٔ منفذ باید بین ۲۰۰ تا ۹۰۰ میکرومتر باشد. امّا هولی (Holy) و همکاران، مفهومی دیگر را بنیان نهادند. آنها بر این باور بودند که ساختار استخوانی زمانی شکل می‌گیرد که ما یک ماتریکس موقتی سه بعدی با ساختار پرمنفذ با منافذ بزرگ به هم پیوسته با اندازهٔ ۱/۲ تا ۲ میلی‌متر داشته باشیم (۶). هر چند که با این رهیافت ما مزیت داشتن سطح به حجم بالایی را داریم که می‌تواند رشد به درون سلول‌ها، بافت و عروق خونی را تسهیل نماید ولی بر ویژگی‌های مکانیکی آن اثر ژرفی می‌گذارد و نمی‌توان از این داربست در مکان‌هایی که نیاز به مکانیک بالایی دارند، استفاده نمود.

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

ویژگی دیگر، خصوصیات سطحی است. خصوصیات سطحی، چه شیمیایی و چه توپوگرافیک، می‌توانند اتصال سلولی و تکثیر آنها را کنترل و بر آنها اثر گذارند. خصوصیات شیمیایی به توانایی سلول‌ها به چسبیدن به مواد و نیز به برهم کنش‌های پروتئین با مواد بستگی دارند. خصوصیات توپوگرافی را می‌توان در مفهوم رسانش استخوانی (Osteoconduction) جستجو نمود. رسانش استخوانی، فرایندی است که سلول‌های زایای استخوان Osteogenic به سطح داربست از طریق لخته فیبرینی (که درست هنگام کاشت مواد روی می‌دهد) مهاجرت می‌کنند. این مهاجرت سلول‌های زایندهٔ استخوان از طریق لخته موجب توکشیدگی ماتریکس فیبرینی موقتی می‌شود. از این قرار، بسیار حائز اهمیت است که ماتریکس فیبرینی به داربست محکم چسبیده باشد زیرا زمانی که سلول‌های زایندهٔ سلول آغاز به مهاجرت می‌نمایند، فیبرین می‌تواند از داربست به دلیل فشردگی زخم، جدا شود. پیش از این نشان داده شده بود که یک سطح خشن‌تر، به نسبت یک سطح صاف، بهتر می‌تواند ماتریکس فیبرینی را در خود نگه دارد و در نتیجه مهاجرت سلول‌های زایندهٔ استخوان را به سطح مواد تسهیل نماید.

ویژگی مهم دیگر وجود فرایند القایی استخوانی (Osteoinduction) است. پدیدهٔ القایی استخوانی، فرایندی است که توسط آن سلول‌های مزانشیمی و سلول‌های دودمانی استخوانی (Osteoprogenitor) به مکان جوش خوردن استخوان فراخوانده شده و در مسیرهای تمایز استخوان‌زایی تحریک می‌شوند. در زمانی که بخشی از استخوان که باید بازساخت شود بزرگ باشد، این پدیدهٔ طبیعی القایی استخوان همراه با وجود داربست زیست تجزیه‌پذیر، ممکن است کفایت نکند و از این رو، داربست خود نیز می‌بایست دارای توان القایی استخوان باشد (۳). به صورت چکیده، داربست‌های کنونی خود ممکن است منبعی از سلول‌های دودمانی باشند که به ویژگی زایش استخوانی (Osteogenesis) مشهور است و ممکن است ساخت سلول‌های دودمانی استخوانی را از بافت‌های پیرامونی القا نمایند (پدیدهٔ القایی استخوانی) و یا چارچوب مناسبی را برای رشد به درون سلول‌های استخوانی و عروقی مهیا نمایند (پدیدهٔ رسانش استخوانی) (۷).

سلول‌ها

لازمهٔ اساسی برای سلول‌ها در مهندسی بافت آن است که سلول‌ها باید بتوانند خود را در بافت مورد نظر یکپارچه ساخته و آغاز به ترشح فاکتورهای رشد و سیتوکین‌هایی نمایند تا برنامهٔ بازآفرینش بافت درونی را فعال سازند. نخستین رهیافت در تکنیک‌های مهندسی بافت بر پایهٔ سلول، کاربرد سلول‌های دودمانی (Progenitor) بومی است.

کاربرد سلول‌های بنیادی جنینی یا بالغ، به عنوان منابع نوید دهنده برای دریافت مقادیر مورد نیاز تیپ‌های سلولی مورد نظر، خود را نشان داده است. سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های پرتوان (Pluripotent) هستند که می‌توانند به هر لاین سلولی تمایز یابند ولی کاربرد آنها به دلایل مورد بحث اخلاقی و پتانسیل آنها برای تولید تراتوما، بسیار محدود شده است. از سوی دیگر، سلول‌های بنیادی بالغ، سلول‌های با توان چندگانه (Multipotent) هستند و از این رو توانایی محدودتری را برای تمایز (به نسبت سلول‌های بنیادی جنینی) دارند. با این وجود، آنها بر پاره‌ای از مسائل توأم با سلول‌های بنیادی جنینی غالب آمده و برای مهندسی بافت بسیار مناسب‌تر هستند. برای مثال، سلول‌های بنیادی بالغ و بافت‌های با منشاء آنها اینگونه تصور می‌شود که شانس

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

پس زدن کمتری را بعد از پیوند دارند. پژوهش‌ها بر روی سلول‌های بنیادی بالغ، با شتاب، رو به پیشرفت است و این سلول‌ها از بافت‌های گوناگون مانند مغز استخوان، ماهیچه، بافت چربی و بند ناف جدا شده‌اند (۴).

منبع جایگزین دیگر سلول در مهندسی بافت، به کارگیری سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده (iPSCS) است. در نوامبر ۲۰۰۷ میلادی، یک تیم ژاپنی تحت هدایت شینیا یاماناکا و یک تیم آمریکایی به سرپرستی جیمز تامپسون، گزارش کردند که به صورت موفقیت‌آمیزی، سلول‌های بنیادی شبه جنینی را از سلول‌های پوست انسان بالغ آفریده‌اند و آن را سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده، نامیدند. نتایج آنها در مجلات سلول و ساینس (به ترتیب) به چاپ رسید و دروازهٔ انقلاب در پژوهش‌های پزشکی بازآفرینشی را گشایش نمودند (۸).

در اصل، iPSCS، سلول‌های سوماتیکی هستند که توسط مجموعه‌ای از فاکتورهای بیان ژنی تعریف شده و به حالت پرتوان، برنامه‌ریزی شده‌اند. مزیت‌های برجستهٔ این سلول‌ها، داشتن ویژگی خودی (Autologous)، ظرفیت تمایز، نیرومندی و سادگی برنامه ریزی آنها است. امّا سد راه به کارگیری گستردهٔ آنها در بخش بالینی، نبود شناخت کامل از مکانیسم‌های ملکولی در زمینهٔ باز برنامه نویسی آنها است (۴). در مهندسی بافت به سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC)[1] که در مغز استخوان ساکن هستند، توجه بسیار زیادی شده است (۳). این سلول‌ها دارای توان چندگانه بوده و هدف فاکتورهای رشد مانند (BMP)[2] قرار می‌گیرند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی به صورت موفقیت‌آمیزی از موش، رات، خرگوش، سگ و انسان جدا شده‌اند و می‌توان آنها را به آسانی در شرایط آزمایشگاهی کشت و تکثیر داد. این سلول‌ها دارای ظرفیت تمایز به سلول‌های استئوبلاست را در بعضی شرایط از خود نشان می‌دهند. پتانسیل استئوژنیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی، با ساخت استخوان پس از پیوند در شرایط in vivo، تعریف شده است. برای مثال، با ترکیب MSC با یک داربست سرامیکی کلسیم فسفات دو فازی، پژوهشگران توانستند، بهبودی نقص قابل ملاحظهٔ بال استخوان ایلیاک بزغاله را در شرایط آزمایشگاهی مشاهده نمایند (۹).

فاکتورهای رشد

فاکتورهای رشد، سیتوکین‌هایی هستند که توسط بسیاری از تیپ‌های سلولی ترشح می‌شوند و به عنوان ملکول‌های پیام رسان نقش ایفا می‌کنند. اتصال یک فاکتور رشد به گیرندهٔ آن، موجب آغاز پیام رسانی درون سلولی می‌شود که خود ایجاد رویدادهای گوناگونی همچون ارتقاء یا پیشگیری از اتصال سلولی، تکثیر، مهاجرت و تمایز توسط کاهش ساخت یا افزایش ساخت پروتئین‌ها، دیگر فاکتورهای رشد و گیرنده‌ها می‌کند. از این رو، فاکتورهای رشد، ملکول‌هایی ضروری برای ساخت بافت بوده و نقش حیاتی را در مهندسی بافت به عهده دارند. مانند دیگر بافت‌ها، استخوان، دارای فاکتورهای رشد فراوانی می‌باشد مانند BMP، TGF-B، FGFS، IGF I/II و PDGF که این فاکتورهای رشد به صورت واقع بینانه‌ای در مهندسی بافت استخوانی معرفی شده‌اند (۳). از همه معروف‌تر BMPS هستند که به عنوان عوامل درمانی در افزایش ترمیم استخوانی مطرح شده‌اند. هنگامی که BMPS به گیرندهٔ سلول هدف اتصال می‌یابند، یک سامانه رسانش پیامی درون

[1] Mesenchymal Stem Cells
[2] Bone Morphogenetic Proteins (BMP)

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

سلولی، فعال می‌شود که تولید پاسخ ویژه‌ای را پس از رسیدن به هسته از خود نشان می‌دهد. rhBMP-2، نقش مهمی را در رشد سلولی و در تحریک تمایز سلول‌های مزانشیمی، به سوی لاین استئوکوندروبلاستی، بازی می‌کند. این فاکتور رشد، خواص القایی استخوانی نیرومندی را دارا است. در یک مجموعه از مطالعات پیش بالینی، کارآیی rhBMP-2 در ترمیم نقص استخوانی، مورد ارزیابی قرار گرفت (۹).

فاکتورهای رشد به عنوان ملکول‌های پیام دهنده در مهندسی بافت را می‌توان به محیط کشت، به صورت فاکتورهای محلول، اضافه کرد و یا آنها را به صورت بر هم کنش‌های کووالانتی و غیرکووالانتی، به داربست اتصال داد. در شرایط طبیعی، این ملکول‌های زیستی، به سرعت توسط آنزیم‌های ترشح شدهٔ سلولی، غیرفعال و مورد تجزیه قرار می‌گیرند و از این رو دارای نیمه عمر کمی هستند. بنابراین، برای کاربرد بالینی، اتصال فاکتورهای رشد به ماتریکس به حفاظت آن‌ها از تخریب کمک می‌نماید. در نتیجه، آزادسازی کنترل شدهٔ فاکتورهای رشد گوناگون از داربست‌ها، این اجازه را می‌دهد که یک شرایط تجدید شونده دائم ایجاد شده و در این شرایط، این ملکول‌ها بتوانند بازآفرینی و ساخت بافت‌ها را هدایت نمایند (۴).

نقش مرجان‌ها در مهندسی بافت استخوان

درمان تأخیر در جوش خوردن (Union)، ناجور جوش خوردن (Malunion) و عدم جوش خوردن استخوان‌ها در ارتوپدی، یک چالش بزرگ است و در بسیاری از موارد نیاز است که از اقدامات جانبی مانند پیوند استخوان یا جایگزین پیوند استخوان استفاده کرد. هر چند که پیوند استخوان اتولوگ به عنوان استاندارد طلایی در تحریک ترمیم و بازآفرینش استخوان مطرح است ولی دسترسی به آن محدود بوده و اعمال لازم برای کشت مواد نیز با عوارضی توأم می‌باشند؛ از این رو، جایگزین‌های پیوند استخوان در ارتوپدی نقش بسیار برجسته‌ای را ایفا می‌کنند (۱۰).

بسیاری از مواد زیستی با منشاء دریایی به عنوان جایگزین پیوند استخوان مطرح شده‌اند؛ مانند مرجان‌ها، کیتوزان، اسکلت اسفنج‌ها و غیره. شیروف (Chiroff) و همکاران وی برای نخستین بار پی بردند که مرجان‌ها (که از بی‌مهرگان هستند) اسکلتی دارند که از لحاظ ساختار همانند استخوان کورتیکال و همچنین استخوان اسفنجی می‌باشد (۱۱). این ساختار با منافذ متعدد و به هم پیوسته معمولاً از کربنات کلسیم، به صورت کلسیت (Calcite) و آراگونیت (Aragonite) ساخته شده است که این مواد چیزی به جز اشکال کریستالی کربنات کلسیم و مواد سیلیکاتی نمی‌باشند. در کاربردهای زیست پزشکی، کلسیت و آراگونیت مرجانی به صورت موفقیت‌آمیزی برای جایگزینی استخوان‌های شکسته بکار برده شده‌اند. زیرا این مواد توان ساخت اتصال‌های شیمیایی قوی با بافت‌های نرم و استخوان را دارند (۱۲). اسکلت مرجان‌ها همراه با ساختار منفذدار بسیار به هم پیوسته‌ای که دارند، آنها را بسیار مناسب جهت ساخت داربست‌های مهندسی بافت نموده است. اکثر مرجان‌هایی که تا کنون برای این منظور مورد پژوهش قرار گرفته‌اند دارای منافذی به اندازهٔ بین ۱۰۰ میکرومتر تا ۵۰۰ میکرومتر قطر با درجه بسیار بالای پیوستگی (Connectivity) می‌باشند (۱۳). در حقیقت، این ویژگی‌ها نشان داده شده‌اند که برای بازآفرینش بافت استخوانی مهم هستند. افزون بر ریزساختار، ویژگی‌های دیگر نیز نقش کلیدی را در کارآمدی این مواد زیستی بازی می‌کنند (مانند ترکیب ریزساختار و خصوصیات

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

مکانیکی). از این دیدگاه، گزارش شده است که اسکلت‌های کربنات کلسیمی با منشاء دریا (مانند مرجان‌ها) برای بسیاری از کاربردها در ترمیم بافت استخوانی (به دلیل نرخ بالای از هم پاشیدگی و ثبات ساختاری فقیر) مناسب نیستند. برای مثال، کینتیک جذب مرجان‌ها به نسبت هیدروکسی آپاتیت، تندتر است. برای غلبه بر این محدودیت‌ها، تبدیل اسکلت کربنات کلسیمی سخت به ساختارهای با ثبات‌تر مانند فسفات‌های کلسیمی مطرح شده‌اند (۱۴). ترکیبات کلسیمی فسفری مانند هیدروکسی آپاتیت در گسترهٔ زیست پزشکی، به دلیل مشابهت‌های فراوان آنها با اجزاء معدنی استخوان‌ها، نقش مهمی بازی می‌کنند (۱۴).

هیدروکسی آپاتیت مرجانی نیز که به عنوان یک مادهٔ جایگزین پیوند استخوان با ویژگی رسانش استخوانی (Osteoconductive) محسوب می‌شود، از تبدیل هیدروترمال اسکلت کربنات کلسیمی مرجان به هیدروکسی آپاتیت در حضور فسفات آمونیوم، با نگهداشت ساختار منفذی اولیهٔ آن که مشابه استخوان است، تولید می‌شود. مطالعات گوناگون بر روی نمونه‌های انسانی و جانوری نشانگر آن بوده است که هیدروکسی آپاتیت مرجانی از دیدگاه ایمنولوژیک خنثی بوده و به دلیل عدم وجود پروتئین‌ها در مرجان‌های فرآوری شده، فاقد توان ایجاد التهاب است. همچنین به عنوان یک پرکننده در نقایص استخوانی در مکان‌های با تحمل بار کم، به صورت ایمن به کار برده می‌شود؛ هر چند که از دیدگاه مکانیکی ضعیف است (۱۵).

به صورت عمومی، بازجذب (Resorption) فسفات کلسیم به آهستگی صورت گرفته و هیدروکسی آپاتیت (به عنوان شایع‌ترین مادهٔ پیوند استخوانی صناعی به کار برده شده) نیز در مکان کاشت برای چندین سال پا برجا می‌ماند. این در حالی است که میزان بازجذبی داربست‌های مرجانی بسیار مطلوب بوده و یکی از مزایای آنها (به عنوان یک جایگزین مناسب به نسبت سرامیک‌های دیگر مانند هیدروکسی آپاتیت) در مهندسی بافت می‌باشد. زیرا یکی از مسائل سرامیک‌های فسفات کلسیمی در بالین، نرخ بازجذبی نسبتاً پایین آنها است. در هر صورت، یکی از اهداف در پژوهش‌های مهندسی بافت آن است که داربستی تولید شود که با همان سرعتی که استخوان جدید ساخته می‌شود، برداشته شود. بدین‌سان، داربست نقش حمایت کننده را و نه بازدارنده، خواهد داشت (۱۳).

همانگونه که اشاره شد، جایگزین دیگر برای کاربرد مستقیم مرجان به عنوان داربست، تبدیل اسکلت‌های کربنات کلسیمی مرجانی به هیدروکسی آپاتیت است که به نام هیدروکسی آپاتیت مرجانی مشهور است. شیوه‌های آماده سازی گوناگونی شامل روش هیدروترمال برای ساخت هیدروکسی آپاتیت به کار برده می‌شود. روش هیدروترمال، نخستین بار، برای ساخت هیدروکسی آپاتیت، مستقیماً از مرجان‌ها توسط روی و لینهان (Roy & Linhan) پایه گذاشته شد و جایگزینی کامل آرگونیت توسط مواد فسفاتیک تحت حرارت ۲۷۰ درجه سانتی‌گراد و ۱۰۳MPa با کاربرد فرایند هیدروترمال انجام شد. این فرایند این اشکال را داشت که پدیدهٔ هیدروترمال می‌بایست در درجه حرارت نسبتاً بالا و تحت فشار بسیار بالا، صورت می‌گرفت (۱۶).

سیواکومار (Sivakumar) و همکاران وی، هیدروکسی آپاتیت را از مرجان با به کارگیری درجه حرارت ۹۰۰ درجه سانتی‌گراد به دست آوردند؛ به صورتی که تمام مواد ارگانیک برداشت شد و فازهای کربناتی نیز تجزیه شدند. مرجان پیش حرارت دیده شده (کربنات کلسیم) با واکنش تبادل شیمیایی با فسفات دی آمونیوم تحت

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

شرایط هیدروترمال به هیدروکسی آپاتیت تبدیل شد و پودر هیدروکسی آپاتیت مرجانی خالص، با فازهای آرگونیتی و همچنین کلسیتی به دست آمد (۱۷). پژوهش‌های گوناگون در سال‌های متوالی، توسعه تجاری از مرجان‌ها را برای ترمیم استخوان میسر نمود. این محصولات (مانند Pro-Osteon TM 200R و Pro-Osteon TM 500R) تا حدی تبدیلی بوده و بنابراین یک پوسته بیرونی هیدروکسی آپاتیتی (۲ تا ۵ میکرومتر کلفتی) با یک هستهٔ آراگونیتی را دارا هستند. پوسته هیدروکسی آپاتیتی بیرونی، سرعت بازجذب را کاهش داده و هستهٔ درونی بیشتر محلول نیز با تغییرات با سرعت پایین که مشخصهٔ جایگزین‌های استخوانی سرامیکی (مانند هیدروکسی آپاتیت) است، مقابله می‌نماید. امّا در عمل به نظر می‌رسد که داربست هیدروکسی آپاتیتی مرجانی، توانایی کمی برای بازجذب دارد. برای مثال، سرعت بازجذب هیدروکسی آپاتیت مرجانی در مدل جانوری (سگ) نشانگر آن بود که در مکان‌های با استخوان اسفنجی، نرخ بازجذب آن ۲ تا ۵ درصد در سال است و در کاربرد نقایص استخوان‌های کورتیکال ۲۵ درصد است که در مقایسه با نرخ ۶۵ درصد در طی دو هفته برای پیوند مرجان طبیعی، بسیار چشمگیر است. به نظر می‌رسد که عدم توانایی بازجذب هیدروکسی آپاتیت مرجانی در ماهیت ساختار بسیار کریستالی پوشش هیدروکسی آپاتیت آن است که کمتر محلول است. از این رو، گرچه، Pro-Osteon TM می‌تواند ساخت استخوان را هدایت نماید ولی نشان داده شده است که جایگزین پیوند استخوان مناسبی بوده که کاربردهای متنوعی را دارد؛ ولی باید این را نیز متذکر شد که می‌بایست آن را به صورت یک مادهٔ زیستی با سرعت جذب آهسته و یا حتی یک مادهٔ زیستی مانا قلمداد کرد و از این رو سرعت بازجذب آن در خط میانهٔ میان مرجان و فسفات کلسیم جای نمی‌گیرد (۱۳). همانند دیگر جایگزین‌های استخوان کربنات کلسیم صناعی، مرجان‌ها نیز دارای توان محدودی در عرصهٔ القاء استخوانی (Osteoinductive) هستند و فقط با افزودن سلول‌های استئوژنیک به ساختار مرجانی است که ساخت استخوان را به صورت اکتوپیک می‌توان مشاهده نمود. از این رو، بسیاری از مطالعات، توان مرجان‌ها را برای حمایت از ترمیم استخوانی با کاربرد فاکتورهای رشد استئوژنیک و یا سلول‌ها برای فزونی در ظرفیت توان القاء استخوانی داربست، تحت بررسی قرار داده‌اند که در ادامهٔ این نوشتار به نتایج هر کدامیک از این بخش‌ها در حیوانات آزمایشگاهی و نمونه‌های انسانی می‌پردازیم. مسلماً، داربست‌های مرجانی توأمان با سلول‌های استئوژنیک، نوید دهندهٔ درمان‌های بر پایهٔ سلولی بوده که از کاربرد سرامیک‌های فسفات کلسیمی بسیار برتر می‌باشند (۱۳).

گونه‌های مرجان‌های Porites و Goniopora که به خانوادهٔ Poratidae وابسته هستند برای ساخت جایگزین‌های استخوانی هیدروکسی آپاتیت مرجانی بسیار کاربرد یافته‌اند. مرجان‌های دریایی گونه‌های Porites دارای ساختار آناتومیکی، فیزیکی و ویژگی‌های شیمیایی‌ای هستند که استخوان انسانی را شبیه‌سازی می‌کنند؛ این مرجان‌ها زیست‌پذیر و دارای توان رسانش استخوانی هستند. از آنجا که هیدروکسی آپاتیت مرجانی به صورت گسترده در بالین به عنوان جایگزین استخوانی، جهت پرکردن نقایص استخوانی در نمونه‌های سرطان انسانی، اعمال جا انداختن شکستگی‌ها، فیوژن ستون فقرات کمری و شکستگی‌های استخوان پاشنه پا، به کار برده شده‌اند

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

(۱۵)، در ادامهٔ نوشتار، به این تجربیات نیز اشاره خواهیم کرد.

اسکلت بیرونی مرجان طبیعی به عنوان جایگزین پیوند استخوان

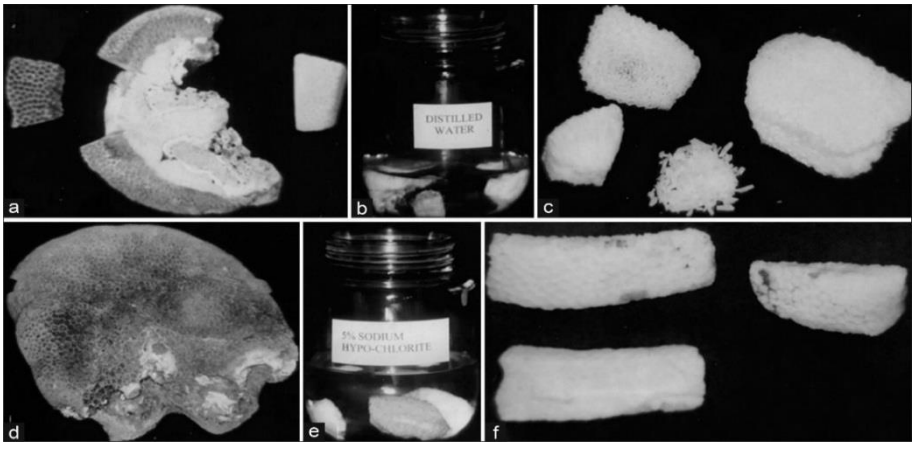
پژوهش‌ها پیرامون کاربرد اسکلت بیرونی (Exoskeleton) مرجان به عنوان جایگزین پیوند استخوان، از اول دههٔ ۱۹۷۰ در جانوران آزمایشگاهی شروع شد و در سال ۱۹۷۹ نیز بر روی نمونه‌های انسانی ادامه یافت. ساختار مرجان شایع مورد استفاده (یعنی گونه‌های Porites) همانند استخوان اسفنجی بوده و ویژگی‌های مکانیکی آن نیز شبیه بافت استخوان انسانی می‌باشد. اسکلت بیرونی این داربست‌ها دارای مقادیر بالای کلسیم کربنات هستند. آنها زیست‌پذیر بوده و توان رسانش استخوانی (Osteoconductive) و تجزیه‌پذیری زیستی را در سرعت‌های متنوع بر اساس نسبت وجود منفذها (porosity) و نیز مکان کاشت پیوند و گونهٔ مرجان، در میزان‌های قابل قبولی، از خود نشان داده‌اند. هر چند که اسکلت بیرون مرجان طبیعی ممکن است توان القاء استخوانی (Osteoinductive) و یا استئوژنیک را نداشته باشد ولی این پیوندها خود می‌توانند حامل قابل قبولی برای فاکتورهای رشد بوده و اجازهٔ اتصال، رشد، پخش و تمایز سلول‌ها را فراهم آورند که در بخش‌های دیگر به آن اشاره خواهیم کرد. درهر صورت، چنانچه از مرجان طبیعی به صورت مناسب استفاده شود سرعت بازجذب آن می‌تواند با سرعت ساخت استخوان در مکان کاشت، همسان باشد و از این رو، اسکلت خارجی مرجان‌ها، به عنوان جایگزین پیوند استخوان مورد توجه واقع شده‌اند (۱۸). مطالعات گیلیمین (Guillemin) بر روی اسکلت مرجان‌ها به عنوان جایگزین پیوند استخوان، نشان داد که تکه‌های اسکلتی جنس‌های مرجان‌های گوناگون را می‌توان در نقایص استخوان‌های کورتیکال و اسفنجی، کاشت نمود و نیز برای پل زدن برداشت‌های ترانس کورتیکال استخوان ران نیز بکار برد. این گروه از پژوهشگران، مکان کشت را تا ۱۸ ماه مورد پایش قرار دادند. از نظر رادیولوژیک، نقایص هر دو نوع استخوان‌های کورتیکال و اسفنجی، حداقل تا قسمتی توسط استخوان جدید، تا پس از ۸ هفته از پیوند، پر شدند. در طّی همین زمان نیز خود پیوندها نیز بازجذب پیوسته را نشان دادند. بازجذب و جایگزین شدن مرجان توسط بافت جدید در برداشت‌های (Resection) ترانس کورتیکال نیز مشاهده شد. فرایند بازجذب توسط حملهٔ آنزیمی، به ویژه کربن‌انهیدراز، روی می‌دهد. زیرا این گروه در مطالعات تجربی نشان دادند که با تجویز داروی منع کنندهٔ آنزیم کربن‌انهیدراز (یعنی استازولامید) می‌توان فرایند جذب را در سگ‌های آزمایشگاهی که برداشت‌های ترانس کورتیکال آنها را با مرجان کاشت کرده بودند، به تأخیر انداخته و از بهبودی مکان برداشت نیز جلوگیری نمود (۱۹).

روکس (Roux) و همکاران، از تکه‌های مرجان به عنوان جایگزین پیوند استخوان جهت زدودن سوراخ‌های استخوان‌های جمجمه (bur holes) و ترمیم نقایص این استخوان‌ها و نیز بازسازی کف حفرهٔ مغزی قدامی استفاده کردند. آنان دریافتند که پیوندهای مرجانی به خوبی قابل تحمل بوده و تا قسمتی نیز با بازجذب اسکلت، بر روی آنها، استخوان‌سازی انجام می‌پذیرد (۲۰). از مرجان‌ها به عنوان جایگزین پیوند استخوانی در فیوژن ستون مهره‌های پشتی کودکان دچار اسکولیوز استفاده شده است (۲۱). از اسکلت مرجان طبیعی به عنوان بافت پیوندی جهت برجسته‌سازی (Contour Agumentation) صورت استفاده شد. این پژوهشگران قالب‌ها یا دانه‌های مرجانی را

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

در زیر پریوست استخوانی در بیماران با میکروسومی نیمهٔ صورتی (Hemifacial Microsomia)، هیپوپلازی استخوان آرواره، میکروژنی و در سندرم ترشرکولینز (Treacher Collins Syndrome) به کار بردند. آنها دریافتند که مرجان طبیعی یک مادهٔ زیستی ارزان با زیست‌پذیری بسیار عالی است که به راحتی می‌توان آن را شکل داد (۲۲).

آماده‌سازی مرجان برای پیوند شامل برداشت مواد ارگانیک و استریلیزاسیون اسکلت بیرونی می‌باشد. نخست هستهٔ توپر اسکلت خارجی، برداشت می‌شود و لایهٔ بیرونی منفذدار، برای کاشت آماده می‌گردد. سپس مرجان در محلول هیپوکلریت سدیم ۵ درصد برای ۴۸ ساعت فرو برده می‌شود. این محلول در یک محفظهٔ شیشه‌ای نگهداری گردیده و قالب مرجانی به آرامی با یک انبرک برای حداقل ۲ دقیقه، هر ۱۲ ساعت تکان داده می‌شود. سپس مرجان در آب مقطر برای ۴۸ ساعت فرو برده می‌شود تا بقایای محلول هیپوکلریت سدیم برداشته شود. مرجان آماده شده در مجاورت نور خورشید برای ۴۸ ساعت گذاشته می‌شود تا خشک شود. با گذاشتن در میان یک پد گازی، عملیات استریلیزاسیون با اتوکلاو کردن در ۱۲۱ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ دقیقه ادامه می‌یابد. اسکلت مرجان آماده شده در اندازه و شکل بریده شده به قالب و ورقه‌های مورد نیاز، آماده می‌گردد (۲۳ و ۲۴).



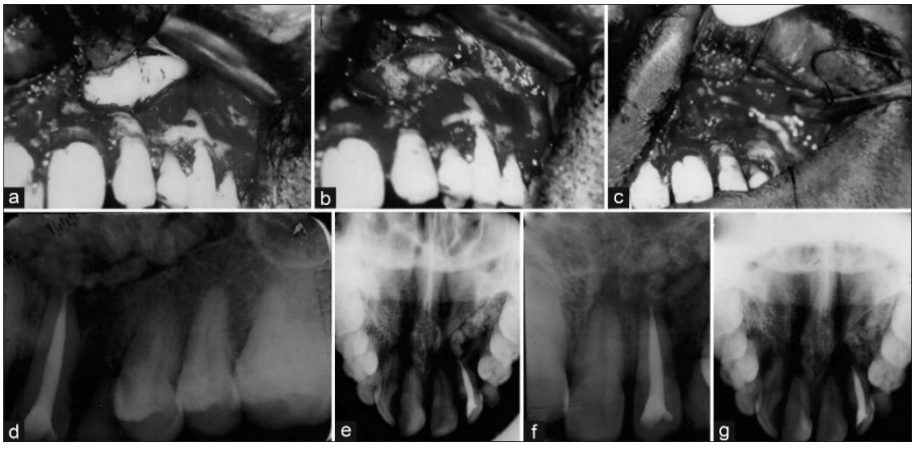
شکل ۱) آماده‌سازی مرجان برای پیوند

a) ورقه‌های بریده شدهٔ مرجان (لایهٔ منفذدار بیرونی b) مرجان غوطه‌ور سازی شده در آب مقطر c و d) اسکلت بیرونی طبیعی مرجان پیش از آماده‌سازی e) مرجان غوطه‌ورسازی شده در هیپوکلریت ۵ درصد f) نمونه‌های برش داده شده آماده‌سازی شده مرجان در اندازه‌ها و اشکال گوناگون. (۲۳)

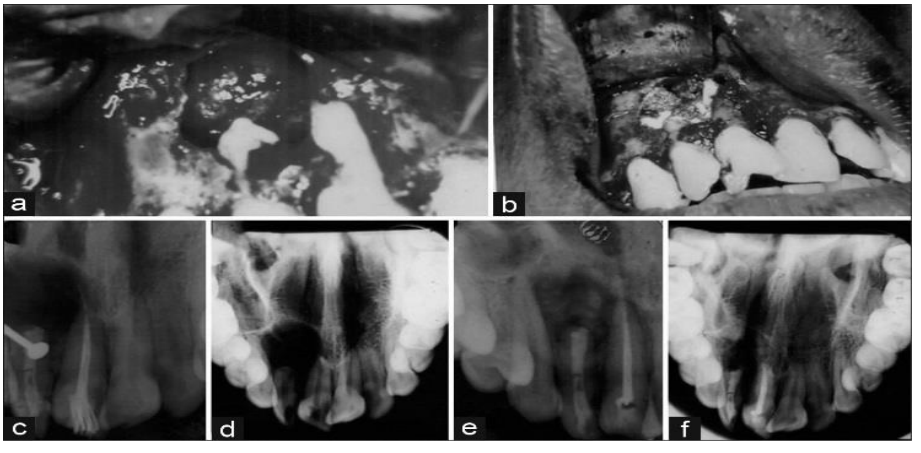
با چنین آماده سازی، کومار (Kumar) و همکاران وی در هندوستان، در انیستیتو علوم دندانی، موفق شدند از مرجان طبیعی به عنوان جایگزین استخوان در اعمال جراحی دهان و دندان استفاده کنند. بیماران شامل موارد نقایص استخوانی پس از انوکلاسیون کیست (Cyst Enucleation)، بیرون کشیدن سوکت (Extraction Sockets)، نقایص پری‌اودونتال، پیوندon lay جهت تصحیح عدم تقارن صورتی و برجسته‌سازی چانه (Augmentation Of Chin)، و نیز پیوند میان وضعیتی (inter-positional) جهت تقویت‌سازی، بودند (۲۳). در مواردی که مرجان‌ها برای پرکردن نقایص استخوانی به صورت گرانول به کار برده شدند، نتایج بسیار قابل ستایش بود. اسکلت مرجان طبیعی که برای نقایص حاصله از انوکلاسیون کیست،

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

بیرون کشیدن سوکت‌ها و در نقایص پری‌اودونتال به کار برده شدند، نیز نتایج خیلی خوبی را از خود نشان دادند. آنها با از دست دادن حجم و نیز در معرض قرار گرفتن مواد پیوندی روبرو نشدند، بیماران مرجان‌ها را به خوبی تحمل کردند و بهبودی زخم نیز به خوبی روی داد. این تجربهٔ گروه دندان پزشکان هندی، نشان می‌دهد که اسکلت مرجان طبیعی یک مادهٔ زیستی عالی به عنوان جایگزین پیوند استخوان می‌باشد (۲۳).

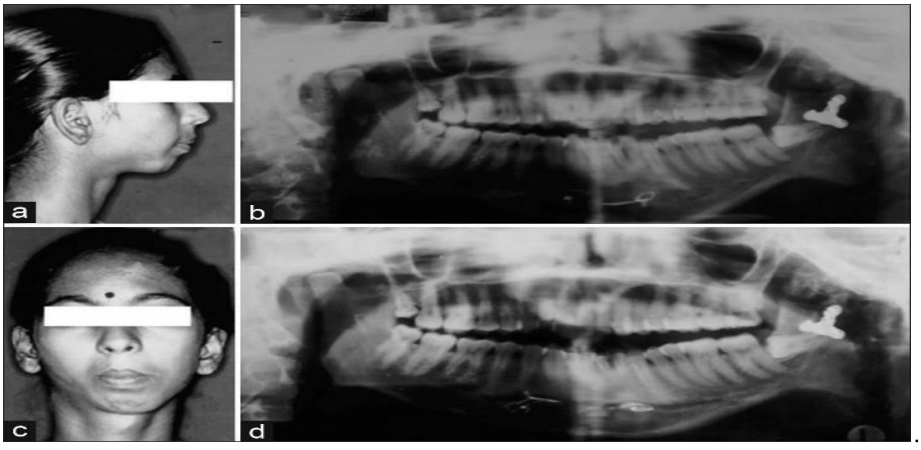


شکل ۲) دندان نیش آرواره سمت چپ گیر افتاده (impacted)
(a)، نقص پس از برداشت دندان گیر افتاده (b)، نقص پرشده توسط گرانول‌های مرجانی (بلافاصله پس از عمل) (d) (IOPA)
(e) نمای اوکلوزال (۸ هفته پس از جراحی) (f) IOPA (g) نمای اوکلوزال. (۲۳)

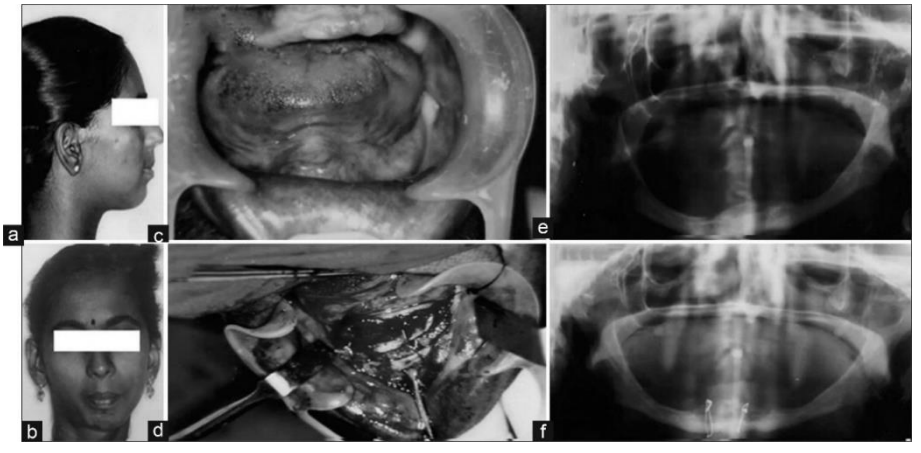


شکل ۳) انوکلاسیون کیست در ارتباط با آروارهٔ فوقانی سمت راست، منطقهٔ دندان پیشین مرکزی و جانبی و پرشدگی نقص آن با مرجان
(a) نقص استخوانی پس از انوکلاسیون کیست (b) نقص پر شده با گرانول‌های مرجان بلافاصله پس از عمل (c) IOPA
(d) نمای اوکلوزال در ۸ هفته پس از عمل (e) IOPA (f) نمای اوکلوزال. (۲۳)

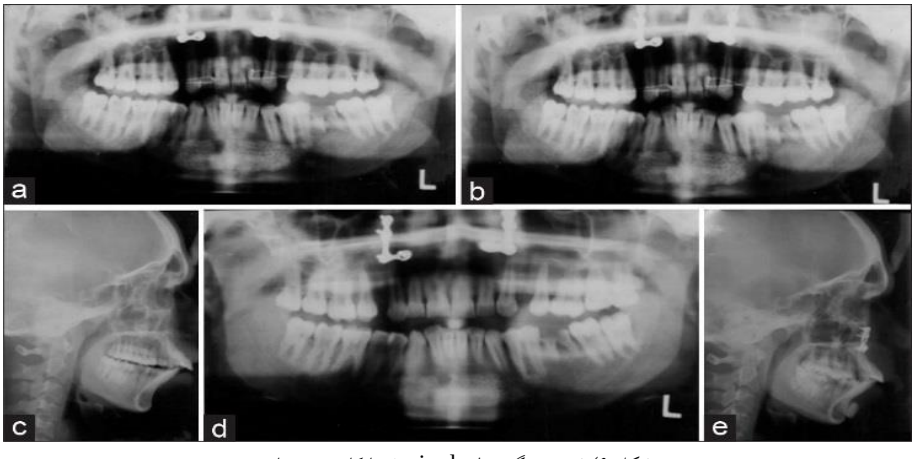
[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018



شکل ۴) برجسته‌سازی برای تصحیح عدم تقارن صورتی با استفاده از بلاک مرجانی به عنوان پیوند.
(a و b) پیش از عمل (c) ارتوپانتوموگرام (OPG) در پیش از عمل (d) سه ماه بعد از عمل OPG. (۲۳)



شکل ۵) فزونی‌دهندگی لبهٔ آروارهٔ زیرین توسط استئوتومی ساندویچی افقی
(a وb) پیش از عمل، (c) برش. (d) ثابت کردن پیوند مرجانی با سیم کشی (e) OPG نشان دهندهٔ آتروفی لبهٔ آلوئولاری. (f) OPG در هشت هفته پس از عمل. (۲۳)



شکل ۶) فزودهندگی genioplasty با کاربرد مرجان
(a) OPG پیش از عمل (b) بلافاصله پس از عمل که نشانگر مرجان در جایگاه خود است (منطقه symphysis)
(c) پیش از عمل نمای Ceph. (d) OPG در هشت هفته پس از عمل (e) نمای (Ceph جانبی) در هشت هفته پس از عمل. (۲۳)

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

امّا هر چند که آنها در برجسته سازی چانه نیز با نتایج خوبی روبرو شدند و از دست دادن حجم مواد پیوندی را مشاهده نکردند ولی در تصحیح عدم تقارن صورتی، با از دست دادن تدریجی حجم مادهٔ پیوندی در جسم فک برخورد نمودند (۲۳). با تمام این موفقیت‌هایی که در سطح بالینی برای کاربرد مرجان طبیعی جهت جایگزینی پیوند استخوان به دست آمده است، باید این نکته را مدنظر داشت که توسعه و طراحی مواد زیستی منفذدار (porous materials) به درک گسترده از اینکه چگونه ساختار این مواد به ویژگی‌ها و خصوصیات مکانیکی و اتصال مواد در سطح آنها مؤثرند، نیاز دارد. یکی از این شیوه‌ها، تصویربرداری سه بعدی و آنالیز داده‌های مربوطه است. برای مثال، با این شیوه، توانسته‌اند به تفاوت‌های دوجنس از نمونه‌های پیوند استخوانی مرجان‌ها (Goniopora و Porites) پی ببرند. تصاویر حاصله از micro-CT نشانگر آن بوده است که مرجان‌های جنس Porites، ساختمان همگن با وجود ثبات در اندازهٔ روزنه‌ها را دارا می‌باشند؛ در حالی که Goniopora فاقد این ویژگی‌ها است. همچنین آنالیز تصویربرداری سه بعدی امکان بررسی خصوصیات مکانیکی، مسیرهای انتشار و جریان موضعی را برای این مرجان‌ها فراهم آورده است (۲۵). از آنجا که پیچیدگی ساختار روزنه‌ای و شبکهٔ موجود در ساختار اسکلت بیرونی مرجان‌ها بسیار فراتر از تصور مواد صناعی با ساختار مشابه است، داشتن اطلاعات پیرامون خصوصیات این ساختارها (به ویژه به دست آوردن ویژگی‌های مسیرهای انتشار و جریان موضعی در آنها) می‌تواند برای طراحی و توسعه سامانه‌های دارویی فسفات کلسیمی بر پایهٔ ساختار اسکلت بیرونی مرجان‌ها، بسیار کمک کننده باشد (۲۶).

هیدروکسی آپاتیت مرجانی به عنوان جایگزین پیوند استخوانی

هیدروکسی آپاتیت مرجانی، از مرجان دریایی که ساختار ترابکولار همانند استخوان انسان دارد، توسط تبدیل هیدروترمالی کربنات کلسیم اسکلت مرجان‌ها به هیدروکسی آپاتیت (به عنوان فسفات کلسیم)، به دست می‌آید. هر چند که مطالعات متعددی پیرامون خصوصیات زیست‌پذیری و استئوژنیک هیدروکسی آپاتیت مرجانی در سطح مطبوعات علمی پزشکی به عنوان جایگزین پیوند استخوانی و پرکنندهٔ نقایص استخوانی وجود دارد، امّا ضعف مکانیکی ذاتی آن و تجزیه پذیری پایین آن، محدودیت‌هایی در مهندسی بافت تولید کرده است (۱۵ و ۲۷). امّا با این وجود، سودمندی‌های حاصل از توان زیست‌پذیری و رسانش استخوانی (Osteoconductivity) هیدروکسی آپاتیت مرجانی، آن را به ماده‌ای به عنوان جایگزین پیوند استخوانی، در بسیاری از موارد بالینی، تبدیل نموده است. همچنین می‌توان از آن به عنوان یک سامانهٔ رهایش کارآمد برای آزادسازی فاکتورهای رشد جهت یکپارچه سازی استخوانی و تثبیت ایمپلانت در بافت استخوانی مجاور ایمپلانت استفاده کرد (۱۵) که در بخش‌های دیگر این نوشتار به آن خواهیم پرداخت.

در مطالعات اولیه در اواخر دههٔ ۱۹۷۰ بر روی حیوانات آزمایشگاهی (سگ‌ها)، به زیست‌پذیری و تجزیه‌پذیری ایمپلانت هیدروکسی آپاتیت مرجانی اشاره شد (۲۸). در مطالعات بعدی توسط هولمز، پی بردند که گرچه کاربرد هیدروکسی آپاتیت مرجانی در سگ‌های آزمایشگاهی با تحمل ضعیف فیزیولوژیک استرس‌ها توأم بوده است ولی با پذیرش کامل آن، تقریباً به اندازهٔ استخوان اصلی، قوی می‌شود. آنها همچنین از تجربهٔ بالینی موفق در فیکساسیون داخلی شکستگی‌ها، با

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

هیدروکسی آپاتیت، در ۱۸ بیمار یاد کردند (۲۹). مطالعات رادیولوژیک توسط سارتوریس (Sartoris) و همکاران وی، نشانگر آن بود که با پذیرش پیوند هیدروکسی آپاتیت مرجانی با گذشت ماه‌ها، در بررسی‌های رادیولوژیک، ساختمان درونی آنها به آهستگی از دست رفته و حاشیهٔ آنها نیز به سختی می‌توان تعریف نمود. این یافته‌های رادیولوژیک، از ماهیت زیست‌پذیر این پیوندها حکایت دارند که می‌تواند در فزونی خصوصیات بیومکانیک مؤثر واقع شوند (۳۰). مطالعات هیستومتریک بر روی ایجاد نقص در دیافیز انتهای استخوان رادیوس سگ‌های آزمایشگاهی نیز نشانگر جوش خوردگی (union) رضایت‌بخش و نیز رشد به سوی درون بافت (in growth) استخوانی میزبان به سوی پیوند، در تمام فواصل زمانی، بوده است (۳۱).

در مطالعه‌ای که بر روی ۳۰ مکان در ۱۰ بیمار برای درمان نقایص استخوانی پریودنتال جهت مقایسهٔ کاربرد اسکلت مرجان طبیعی، هیدروکسی آپاتیت مرجانی و دبریدمان به تنهایی، انجام گرفت، نشان داده شد که در معیارهای بالینی، تفاوتی میان مرجان طبیعی و هیدوکسی آپاتیت وجود ندارد ولی میان این دو با دبریدمان ساده، تفاوت آماری چشمگیری مشاهده می‌شود (۳۲). افزون بر معیارهای بالینی، نشان داده شده که می‌توان از شیوهٔ DXA [3] نیز برای ارزیابی دقیق پایش رشد به درون (ingrowth) استخوان در جایگزین پیوند استخوان آپاتیت مرجانی استفاده کرد (۳۳).

در بیماری ۲۶ ساله که دچار شکستگی استخوان پاشنه پا در ۲ سال پیش شده و در نتیجه دچار کوتاهی در ستون جانبی گردیده بود از جایگزین پیوند استخوان هیدروکسی آپاتیت مرجانی استفاده شد. در این عمل از قطعهٔ هیدروکسی آپاتیت مرجانی در مفصل (Calcaneocuboid) به کار برده شد که نتایج عمل بیمار تا ۱۰ ماه بعد از پیگیری عمل نیز امیدوار کننده بود (۳۴). از آنجا که هیدروکسی آپاتیت مرجانی ایجاد یک شبکهٔ زیست‌پذیر برای عبور و همگذاری بافت‌های عروقی، فیبروبلاستیک و استئوبلاستیک می‌کند، می‌تواند نقش حمایتی را برای ساختارهای استخوان پیرامون، بازی کند. از این رو، کاربرد آن در جراحی‌های پا و قوزک پا کاربرد گسترده یافت. رحیمی و همکاران وی (۳۵)، نتایج هشت سالهٔ خود را بر روی اعمال جراحی پا و قوزک پا با پیگیری ۳/۵ ساله بیمارانی که از هیدروکسی آپاتیت به عنوان مقاوم‌سازی نقص استخوانی آنها استفاده شده بود را منتشر کردند. به نظر این گروه، هیدروکسی آپاتیت یک منبع ارزشمند برای اینگونه اعمال جراحی می‌باشد (۳۵). این نتایج توسط گروهی دیگر نیز، تکرار گردید. این گروه نشان دادند که جراحی بر روی پا با کاربرد جایگزین استخوان هیدروکسی آپاتیت مرجانی، از لحاظ بالینی، رضایت بخش است و در پیگیری ۶ ساله نیز عارضه‌ای در بیماران مشاهده نشد (۳۶).

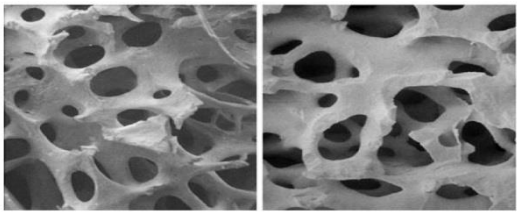
مطالعهٔ گذشته‌نگر دیگری با پیگیری رادیولوژیک و بالینی به مدت زمان حداقل ۳ سال در ۲۰ بیمار که دچار دردکمر بوده و تحت عمل جراحی به صورت همجوشی کمری پیرامونی[4] با قطعات هیدروکسی آپاتیت مرجانی در بخش قدامی و اتوگرافت با فیکساسیون با پیچ در نواحی ترانس پدیکولار یا ترانس لامینار در بخش خلفی قرار گرفتند، نشان داد که هیدروکسی آپاتیت یک جایگزین اتوگرافت یا

[3] Dual Energy X-ray Absorptiometry
[4] Cricumferential Lumbar Fusion

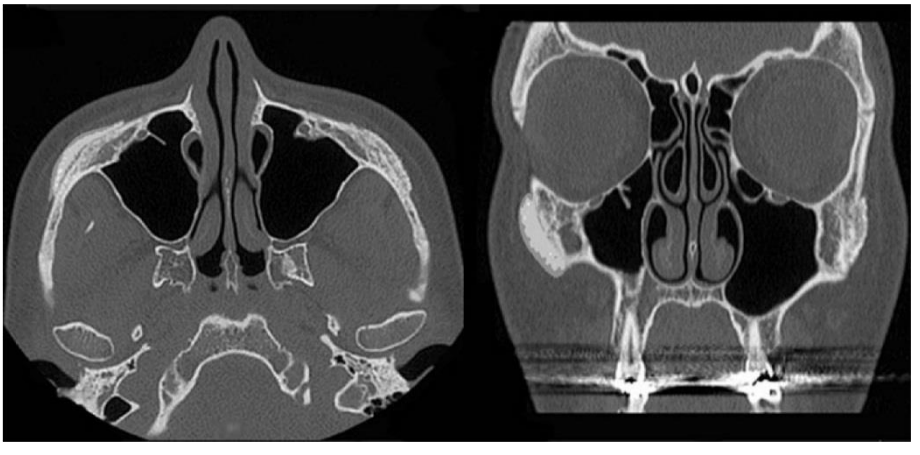
[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

آلوگرافت در همجوشی میان جسم مهره‌ای کمری در بخش قدامی می‌باشد، به شرطی که در بخش خلفی نیز از فیکساسیون سخت استفاده شود (۳۷). در مطالعه‌ای دیگر در جراحی‌های ستون فقرات که از هیدروکسی آپاتیت مرجانی در المان‌های خلفی دی‌کورتیکه ستون فقراتی که تحت اعمال ارتوپدی (Instrumentation) قرار گرفته بودند، بررسی‌های بافت شناسی انجام شد. ارزیابی‌های بافت‌شناسی نشانگر آن بودند که در مواردی که استخوان توسعه یافته بود، وجود استئوبلاست‌ها و نشست بافت استئویید در تماس با گرانول‌های هیدروکسی آپاتیت یافتهٔ اولیه بود و در فاز بعدی نیز استخوان اسفنجی ولاملار در نتیجهٔ اسیفیکاسیون ثانویه، توسعه یافته بود. این بررسی‌ها بر این موضوع مهر تأیید گذاشتند که هیدروکسی آپاتیت مرجانی، ساخت استخوان را در جراحی ستون فقرات، هدایت می‌نماید زیرا در اکثر موارد جراحی بیماری‌های ستون فقرات گوناگون، استخوان و بافت استئوئیدی در اطراف هیدروکسی آپاتیت مرجانی کاشت شده، توسعه یافته بودند (۳۸).

هیدروکسی آپاتیت یکی از چندین مواد موجود است که در فزونی دادن برجستگی‌های اسکلت صورت (Facial Projections) استفاده شده است. در مطالعه‌ای که توسط مندلسون (Mendelson) و همکاران وی (۳۹) طراحی گردید، ده بیمار مؤنث در سنین بین ۵۸-۲۸ ساله در ناحیهٔ اسکلت صورت در ۲۴ نقطه با به کارگیری گرانول‌های هیدروکسی آپاتیت مرجانی که به شکل تجاری ساخته شده بودند (Pro-Osteon 200) تحت عمل زیبایی قرار گرفتند. بررسی‌های تصویربرداری با سی تی اسکن در پس از عمل نشان دهندهٔ آن بود که ۹۹/۷ درصد از هیدروکسی آپاتیت تا ۲ سال در مکان برجای مانده بود و برجستگی‌های کلی (شامل استخوانی و بافت نرم) نیز پا برجا ماند و هیچ شاهدی دال بر خوردگی استخوانی و یا آتروفی بافت نرم نیز به دست نیامد (۳۹).

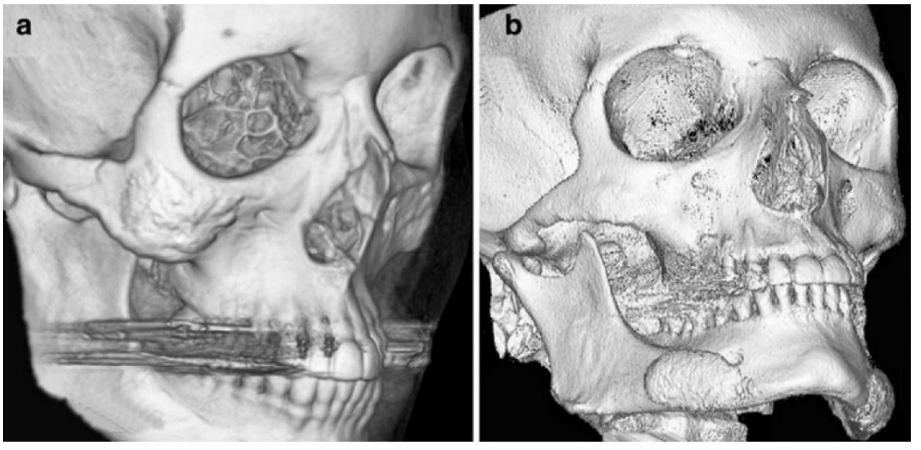


شکل ۷) اسکن میکروگراف الکترونی Pro Osteon 200 هیدروکسی آپاتیت به کار گرفته شده در فزونی دادن به اسکلت ناحیهٔ صورت (سمت چپ) و ساختار فیزیکی مشابه استخوان اسفنجی (سمت راست). (۳۹)

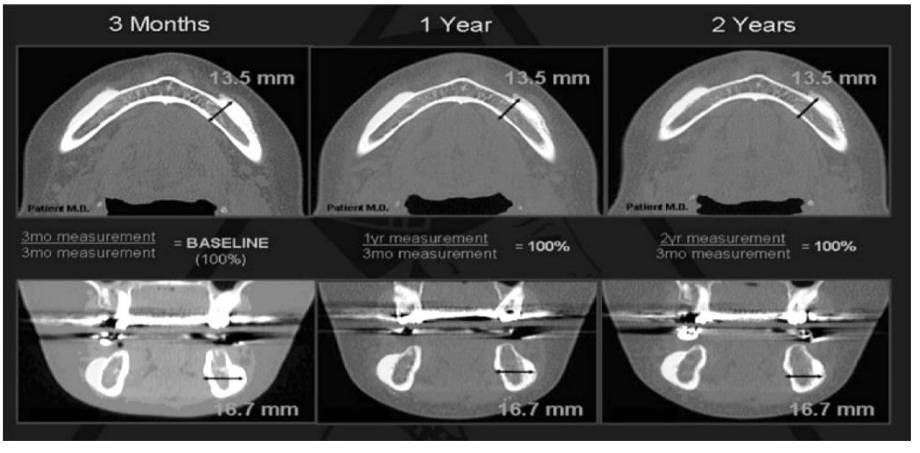


شکل ۸) تصاویر CT نمای محور (سمت چپ) و نمای کرونال (سمت راست) که نشان دهندهٔ نشست هیدورکسی آپاتیت بر تنهٔ استخوان گونه است (سمت راست بیمار). (۳۹)

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

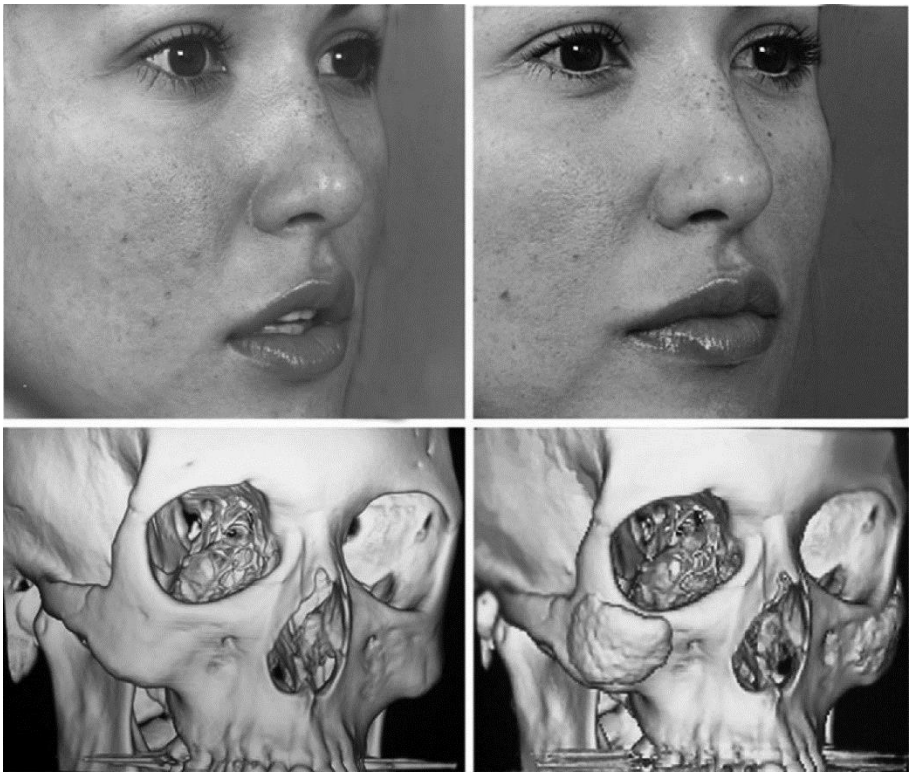


شکل ۹) تصاویر CT بازسازی شدهٔ سه بعدی اسکلت صورت که نشان دهندهٔ برجستگی و ضخامت هیدورکسی آپاتیت نشست داده شده بر روی تنهٔ استخوان گونه (سمت چپ) و تنهٔ آروارهٔ زیرین (سمت راست) است. (۳۹)



شکل ۱۰) نمای محوری (تصویر فوقانی) و نمای کرونال (تصویر تحتانی) سی تی از تنهٔ استخوان آروارهٔ زیرین که ضخامت هیدروکسی آپاتیت که تا زمان ۲ سال نیز پا برجا مانده است را نشان می‌دهند (سمت راست بیمار). (۳۹)

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018



شکل ۱۱) پیش از عمل (سمت چپ) و ۲ سال پس از عمل (سمت راست) و CT اسکن‌های مربوطه (تصاویر تحتانی) پس از فزونی دهندگی گونه در دختر ۲۵ ساله که نشان دهندهٔ بهبودی پیش آمدگی بافت نرم در بخش میانی صورت می‌باشند. (۳۹)

در بخش دیگر از فناوری به کارگیری هیدروکسی آپاتیت مرجانی، پژوهشگران از آن در ساخت کامپوزیت‌ها استفاده کردند. در ساخت یکی از این کامپوزیت‌ها از داربست کربنات کلسیم مرجان با یک پوشش نازک از هیدروکسی آپاتیت به کار گرفته شد. در کاربرد بالینی این کامپوزیت در ۱۶ بیمار جهت تقویت سازی استخوان (Bone Augmentation) بعد از برداشت ضایعات توموری، مشاهده شد که پس از کاشت این کامپوزیت، ساخت بافت کالوس (callus) قابل رؤیت، در یک ماه بعد و بهبودی بالینی در چهار ماه بعد، به دست آمد. عمدهٔ کامپوزیت کاشت شده در طی ۲۴-۱۸ ماه مورد تجزیه قرار گرفت. در نتیجه، به نظر می‌رسد که این کامپوزیت، یک مادهٔ پیوند استخوانی تجزیه‌پذیر عالی است و می‌توان به صورت جایگزین پیوند اتولوگ از آن استفاده کرد (۴۰).

سینرژیسم فاکتورهای رشد، سلول‌های بنیادی و داربست‌های مرجانی در مهندسی بافت

ترکیب سینرژیستیک مواد زیستی هیدروکسی آپاتیت و ملکول‌های زیستی همچون BMP2، TGF β، IGF-1، IGF-II و دیگر فاکتورهایی که در ماتریکس استخوان معدنی شده وجود دارند، مشاهده می‌شود. این فاکتورها، نقش تنظیم کننده‌ای را در ترمیم استخوانی و پویایی متابولیکی استخوان دارند که این اثرات برخاسته از اثر نیرومند آنها بر روی عملکرد استئوبلاست‌ها است. خود سلول‌ها نیز فاکتورهای رشد دیگری را آزاد می‌نمایند که می‌توانند استئوبلاست‌ها را به تکثیر و بازآفرینش (Regeneration) تحریک نمایند (۱۵). از سوی دیگر، ترکیب سلول‌های بنیادی، به ویژه سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCS) با داربست‌های

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

هیدروکسی آپاتیتی می‌تواند پتانسیل کاربردی این داربست‌ها را برای بازآفرینش استخوانی افزایش دهند. زیرا با افزودن سودمندی‌های حاصل از توان تنظیم کنندگی ایمنی سلول‌های MSCS و وجود حالت خنثی برای ایمنی‌زایی این سلول‌ها به داربست‌های هیدروکسی آپاتیتی، می‌توان نتایج بهتری را در مهندسی بافت، به دست آورد (۴۱).

بنابراین، با افزودن هیدروکسی آپاتیت به فاکتورهای رشد و سلول‌های بنیادی، می‌توان توان استئوژنیک و خصوصیات مکانیکی داربست‌ها را افزایش داد و در درمان بیماری‌های استخوانی و بیماری‌های دژنراتیو استخوان از آنها، با بهره وری بالاتری، به کار برد. هنگامی که MSCS را به داربست‌های هیدروکسی آپاتیت مرجانی می‌افزاییم این سلول‌ها به خطوط سلولی استخوان ساز، تمایز می‌یابند و در نتیجه چنین داربست‌هایی را می‌توان به سادگی برای اهداف درمانی، در مکان‌هایی که به بازآفرینش بافت استخوانی نیاز است، به کار برد. در ترمیم استخوانی در جانوران آزمایشگاهی (خرگوش)، کامپوزیت مرجان و BMP2 با مرجان به تنهایی در ترمیم نقایص استخوانی مورد بررسی قرار گرفت که نشانگر آن بود که کامپوزیت به نسبت کاربرد جایگزین پیوند مرجان به تنهایی بهتر بود و کامپوزیت، ویژگی‌های القاء استخوانی و رسانش استخوانی را از خود نشان داد (۴۲). همچنین در جانوران آزمایشگاهی (رات) از سلول‌های مغز استخوان اتولوگ، BMP2 و اسکلت بیرونی مرجان برای ترمیم نقایص استخوانی بزرگ در جمجمه در مدل‌های کرانیوتومی استفاده شد. این کامپوزیت، در مقایسه با مرجان به تنهایی دارای توان فعال کنندگی استئوژنز بیشتر بود (۴۳).

برای جراحی‌های باز ساختی فک و صورت، مطالعاتی پیرامون پیوند استخوانی مرجان با ترکیبی از BMP2 و استئوبلاست‌های با منشاء استخوانی (برای ساخت پیوند استخوانی با سیستم عروقی) انجام گرفت که بر اساس این مطالعات، امکان کاربردی چنین کامپوزیت‌هایی در جراحی‌های فک و صورت وجود دارد (۴۴ و ۴۵). در مطالعه‌ای دیگر از گونه‌های مرجان Porites به عنوان داربست انتخاب گردید و با استئوبلاست‌های به دست آمده از سلول‌های بنیادی مغز استخوان که در شرایط آزمایشگاهی گسترش یافته بودند، ترکیب شدند تا یک جایگزین پیوند استخوان برای استفاده در مدل حیوانات آزمایشگاهی ساخته شود. مطالعات بافت‌شناسی در رات‌ها نشان دادند که بافت استخوان بالغ و مقدار زیاد عروق خونی مانند آنچه در ساخت استخوان روی می‌دهد، در این پیوندها بوجود آمد. این مطالعات نشان داد که می‌توان از مرجان به عنوان داربستی برای رهاسازی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان در مهندسی بافت استفاده کرد (۴۶). در مطالعات بعدی، اثر سینرژیسم MSCS با مرجان توأم با BMP-2 در مقایسه با خرگوش‌های آزمایشگاهی نشان داده شد (۹).

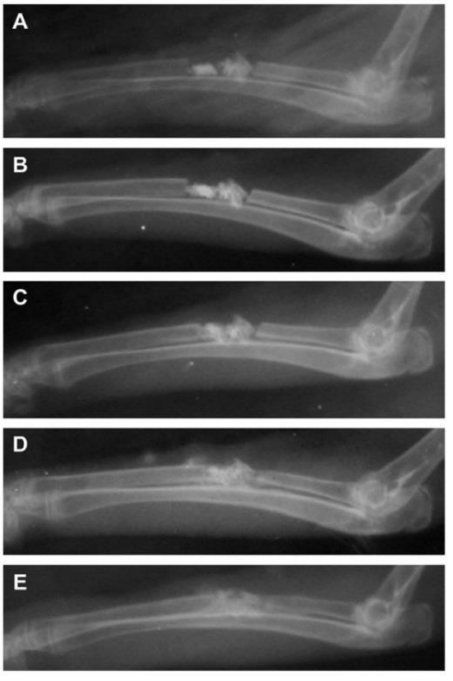
در سگ‌های آزمایشگاهی نیز کاربرد داربست مرجانی همراه با سلول‌های بنیادی با منشاء بافت چربی[5] برای ترمیم نقایص استخوان جمجمه با موفقیت توأم بود (۴۷). از آنجا که کاربرد جایگزین پیوند استخوانی بزرگ (بدلیل کافی نبودن عروق سازی) با نتایج ضعیفی روبرو است و کاربرد فاکتورهای استخوان ساز نیز نمی‌تواند چندان در این شرایط بهبودی چشمگیری را القاء نماید، کاربرد فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی (VEGF) برای چنین مواردی پیشنهاد گردید (۴۸). پژوهشگران مالزیایی توانستند سلول‌های بنیادی بالغ مزانشیمی مغز استخوان را به اجزاء استخوان ساز القاء نموده تا این سلول‌ها بتوانند تکثیر و سپس به سلول‌های تولید کنندهٔ استخوان تمایز یابند. آنها سپس سلول‌های تمایز

[5] Adipose- derived Stem Cells

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

یافته را بر روی سطوح دیسک‌های مرجانی نشاندند. در این داربست‌ها، رشد استئوبلاست‌ها بر سطح خارجی و فضای منفذدار داخلی در شرایط in vitro صورت گرفت. این موفقیت، امکان کشت ساختارهای اسکلتی قابل پیوند را نوید داد (۴۹). تیم تحقیقاتی تران (Tran) و همکاران (۵۰) که تجربهٔ به کارگیری پیوند مرجان را در بیش از یک هزار بیمار با پاتولوژی‌های استخوانی متفاوت شامل تنگی کانال نخاعی تا بازساخت استخوان فک تحتانی را داشتند، توانستند MSCS را از مغز استخوان انسانی، به سوی استئوبلاست، القاء قرار دهند و سپس این سلول‌ها را بر روی مرجان‌ها نشانده و ابزاری بهینه را برای کاربردهای بالینی خلق نمودند. استخوان زایی بر پایهٔ مهندسی بافت در نقایص استخوان رادیوس خرگوش‌های آزمایشگاهی توسط استئوبلاست‌های همولوگ بارگزاری شده بر داربست مرجانی زیست جذب پذیر، با موفقیت انجام شد (۵۱).

MSCS نقش مهمی را در ترمیم نقایص استخوانی با اندازهٔ بحرانی[6] بازی می‌کنند. بدون این سلول‌ها، ساخت استخوان در این موارد با وجود ترمیم با سازه‌های داربستی (چه دارای عروق باشند یا نباشند) صورت نمی‌گیرد. از سوی دیگر باید به این نکته نیز توجه نشان داد که همانگونه که مطالعات نشان داده‌اند، ایجاد شبکهٔ عروقی (Vascularization) و ریز محیط نقش حیاتی را در ساخت استخوان مهندسی شده بر پایهٔ هیدروکسی آپاتیت مرجانی را به ویژه در ۳ ماه اوّل ایفا می‌نمایند (۵۲). پلاسمای غنی از پلاکت انسانی[7] (hPRP)، حاوی چندین فاکتورهای رشد شامل ایزومرهای فاکتور رشد پلاکتی (PDGF)، TGF-X 1، TGF-2، IGF-1، IGF-II و VEGF می‌باشد. تمام این فاکتورهای رشد، ارتقاء دهندهٔ بازآفرینش استخوان می‌باشند. پژوهش‌ها بر روی hPRP در مهندسی بافت استخوان در حضور هیدروکسی آپاتیت و یا خود مرجان نیز صورت گرفته است (۵۳).



شکل ۱۲) رادیوگرافی از اندام جلو خرگوش در گروه درمان شده با مرجان و hPRP در روز اول
(A)، ۱۴ روز بعد از عمل (B)، ۲۸ روز بعد از عمل (C)، ۴۲ روز بعد از عمل (D) و ۵۶ روز بعد از عمل. (۵۳)

هر چند هم اکنون از MSCS مغز استخوان برای منبع سلولی در مهندسی بافت استفاده می‌شود ولی آماده‌سازی مغز استخوان برای بیماران دردناک بوده و تعداد کمی سلول کشت شده را فراهم می‌آورد. سلول‌های بنیادی به دست آمده از بافت چربی به عنوان منبع جایگزین برای MSCS مغز استخوانی مطرح شده است و بافت چربی انسان به راحتی قابل دسترس بوده و این بافت حاوی مقادیری چشمگیر از این نوع سلول‌های بنیادی می‌باشد.

[6] Critical Size Bone Defects
[7] Human Platelet-rich Plasma

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

مشاهده شده است که سلول‌های بنیادی به دست آمده از بافت چربی دارای ویژگی‌های ایمنولوژیک مشابه MSCS مغز استخوانی است و از این رو می‌توان از سلول‌های بنیادی به دست آمده از بافت چربی به صورت آلوژنیک به صورت یک منبع از پیش آماده شده در مهندسی بافت استفاده کرد. در مطالعه‌ای به پتانسیل اثرات درمانی این نوع سلول‌های بنیادی آلوژنیک در درمان نقایص استخوانی بزرگ در رهیافت‌های مهندسی بافت در مدل آزمایشگاهی (سگ)، بدون درمان منع کنندهٔ سیستم ایمنی، همراه با داربست مرجانی، اشاره گردید (۵۴).

امّا با این وجود، هنوز مطالعات بر روی توان بازآفرینش استخوانی در خصوص MSC در سطح مطبوعات علمی پزشکی متمرکز است. زیرا با افزودن این سلول‌ها، بخش القاء استخوانی (Osteoinductive) در مهندسی بافت استخوان فراهم می‌شود. در مطالعه‌ای از این سلول‌ها بر روی گرانول‌های مرجان Acropora استفاده شد. سلول‌هایMSC به خوبی در شرایط آزمایشگاهی پس از یک هفته، چسبندگی و تکثیر یافتند. با کاشت این گرانول‌های حاوی MSC در نقایص با اندازهٔ بحرانی استخوان‌های بزرگ در گوسفند، این سازه‌های بافتی، دو برابر بیشتر در ساخت استخوان در ۶ ماه بعد از کاشت پیوند در مقایسه با داربست به تنهایی مرجان Acropora از خود فعالیت نشان دادند. جالب آنکه استخوان زایی توسطMSCها در این سازه‌ها حتی در هستهٔ ایمپلانت‌ها نیز روی داد و بازجذب داربست تقریباً طّی ۶ ماه کامل گردید و از این رو داربست مرجانی به نظر می‌رسد که داربستی جذاب در مهندسی بافت باشد؛ زیرا چسبندگی و تکثیرMSCها را مورد حمایت قرار می‌دهد (۵۵).

نکتهٔ جالب آن است که در سامانه‌های کشت پیوند مرجانی (coral graft)، تمایز استئوژنیک سلول‌های MSC خرگوش در مقایسه با پیوند استخوان Bone graft، نسبتاً برتر بود و این نشان می‌دهد که پیوند مرجانی، در کاربردهای مهندسی بافت در زمانی که از سلول‌های MSC استفاده می‌شود، ماده‌ای مناسب است (۵۶). در مطالعات بر روی داربست‌های مرجانی و سلول‌های MSC، اخیراً پژوهشگران موفق شدند سلول‌های MSC خرگوش را به صورت پیوسته رشد دهند تا یک ورقه سلولی با پتانسیل استئوژنیک به دست آید و سپس ذرات مرجان را نیز به درون این ورقه‌ها یکپارچه نموده و سپس یک سازهٔ لوله‌ای را ساختند. مطالعات آزمایشگاهی در شرایط in vitro نشانگر آن بود که این سازهٔ مهندسی شدهٔ لوله‌ای، تراکم رادیولوژیک، قدرت فشردگی و نشست ماتریکس خارج سلولی بهتری را به نسبت سازهٔ کنترل (یک ورقه از سلول) دارا است و در شرایط in vivo نیز ساخت استخوان جدید را از خود نشان داد؛ به صورتی که در ۸ هفته از پیوند به صورت اکتوپیک، این سازهٔ مهندسی، تراکم رادیولوژیکی مشابه با استخوان طبیعی از خود ظهور داد (۵۷). همانطور که اشاره شد افزون بر سلول‌های بنیادی، از دو دههٔ پیش، از فاکتورهای رشد در داربست‌های هیدروکسی آپاتیتی در مطالعات گوناگون استفاده شده است که در جدیدترین این مطالعات که بر پایهٔ اطلاعات رادیولوژیک، بررسی‌های بافت‌شناسی، میکروسکوپ الکترونی و نشانه‌گذاری فلوروکروم بوده است، نشان داده شد که داربست‌های هیدروکسی آپاتیتی، به خوبی، فاکتورهای رشدی همچون IGF-1 و BMP-2 را به خوبی از خود رها ساخته و در شرایط in vivo در مدل خرگوش‌های آزمایشگاهی نیز در رشد به درون (in-growth) بافت

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

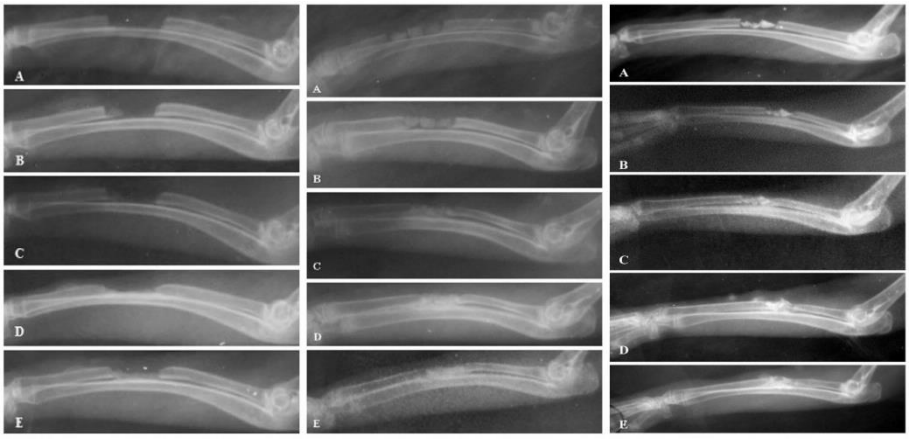
استخوانی، شروع بهبودی، ترمیم استخوانی و جوش خوردگی میان ایمپلانت و استخوان طبیعی در گروهی که از هیدروکسی آپاتیت توام با فاکتور رشد IGF-1 استفاده شده بود، نقش ایفا می‌کنند. این گروه از پژوهشگران، ساخت متوسط استخوان را در داربست هیدروکسی آپاتیتی به تنهایی و ساخت بافت استخوانی به صورت عالی را در گروه‌های هیدروکسی آپاتیت توام با IGF-1 یاBMP-2 ، مشاهده کردند (۵۸).

مطالعات بر روی مرجان‌های خلیج‌فارس در مهندسی بافت

با گرما دادن به مرجان خلیج‌فارس تا ۹۰۰ درجه سانتی‌گراد، مواد ارگانیک آن را حذف نمودند. مرجان مورد استفاده، دارای دو فاز آراگونیت و کلسیت (دی مورفیسم) بود. در درجه حرارت ۹۰۰ درجه سانتی‌گراد، تمام فازهای کربناتی مرجان‌ها متلاشی شدند. مرجان (pre-heated) به ذرات نانویی هیدروکسی آپاتیت با تبادل شیمیایی با فسفات آمونیم تحت شرایط هیدروترمال تبدیل یافت. هیدروکسی آپاتیت به دست آمده در شکل پودر نانویی بوده و فاقد ناخالصی بود (۵۹). مطالعات رادیولوژیک، بافت شناسی، ماکروسکوپیک و ارزیابی بیومکانیک بر روی جایگزین پیوند استخوان مدل‌های خرگوش آزمایشگاهی در ناحیه دیافیز استخوان رادیوس این حیوانات که بر روی آنها نقایص با اندازهٔ بحرانی ایجاد شده بود، انجام گردید. جایگزین پیوند استخوان شامل مرجان خلیج‌فارس همراه با پلاسمای غنی از پلاکت انسانی (hPRP) و یا مرجان به تنهایی بود. مطالعه نشان داد که پیوند مرجان همراه با hPRP می‌تواند بازآفرینش استخوانی را در نقایص استخوانی با اندازهٔ بحرانی را با ظرفیت بالایی به سرانجام برساند و از این رو ترکیب مرجان همراه با hPRP به عنوان یک جایگزین جذاب برای بازساخت نقایص دیافیزیال استخوان‌های بلند در مدل‌های جانوری معرفی گردید (۶۰).

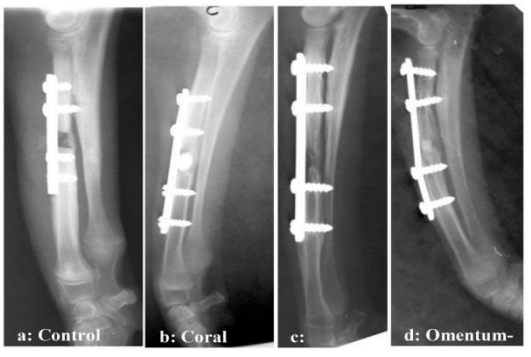
همین گروه از پژوهشگران، اسکلت بیرونی مرجان (Porites sp.) جزیره کیش را به شکل قطعات سیلندری ۲ میلی‌متری در قطر و ۳ میلی‌متری در طول و شکل‌دهی این قطعات برای پرکردن نقایص با اندازهٔ بحرانی خرگوش‌های آزمایشگاهی در ناحیهٔ دیافیز استخوان رادیوس، به کار بردند و آن را با گروه هیدروکسی آپاتیت و گروه شاهد (نقص استخوانی رها شده به صورت خالی) مقایسه نمودند. بررسی رادیولوژیک در روز اول، سپس ۲، ۴، ۶، ۸ هفته بعد از عمل برای ارزیابی ساخت استخوان، جوش خوردگی و remodeling نقص استخوانی انجام شد. سپس در ۵۶ روز پس از عمل نیز استخوان رادیوس برداشته شد و از دیدگاه بافت‌شناسی مورد بررسی قرار گرفت. آزمون بیومکانیک نیز بر روی اندام جلویی نرمال و عمل شده نیمی از حیوانات هر گروه انجام گردید. بر اساس این مطالعات، تفاوت چشمگیری میان هیدروکسی آپاتیت و مرجان خلیج‌فارس به دست نیامد ولی هر دو گروه در ۸ هفته بعد از عمل در مقایسه با گروه شاهد، کارایی بهتری داشتند (۶۱). پیش از این نیز نشان داده شده بود که مرجان طبیعی (به صورت کربنات کلسیم) از بسیاری از جهات همانند هیدروکسی آپاتیت است. این ماده زیست‌پذیر بوده و دارای ویژگی رسانش استخوانی است ولی مشابه هیدروکسی آپاتیت، خصوصیت القاء استخوانی ندارد ولی تفاوت عمده میان این دو در ساختار شیمیایی آنها است که هیدروکسی آپاتیت، فسفات کلسیم است در حالی که مرجان، کربنات کلسیم می‌باشد (۶۱).

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

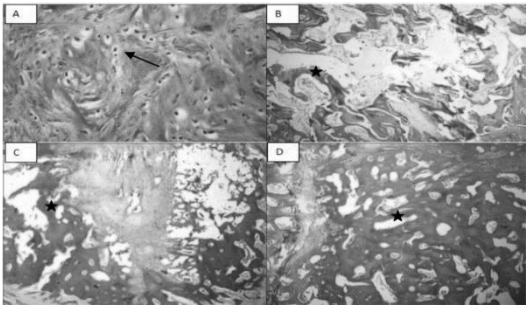


شکل ۱۳) کارآمدی هیدروکسی آپاتیت در مقایسه با مرجان خلیج فارس در مدل آزمایشگاهی جانوری در بازساخت نقص استخوان‌های دراز. رادیوگرافی اندام جلویی در گروه کنترل (سمت چپ)، گروه هیدورکسی آپاتیت (میانی) و گروه مرجان(سمت راست) در روز اول (a)، ۱۴ (b)، ۲۸ (c)، ۴۲ (d) و ۵۶ (e) پس از عمل. (۶۱)

پژوهشگران ایرانی برای نخستین بار از کاربرد هم زمان اومنتوم (omentum) با کربنات کلسیم جهت ارتقاء بهبود زخم استفاده کردند. منبع کربنات کلسیم همان مرجان (Porites sp.) خلیج‌فارس از جزیره کیش بود که قطعات سیلندری در ابعاد ۴ میلی‌متر در قطر و ۱۰ میلی‌متر در طول آن جهت پر کردن نقایص ایجاد شده در مدل‌های جانوران آزمایشگاهی (سگ‌ها) مورد استفاده قرار گرفت (۷). اومنتوم یک جزء مهم جهت تأمین عروق برای ایمپلانت است و وجود عروق خونی فراوان، آن را منبع خوبی برای مواد مغذی، اکسیژن، فاکتورهای رشد و رگ‌زا و خلق ریز محیط مناسب برای القاء بافتی، تبدیل نموده است. جریان عروق مناسب اومنتوم، موجب افزایش غلظت اکسیژن و در نتیجه تولید سلول‌های پیش‌ساز استخوانی از سلول‌های مزانشیمی اطراف عروقی می‌شود. پژوهشگران پی بردند که در مقایسه با گروه شاهد، شاخص‌های بهبودی استخوان در گروه مرجان، اومنتوم و اومنتوم توأم با مرجان، در ارزیابی‌های رادیولوژیک و بافت‌شناسی در ۶۰ روز پس از عمل، چشمگیر می‌باشند (۷).



شکل ۱۴) کاربرد همزمان اومنتوم با مرجان خلیج فارس در بهبودی نقص استخوان در سگ (ارزیابی رادیولوژیک در ۶۰ روز پس از عمل). در گروه کنترل (a)، گروه ترمیم با مرجان (b)، گروه ترمیم با اومنتوم (c)، گروه اومنتوم همراه با مرجان. (۷)



شکل ۱۵) در ۶۰ روز پس از عمل، در بررسی بافت شناسی، استخوان بازآفرینش شده با ساختار تیپیک ساخت استخوان ترابکولار در نقص در بخش تجربی گروه اومنتوم (B)، گروه اومنتوم همراه با مرجان (C) و گروه مرجان (D) مشاهده شد (رنگ‌آمیزی H&E، ۱۰X). برعکس، فعالیت استخوان سازی ضعیف همراه با کمترین ساخت استخوان و بافت پیوندی با فیبروز بالا و غضروفی فیبری(→) در نقص گروه کنترلی (A) را می‌توان رؤیت نمود (رنگ‌آمیزی H&E، ۴۰X). (۷)

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

کشت و پرورش مرجان و مهندسی بافت

مرجان‌های سخت از ذخیره‌های طبیعی می‌باشند که حیات آنها با مخاطره روبرو شده است. از این رو، در پیوست دوم (حساس به بهره‌برداری ولی نه هنوز در خطر انقراض) پیمان نامهٔ گونه‌های در معرض خطر کنوانسیون تجارت جهانی، قرار گرفته‌اند؛ هر چند که در مقایسه با صدمات حاصله از آلودگی‌ها، طوفان‌ها و شیوه‌های مخرب ماهیگیری، برداشت تجاری از مرجان‌ها، احتمالاً اثر کمی دارد. امّا با این وجود، کنترل و مدیریت آبسنگ‌های مرجانی مانند آنچه که در استرالیا انجام گردید، موجب شده است که چشم امید به سوی کشت و پرورش مرجان‌ها در آکواریوم، باز شود. برای بعضی از مرجان‌های شاخه‌دار، قطعات کوچک را در ابعاد مناسب تجاری می‌توان از آکواریوم‌های پرورشی که در آنها رشد کرده‌اند، برداشت نمود و به فروش رساند. در همین زمان نیز باید امید داشته باشیم که ذخایر وحشی این موجودات ارزشمند، به جایگاه نخستین خود بازگردند. امّا آنچه هم اکنون هویدا است (با توجه به رشد متوسط یک سانتی‌متری در سال برای گونه‌های مرجانی) می‌بایست جایگزین‌های دیگر را برای آنها در طبیعت، برای مهندسی بافت، جستجو نمود تا بتوان نیاز رو به رشد بازار جهانی را به این زیستمندان با ارزش برآورده نمود. برای مثال، شرکت تجارتی که هیدروکسی آپاتیت مرجانی (Pro-Osteon TM) می‌سازد به ۲ تا ۴ تن مرجان در سال از اقیانوس‌های آرام و هند نیاز دارد (۱۳).

امروزه محصولات طبیعی دریایی را "طلای آبی" نام نهاده‌اند زیرا بی‌شک دریاها داروخانه های آینده هستند و در این گذر، فناوری کشت و پرورش (مانند مرجان‌ها) در پویایی و ایجاد پایداری این منابع نقش حیاتی را ایفا می‌نماید (۶۲). مطالعات اخیر بر روی اسکلت پنج گونه مرجان پرورشی از دو خانوادهٔ (Pocilloporidae و Acroporidae) نشانگر آن است که نمونه‌های این گونه‌ها، سلول‌پذیر (غیرتوکسیک و با ویژگی‌های ماتریکس سطحی مناسب برای سلول‌ها) و زیست‌پذیر بوده و می‌توان آنها را برای ماتریکس‌های سه بعدی جهت مهندسی بافت استخوان به کار برد (۶۳).

نگاه به آینده

شاید حد ایده‌آل در مهندسی بافت مرجان‌های سخت آن باشد که به روزی برسیم که بتوان سلول‌های زاینده (Progenitor) همراه با شبکهٔ کامل ملکول‌های زیستی مؤثر در زیست، ایمن‌پذیری، رشد، تمایز و دیگر فعالیت‌های متابولیکی را که از نقشه‌های پروتئومیک و متابولومیک شبکه‌های بازآفرینشی فراهم آمده‌اند را در کنار اجزاء داربست‌های مرجانی به گونه‌ای آراست که امکان ایجاد شبکهٔ رگ‌زایی و ساخت بافت‌های سه بعدی با تمام نیازهای گردشی و تأمین مواد مغذی و متابولیتی آنها در بیرون امکان‌پذیر شده تا این سازه‌های نیمه صناعی را در کوتاه‌ترین زمان بر اساس نیازهای بافتی مورد نیاز با چاپگرهای سه بعدی، هماهنگ با فرد گیرندهٔ پیوند، با رعایت تمام موارد پزشکی فردگرایانه (Personalized Medicine)، آفرینش نمود تا جایگزین مناسبی برای بافت‌های از دست رفته و یا صدمه دیده در تروماها و یا دژنره در گذار پیری شوند. به نظر می‌رسد سامانه‌های کشت عضو (Organ Culture Systems) می‌توانند در آشکار سازی مکانیسم‌های پنهان در ساخت الگوهای بیولوژی رشد و نموی (Developmental Biology) برای راه‌یابی به این چشم‌انداز بسیار کارآمد باشند. برای مثال، می‌توان سامانه‌های کشت استخوان را با ادوات میکروفلوئیدیک جهت ایجاد شبکه‌های مویرگی نفوذپذیر خود

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

سازماندهی شده، با هدف مطالعات پایه در سطح مکانیسم‌های رشد و نمو و تمایز بافت‌های استخوانی، به کار برد (۶۴).

در افق آینده و ورود انسان به دوران همزیستی انسان و ماشین، شاید لازم باشد که ادوات پیوندی برآمده از مهندسی بافت بتوانند با بافت‌های غیرتکامل یابنده صناعی و ماشینی در تعامل قرار گیرند و از این رو می‌بایست سطح تماس (interface) با پروتزهای الکترومکانیکی و نیز ممزوج شدن سلول‌های زنده با ماشین‌های حمایت کنندهٔ زندگی (Life-Support Machine) مورد باز تعریف قرار گیرند و بدین‌سان می‌بایست منتظر رشد و نمو بیولوژی صناعی در دههٔ آینده بود. هرچند که هنوز تا نیل به این اهداف ممکن است راه زیادی را داشته باشیم تا بتوانیم بافت‌های صناعی را خلق کنیم ولی فراموش نکنیم که حداقل چارچوب کارهای آینده را هم اکنون در دست داریم (۶۵). پیش از رسیدن به این افق، پژوهشگران عزیز کشورمان می‌بایست با استفاده از داربست‌های مرجانی در ترکیب با عوامل رشد کنترل شده و فناوری سلول‌های بنیادی به منظور توسعه جایگزین‌های پیوندی زیست‌پذیر، تجزیه‌پذیر که نه تنها دارای توان رسانش استخوانی بلکه پتانسیل القاء استخوانی هستند، در تکامل مهندسی بافت دریایی تلاش نمایند.

ما مالک خلیج‌فارس به عنوان یک نعمت الهی هستیم و این دریا مملو از جانوران بی‌مهره‌ی کلسیفه کننده (Calcifying) هستند که دارای ماتریکس‌های ارگانیک اسکلتی می‌باشند که می‌توان از آنها به عنوان منبع پتانسیلی برای یافت پروتئین القاء کنندهٔ رشد که تا کنون مورد پژوهش قرار نگرفته‌اند، استفاده برد و گستره‌های نوینی را فراروی پژوهشگران عرصه‌های مهندسی بافت و پزشکی بازآفرینشی گشود. در دسترس بودن شواهد کافی برای وجود آنالوگ‌های پروتئین ماتریکس استخوانی در بی‌مهرگان دریایی همراه با شیوه‌های جدید برای کشت و پرورش نوآورانه آنها در مقیاس‌های پژوهشی و حتی تجاری جهت به دست آوردن یک منبع پایدار پروتئین‌های دریایی با توان کاربردهای پزشکی، این افق را بسیار روشن می‌نماید (۶۶).

References:

1.Tissue engineering and regenerative medicine. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB). 2013. (Accessed Jul 4, 2016, at https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/tissue-engineering-and-regenerative-medicine)

2.Jabbarzadeh E, Blanchette J, Shazly T, et al. Vascularization of biomaterials for bone tissue engineering: current approaches and major challenges. Current Angiogenesis. 2012; 1(3): 180-91.

3.Salgado AJ, Coutinho OP, Reis RL. Bone tissue engineering: state of the art and future trends. Macromol Biosci 2004; 4(8): 743-65.

4.Castells-Sala C, Alemany-Ribes M, Fernández-Muiños T, et al. Current applications of tissue engineering in biomedicine. J Biochips & Tissue Chips 2013; S2: 1-14.

5.Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, et al. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. Materials 2015; 8(9): 5744-94.

6.Holy CE, Shoichet MS, Davies JE. Engineering three-dimensional bone tissue in vitro using biodegradable scaffolds: investigating initial cell-seeding density and culture period. J Biomed Mater Res 2000; 51(3): 376-82.

7.Karimi I, Bigham-Sadegh A, Oryan A, et al. Concurrent use of greater omentum with persian gulf coral on bone healing in dog: a radiological and histopathological study. IJVS 2013; 8(2): 35-42.

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

8.Nabipour I. Megatrends in medicine. Bushehr: Bushehr University of Medical Sciences Press, 2014, 88. (Persian)
9.Hou R, Chen F, Yang Y, et al. Comparative study between coral-mesenchymal stem cells-rhBMP-2 composite and auto-bone-graft in rabbit critical-sized cranial defect model. J Biomed Mater Res A 2007; 80(1): 85-93.
10.Nandi SK, Roy S, Mukherjee P, et al. Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: a review. Indian J Med Res 2010; 132: 15-30.
11.Chiroff RT, White EW, Weber KN, et al. Tissue ingrowth of Replamineform implants. J Biomed Mater Res 1975; 9(4): 29-45.
12.Saha A, Yadav R, Rajendran N. Biomaterials from sponges, ascidians and other marine organisms. Int J Pharm Sci Rev 2014; 27(2): 100-9.
13.Clarke SA, Walsh P, Maggs CA, et al. Designs from the deep: marine organisms for bone tissue engineering. Biotechnol Adv 2011; 29(6): 610-7.
14.Silva TH, Alves A, Ferreira BM, et al. Materials of marine origin: a review on polymers and ceramics of biomedical interest. Int Materials Rev 2012; 57(5): 276-306.
15.Damien E, Revell PA. Coralline hydroxyapatite bone graft substitute: a review of experimental studies and biomedical applications. J Appl Biomater Biomech 2004; 2(2): 65-73.
16.Roy DM, Linnehan SK. Hydroxyapatite formed from coral skeletal carbonate by hydrothermal exchange. Nature 1974; 247(5438): 220-2.
17.Sivakumar M, Kumar TS, Shantha KL, et al. Development of hydroxyapatite derived from Indian coral. Biomaterials 1996; 17(17): 1709-14.
18.Demers C, Hamdy CR, Corsi K, et al. Natural coral exoskeleton as a bone graft substitute: a review. Biomed Mater Eng 2002; 12(1): 15-35.
19.Guillemin G, Patat JL, Fournie J, et al. The use of coral as a bone graft substitute. J Biomed Mater Res 1987; 21(5): 557-67.
20.Roux FX, Brasnu D, Loty B, et al. Madreporic coral: a new bone graft substitute for cranial surgery. J Neurosurg 1988; 69(4): 510-3.
21.Pouliquen JC, Noat M, Verneret C, et al. Coral substituted for bone grafting in posterior vertebral arthrodesis in children. Initial results. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1989; 75(6): 360-9.
22.Papacharalambous SK, Anastasoff KI. Natural coral skeleton used as onlay graft for contour augmentation of the face. A preliminary report. Int J Oral Maxillofac Surg 1993; 22(5): 260-4.
23.Kumar VM, Govind GK, Siva B, et al. Corals as Bone Substitutes. J Int Oral Health 2016; 8(1): 96-102.
24.Jeyabaskaran R, Lyla PS, Khan SA. Coral: "The excellent bone graft material". Seafood Export J 1996; 27(5): 27-8.
25.Knackstedt MA, Arns CH, Senden TJ, et al. Structure and properties of clinical coralline implants measured via 3D imaging and analysis. Biomaterials 2006; 27(13): 2776-86.
26.Chou J, Hao J, Ben-Nissan B, et al. Coral exoskeletons as a precursor material for the development of a calcium phosphate drug delivery system for bone tissue engineering. Biol Pharm Bull 2013; 36(11): 1662-5.
27.Fillingham Y, Jacobs J. Bone grafts and their substitutes. Bone Joint J 2016; 98-B(1 Suppl A): 6-9.
28.Holmes RE. Bone regeneration within a coralline hydroxyapatite implant. Plast Reconstr Surg 1979; 63(5): 626-33.
29.Holmes R, Mooney V, Bucholz R, et al. A coralline hydroxyapatite bone graft substitute. Preliminary report. Clin Orthop Relat Res 1984; (188): 252-62.
30.Sartoris DJ, Gershuni DH, Akeson WH, et al. Coralline hydroxyapatite bone graft substitutes: preliminary report of radiographic evaluation. Radiology 1986; 159(1): 133-7.
31.Sartoris DJ, Holmes RE, Bucholz RW, et al. Coralline hydroxyapatite bone-graft substitutes in a canine diaphyseal defect model. Radiographic-histometric correlation. Invest Radiol 1987; 22(7): 590-6.
32.Mora F, Ouhayoun JP. Clinical evaluation of natural coral and porous hydroxyapatite implants in periodontal bone lesions: results of

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

a 1-year follow-up. J Clin Periodontol 1995; 22(11): 877-84.
33.Preidler KW, Lemperle SM, Holmes RE, et al. Coralline hydroxyapatite bone graft substitutes. Evaluation of bone density with dual energy x-ray absorptiometry. Invest Radiol 1996; 31(11): 716-23.
34.Elsinger EC, Leal L. Coralline hydroxyapatite bone graft substitutes. J Foot Ankle Surg 1996; 35(5): 396-9.
35.Rahimi F, Maurer BT, Enzweiler MG. Coralline hydroxyapatite: a bone graft alternative in foot and ankle surgery. J Foot Ankle Surg 1997; 36(3): 192-203.
36.Coughlin MJ, Grimes JS, Kennedy MP. Coralline hydroxyapatite bone graft substitute in hindfoot surgery. Foot Ankle Int 2006; 27(1): 19-22.
37.Thalgott JS, Klezl Z, Timlin M, et al. Anterior lumbar interbody fusion with processed sea coral (coralline hydroxyapatite) as part of a circumferential fusion. Spine (Phila Pa 1976) 2002; 27(24): E518-25.
38.Korovessis P, Repanti M, Koureas G. Does coralline hydroxyapatite conduct fusion in instrumented posterior spine fusion. Stud Health Technol Inform 2002; 91: 109-13.
39.Mendelson BC, Jacobson SR, Lavoipierre AM, et al. The fate of porous hydroxyapatite granules used in facial skeletal augmentation. Aesthetic Plast Surg 2010; 34(4): 455-61.
40.Fu K, Xu Q, Czernuszka J, et al. Characterization of a biodegradable coralline hydroxyapatite/calcium carbonate composite and its clinical implementation. Biomed Mater 2013; 8(6): 065007.
41.Michel J, Penna M, Kochen J, et al. Recent advances in hydroxyapatite scaffolds containing mesenchymal stem cells. Stem Cells Int 2015; 2015: 305217.
42.Zhang S, Mao T, Wang H. An experimental study on the bone repairing ability of recombinant human bone morphogenetic protein-2-coral composited artificial bone. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 1998; 33(1): 13-4.
43.Arnaud E, De Pollak C, Meunier A, et al. Osteogenesis with coral is increased by BMP and BMC in a rat cranioplasty. Biomaterials 1999; 20(20): 1909-18.
44.Chen F, Chen S, Tao K, et al. Marrow-derived osteoblasts seeded into porous natural coral to prefabricate a vascularised bone graft in the shape of a human mandibular ramus: experimental study in rabbits. Br J Oral Maxillofac Surg 2004; 42(6): 532-7.
45.Ma Q, Mao T, Liu B, et al. Vascular osteomuscular autograft prefabrication using coral, type I collagen and recombinant human bone morphogenetic protein-2. Br J Oral Maxillofac Surg 2000; 38(5): 561-4.
46.Al-Salihi KA. Tissue-engineered bone via seeding bone marrow stem cell derived osteoblasts into coral: a rat model. Med J Malaysia 2004; 59 Suppl B: 200-1.
47.Liu G, Zhang Y, Liu B, et al. Bone regeneration in a canine cranial model using allogeneic adipose derived stem cells and coral scaffold. Biomaterials 2013; 34(11): 2655-64.
48.Geiger F, Lorenz H, Xu W, et al. VEGF producing bone marrow stromal cells (BMSC) enhance vascularization and resorption of a natural coral bone substitute. Bone 2007; 41(4): 516-22.
49.AL-Salihi KA. In vitro evaluation of Malaysian natural coral porites bone graft substitutes (CORAGRAF) for bone tissue engineering: A preliminary study. Braz J Oral Sci 2009; 8(4): 210-16.
50.Tran CT, Gargiulo C, Thao HD, et al. Culture and differentiation of osteoblasts on coral scaffold from human bone marrow mesenchymal stem cells. Cell Tissue Bank 2011; 12(4): 247-61.
51.Tripathi A, Murthy PSN, Keshri G, et al. Tissue Engineered Osteogenesis in Bone Defects by Homologous Osteoblasts Loaded on Sterile Bioresorbable Coral Scaffold in Rabbits. Surg Sci 2011; 2(7): 369-75.
52.Cai L, Wang Q, Gu C, et al. Vascular and micro-environmental influences on MSC-coral

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

hydroxyapatite construct-based bone tissue engineering. Biomaterials 2011; 32(33): 8497-505.
53.Shafiei-Sarvestani Z, Oryan A, Bigham AS, et al. The effect of hydroxyapatite-hPRP, and coral-hPRP on bone healing in rabbits: radiological, biomechanical, macroscopic and histopathologic evaluation. Int J Surg 2012; 10(2): 96-101.
54.Liu G, Zhang Y, Liu B, et al. Bone regeneration in a canine cranial model using allogeneic adipose derived stem cells and coral scaffold. Biomaterials 2013; 34(11): 2655-64.
55.Manassero M, Viateau V, Deschepper M, et al. Bone regeneration in sheep using acropora coral, a natural resorbable scaffold, and autologous mesenchymal stem cells. Tissue Eng Part A 2013; 19(13-14): 1554-63.
56.Puvaneswary S, Balaji Raghavendran HR, Ibrahim NS, et al. A Comparative Study on Morphochemical Properties and Osteogenic Cell Differentiation within Bone Graft and Coral Graft Culture Systems. Int J Med Sci 2013; 10(12): 1608-14.
57.Geng W, Ma D, Yan X, et al. Engineering tubular bone using mesenchymal stem cell sheets and coral particles. Biochem Biophys Res Commun 2013; 433(4):595-601.
58.Nandi SK, Kundu B, Mukherjee J, et al. Converted marine coral hydroxyapatite implants with growth factors: in vivo bone regeneration. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2015; 49: 816-23.
59.Zamani S, Mobasherpour I, Salahi E. Synthesis of nano calcium hydroxyapatite from Persian Gulf coral. Proceedings of the 4th international conference on Nanostructures (ICNS4): 2012 March 12-14, Kish Island, Iran. Tehran: Sharif University of Technology 2012; 775-7.
60.Parizi AM, Oryan A, Shafiei-Sarvestani Z, et al. Human platelet rich plasma plus Persian Gulf coral effects on experimental bone healing in rabbit model: radiological, histological, macroscopical and biomechanical evaluation. J Mater Sci Mater Med 2012; 23(2): 473-83.
61.Parizi AM, Oryan A, Shafiei-Sarvestani Z, et al. Effectiveness of synthetic hydroxyapatite versus Persian Gulf coral in an animal model of long bone defect reconstruction. J Orthop Traumatol 2013; 14(4): 259-68.
62.Leal MC, Calado R, Sheridan C, et al. Coral aquaculture to support drug discovery. Trends Biotechnol 2013; 31(10): 555-61.
63.Sergeeva NS, Britaev TA, Sviridova IK, et al. Scleractinium coral aquaculture skeleton: a possible 3D scaffold for cell cultures and bone tissue engineering. Bull Exp Biol Med 2014; 156(4): 504-8.
64.Miura T, Yokokawa R. Tissue culture on a chip: Developmental biology applications of self-organized capillary networks in microfluidic devices. Dev Growth Differ. 2016; 58(6): 505-15.
65.Davies JA, Cachat E. Synthetic biology meets tissue engineering. Biochem Soc Trans 2016; 44(3): 696-701.
66.Green DW, Padula MP, Santos J, et al. A therapeutic potential for marine skeletal proteins in bone regeneration. Mar Drugs 2013; 11(4): 1203-20.

Iran South Med J 2017; 20(2): 217-244

[DOI: 10.29252/ismj.20.2.217]

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:42 +0430 on Sunday July 1st 2018

Review Article

The Application of Corals in Bone Tissue Engineering

I. Nabipour [1*]

[1] *The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

(Received 1 Jan, 2017 Accepted 22 Jan, 2017)

Abstract

Natural coral exoskeleton and coralline hydroxyapatite have been used as bone replacement graft for repairing of bone defects in animal models and humans since two decades ago. These bone replacement grafts have an osteoconductive, biodegradable and biocompatible features. Currently, three lines of researches in bone tissue engineering are conducting on corals. Corals have been used for construction of bony composites, stem cells attachments, and the growth factors-scaffold-based approaches. This review have paid to the wide range of coral use in clinical experiments as a bone graft substitute and cell-scaffold-based approaches in bone tissue engineering.

Key words: Coral, Tissue engineering, Growth factors, Scaffold, Stem cells

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: Nabipour I. The Application of Corals in Bone Tissue Engineering. Iran South Med J 2017; 20(2): 217-244

Copyright © 2017 Nabipour. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[*] *Address for correspondence*: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. Email: inabipour@gmail.com

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir