دور الخلايا الجذعية الميزنشيمية لنقي العظم في شفاء عيوب العظم القحفي الفكي الوجهي

أحمد النشار*

ماجستير في الجراحة الفموية و الفكية الوجهية ، مركز البحث العلمي في جامعة الأندلس للعلوم الطبية ، سوريا

الملخص:

الغاية: الهف من هذا المقال هو مراجعة الأبحاث السابقة التي تبين دور الخلايا الجذعية الميزانشيمية لنقي العظام BMSCs في شفاء عيوب العظام القحفية الفكية الوجهية.

التصميم: تم البحث في قاعدة البيانات PubMed في آذار 2016 باستخدام الكلمات المفتاحية ذات الصلة بالبحث. تم أخذ المقالات التي تتحدث عن قدرة BMSCs في تجديد العظام عند نماذج من الحيوانات و البشر. تم مراجعة المقالات المأخوذة بشكل كامل من حيث نموذج التجربة المتبع في الوسط الحي ، نوع العيب ، حامل الخلية ، طريقة التقييم و النتائج.

النتيجة: تم شمل 24 مقالة في هذه الدراسة ، 6 منها أجريت على الفئران ، 6 على الأرانب ، 6 على الكلاب ، 2 على الخنازير ، و 4 على البشر.

الخاتمة: وفقا لهذه الدراسة فإن معظم الدراسات أشارت إلى كفاءة BMSCs فيتجديد العظام في الوسط الحي.

المقدمة:

الخلايا الجذعية هي خلايا غير ناضجة غير متخصصة تمتلك القدرة على التمايز لأي نوع من الخلايا. (Slack,2008). هناك مصدرين أساسيين للخلايا الجذعية: الخلايا الجذعية البالغة و الجنينية (Takahashi and Yamanaka,2006 ; Takahashi et al,2007). يمكن أن تتواجد الخلايا الجذعية البالغة في العديد من النسج و الأعضاء مثل نقي العظام ، السمحاق ، الدماغ ، لب الأسنان ، العضلات ، الدهون ، و الجلد (Zuc et al,2001 ; McKay,1997 ; Gage,2000 ; Toma et al,2001 ; Ding et al,2011 ;

Baddoo et al,2003 ; Tamaoki et al,2010)

يعتبر نقي العظم BM من أهم مصادر الخلايا الجذعية الميزانشيمية MSCs (Ploemacher et al,1984). من 30 سنة قام friedenstien et al بعزل MSCs من نقي العظام و أطلقوا عليها خلايا أنسجة النخاع و بينوا قدرتها على تشكيل العظام و الغضاريف عند زراعتها.

تتراوح طرق عزل BMSCs من MC من الطرد المركزي متدرج الكثافة إلى طرق تصفيح مباشرة بسيطة (Caterson et al,2002 ; Hung et al,2002)

تم دراسة BMSCs بشكل مكثف للتمييز بين المكونة للعظام، المكونة للغضاريف، المكونة للشحوم، النسل العضلية أو العصبية غير الميزنشيمية. (Pittenger et al,1999 ; Dezawa et al,2005 ; al,2005)

أدت كل من عمليات الزرع ذاتي التوليد و الخيفي و مواد التلاؤم الأخرى التي استعملت لإعادة بناء العيوب القحفية الوجهية إلى نتائج سريرية محسنة. و لكن هذه الوسائل لها حدود فطرية مثل مصادر التوليد الذاتي غير الكافية، انتشار المرض إلى الموقع المانح، انتقال المرض، نتائج غير متوقعة لتشكيل العظم و الالتهاب بسبب الجسم الأجنبي. (Jackson et al,1986 ; Oklund et al,1986 ; Sawin et al,1998 ; Warren et al,2003)

يقدم تجديد النسج القائم على الخلايا الجذعية كوسيلة لتخطي هذه الحدود خطوة واعدة لتأمين استراتيجية علاجية متقدمة و موثوقة لإصلاح النسج القحفية الوجهية.(Miura et al,2006).

يستخدم نقي العظام باعتباره مصدر خلايا جذعية ميزنشيمية بشكل شائع في التطبيقات العلاجية للتجديد المعتمد على الخلايا للعظام القحفية الوجهية. (FilhoCerruti et al,2007 ; Gao et al,2001 ; Krebsbach et al, 1997 ; Lee et al,2010).

الهدف من هذا العمل مراجعة الدراسات المتعلقة بدور الخلايا الجذعية الميزنشيمية لنقي العظام في في شفاء عيوب العظام القحفية الفكية الوجهية.

الطرق و المواد المستخدمة:

غاية المقال المرجعي:

الهدف من هذا العمل مراجعة الدراسات المتعلقة بدور الخلايا الجذعية الميزنشيمية لنقي العظام في في شفاء عيوب العظام القحفية الفكية الوجهية. بالإضافة إلى مراجعة الطرق المستخدمة لهذه الغاية.

آلية البحث:

تمت عملية بحث الكتروني في قاعدة بيانات PubMed عن كافة المقالات المنشورة باللغة الانكليزية حتى تاريخ آذار 2016

باستخدام الكلمات المفتاحية التالية معا أو بشكل مستقل: الخلايا الجذعية الميزانشيمية لنقي العظم، تجديد العظام، عيوب العظام القحفية الفكية الوجهية، إعادة بناء العظم القحفي الفكي الوحهي و الهندسة النسيجية. بالإضافى تم تقييم مراجع المقالات المأخوذة كمصدر للدراسة.

اختيار الدراسة:

تم تضمين في هذا المقال المرجعي كل الدراسات التي بحثت في دور الخلايا الجذعية الميزانشيمية لنقي العظم في شفاء العظم القحفي الفكي الجبهي. تم أخذ العناوين و الملخصات و تقييمها بحسب درجة تعلقها بالموضوع المراد دراسته. تم إزالة المقالات المتشابهة و أخذ النصوص الكاملة للدراسات ذات الصلة لاستخراج البيانات المرغوبة.

استخراج البيانات:

تم أخذ المعلومات المتعلقة بنماذج الحيوانات، المواقع المقيمة، حامل الخلية، طريقة التقييم، مدة الدراسة، و نتائج كل دراسة من هذه المقالات.

النتائج:

البحث المبدأي أعطى 11897 مقالة، و بعد النظر في العناوين، الملخصات، و النصوص الكاملة تم اختيار 24 مقالة كأساس لهذا المقال المرجعي.

الفئران:

تم الأخذ للدراسة 6 مقالات اعتمدت الفئران كحيوانات تجارب. (Akita et al,2004 ; Kim et al,2007 ; Castano-Izquierdo et al,2007 ; Khojasteh et al,2008 ; Agacayak et al,2012; Allais et al,2015).

اثنتان من هذه الدراسات استخدمت الخلايا الجذعية الميزانشيمية لنقي العظام عند البشر hMSCs (Akita et al,2004; Kim et al,2007).

في كل هذه الدراسات استخدمت أمراض العظم القحفي لتقييم دور BMSCs في علاج العظام (Table 1). استخدم Akita et al 2004 جهاز مقياس امتصاصية أشعة سينية مزدوج الطاقة لفحص الكثافة المعدنية للعظم BMD. تم المقارنة بين الفئران المعالجة ب hMSCs بالإضافة إلى BMP-2 و عامل نمو الخلايا الليفية و الفئران المعالجة بMSCs وحدها باستخدام حامل Gelfoam. بعد 4 أسابيع من الجراحة كانت نتائج BMD أعلى بشكل ملاحظ عند المجموعة الأولى في حين لم يلاحظ أي فرق بعد 8 أسابيع. لاحظ Kim et al,2007 نتائج إيجابية عند المعالجة بMSCs و BMP-2 المحمولة على حمض الهيالورونيك HA. تم ملاحظة تجديد 84% بعد 4 أسابيع من العملية. و لم يلاحظ استجابات التهابية للأعضاء المروعة من MSCs.

الجدول 1: الدراسات على القنران

المؤلفون	المرض	BMSCS	السقالة	عامل النمو	طريقة التقييم	مدة التقييم
Akita *et al.* 2004	العظم الفخذي	(hMSCs)	Gelatin sponge	(BMP-2)- (bFGF)	علم أنسجة،علم أشعة،الكيمياء النسيجية المناعية	2, 4, 8 weeks
Castano-Izquierdo *et al.* 2007	العظم الفخذي	Femur-tibia	Sintered titanium fiber meshes	-	قياس الأشكال النسيجي	4 weeks
Kim *et al.* 2007	العظم الفخذي	hMSCs	hyaluronic acid-based hydrogel	BMP-2	علم الأنسجة،الكيمياء النسيجية المناعية	4 weeks
Khojasteh *et al.* 2008	العظم الفخذي	tibia	(Bio-Oss)	PRP	علم الأنسجة،الكيمياء النسيجية،الكيمياء النسيجية	6 weeks
Agacayak *et al.* 2012	العظم الفخذي	Femur- tibia	BCP	PRP	المناعية	2, 8, 12 weeks
Allais *et al.*2015	العظم الفخذي	Tibia- femur	Calciumphosphate	-	علم الأنسجة،الكيمياء النسجية المناعية	30,60 days

الجدول2: الدراسات على الأرانب

المؤلفون	المرض	BMSCS	السقالة	عامل النمو	طريقة التقييم	مدة التقييم
LIU *et al.* 2007	عظم الفخذ	ilium	3-dimensional PLG-PEG	BMP-2	علم الأنسجة،علم الأشعة،قياس الأشكال	4, 8, and 12 weeks
Lee *et al* 2008	عظم الفخذ	ilium	Fibrin Glue- BCP		علم الأنسجة،علم الأشعة	2, 1 and3 months
Jiang *et al.* 2012	عظم الفخذ	tibia	(PRP)	-	علم الأنسجة،علم الأشعة	8 weeks
Alfotawei *et al.* 2014	الفك السفلي	ilium	β-TCP	-	علم الأنسجة،الأشعة،اختبارات كيميائية حيوية	4, 8 and 12 weeks
Kim *et al.* 2015	عظم الفخذ	ilium	BCP	rhBMP-2	علم الأنسجة،الأشعة	2or8 weeks
Saad *et al.* 2015	الفك السفلي	femur	β-TCP		علم الأنسجة،الأشعة،قياس الأشكال	2, 4, 12, and 24 weeks

الجدول3: الدراسات على الكلاب

المؤلفون	العيب	BMSCS	السقالة	عامل النمو	طريقة التقييم	مدة التقييم
Yamada *et al.* 2004	الفك السفلي	Ilium	PRP	-	علم انسجة، كيمياء نسيجية، علم اشعة	2,4,8 weeks
Ito *et al.* 2006	عيوب شبيهة بالزرع	Ilium	PRPFibrin glue		علم أنسجة، قياس الأشكال	2, 4, 8 weeks
Yuan *et al.* 2007	الفك السفلي	Ilium	β-TCP scaffolds	-	الأشعة، تحليل كيميائي حيوي نسيجي	4 weeks32 weeks
Jafarian *et al.* 2008	الفك السفلي	humerus	HA/TCP(Bio-Oss)	-	علم أنسجة، كيمياء نسيجية مناعية، قياس الأشكال	6 weeks
Ribeiro *et al.* 2012	عيوب شبيهة بالزرع	Ilium	BD 3DScaffold Composite	-	علم أنسجة	3 months
YU *et al.* 2014	جيوب أنفية	Ilium	Bio-Oss	-	علم أنسجة، أشعة، قياس الأشكال	12 weeks

الجدول 4: الدراسات على الخنازير

المؤلفون	العيب	BMSCS	السقالة	عامل النمو	طريقة التقييم	مدة التقييم
Abukawa *et al.* 2006	الفك السفلي	ilium	poly-DL-lactic-coglycolic acid	-	علم أنسجة، أشعة	6 weeks
Pieri *et al.* 2009	الفك السفلي	Illium	fluorohydroxyapatite (FHA) scaffold	PRP	علم أنسجة، قياس أشكال	3-month

الجدول 5: الدراسات على البشر

المؤلفون	العيب	BMSCS	السقالة	عامل النمو	طريقة التقييم	مدة التقييم
Shayesteh *et al.* 2008	توسع الجيوب الأنفية	Ilium	HA/TCP	-	علم أنسجة، أشعة	3 and 12 months
Ueda *et al.* 2008	توسع الجيوب الأنفية	Ilium	PRP	-	أشعة، سريريا	4 to 8 months
Yamada *et al.* 2008	توسع الجيوب الأنفية	Ilium	PRP	-	أشعة، سريريا	3,6,12 and 24 months
Kaigler *et al.* 2013	عيوب موضعية في العظم القصي الوجهي	Ilium	Gelfoam®	-	أشعة، سريريا	6 to 12 weeks

الأرانب:

على الأرانب، أجريت أربع دراسات عن التجديد المتعلق بBMSCs في عيوب العظم القحفي، و اثنتان عن عظم الفك السفلي. (Liu et al,2007;Lee et al,2008;Kim et al,2015;Jiang et al,2012;Saad et al,2015; Alfotawei et al,2014) (Table2).

قامت إحدى الدراسات بمعالجة عيب 6- mm باستخدام PLG ثلاثي أبعاد خلوي و غير خلوي مع PEG و سقالة BMP-2 و مقارنة الكفاءة مع سقالة PLG. بين التحليل بعد 12 أسبوع أن نسبة تشكل العظم العظمى حدثت عند استخدام PLG-PEG- BMP-2 مع BMSCs. مجموعة PLG الخلوية أعطت نتائج أفضل من نظيرتها اللاخلوية (Lui et al,2007).

قامت دراسة أخرى بمقارنة نوعين آخرين من السقالات (فوسفات الكالسيوم ثنائية الطور المسامية و الليفين) حيث بينت النتائج أن الليفين يعتبر أفضل كحامل لBMSCs (Lee et al,2008). قام Kim et al,2015 بتقييم الفعالية العلاجية المشكلة للعظم للمجموعة BCP/BMP- 2/BMSCS بتطبيقها على عيب في عظم القحف حيث بينت النتائج أن استخدامهم معا يقدم فعالية كبيرة في فترة العلاج الأولى. تحقق Jiang et al,2012 من قابلية استخدام PRP كسقالة لحمل BMSCs سواء تم التطعيم بديكساميتازون أم لاحيث بينت النتائج تجديد كبير لعظم القحف في مكان العيب. قامت دراستان باستخدام b-TCP كسقالة بالإضافة إلى BMSCs فكانت نتائج الأولى (saad et al,2015) تدل أن إضافة BM-MSCs إلى b-TCP جعل قابيلية تجديد العظم بشكل أفضل و أسرع عند عيوب (10 × 15 mm) ، في حين بينت الأخرى (Alfotawei et al,2014) أن إضافة BMSCs إلى سقالة b-TCP القابلة للتحلل الحيوي لا يحسن من قدرتها على تجديد عيب 20 mm في عظم الفك السفلي.

الكلاب:

لاحظ Yamada et al,20004 امتلاء جزئي للعظم بنسبة % 36.8 بعد 4 أسابيع من تطبيق BMSCs/PRP على عيب 10 mm. حيث لا تعتبر هذه النتيجة ذات اختلاف كبير عن نتيجة المجموعة القياسية التي طبق عليها تطعيم آلي معين. ازدادت نسبة تشكل العظم إلى % 61.4 بعد 8 أسابيع. قامت دراسة أخرى (Ito et al,2006) بإضافة الليفين للمجموعة السابقة لمعالجة عيب 10 mm في عظم الفك السفلي فكانت النتيجة نسبة تجديد 43 % و % 53 بعد 4 و8 أسابيع على التوالي.

بعد 6 أسابيع من إيصال BMSCs باستخدام (HA)-TCP أو Bio-Oss لمعالجة عيب 10 mm في الفك السفلي، كانت نتيجة Jafarian et al,2008 نسبة تشكل عظم

% 65.78 و % 50.31 على التوالي. قارنت دراسة YU et al,2007 بين كفاءة BMSCs/b-TCP و التطعيم الذاتي للعظم في تجديد عيب 30 mm في الفك السفلي. تم تسجيل BMD العظم المتشكل حديثا بعد 32 أسبوع باستخدام جهاز قياس امتصاصية الأشعة السينية مزدوج الطاقة. بينت النتائج تجديد مقبول للمجموعة المختبرة (0.55 g/cm2) الذي يعتبر أكبر بكثير من نتيجة استخدام سقالة غير خلوية (0.19 g/cm2) و لكنها ليست أفضل من نتسجة التطعيم الذاتي (0.87 g/cm2) . تحقق Riberio et al,2012 من تأثير استخدام الخلايا المأخوذة من نقي العظام بالإضافة إلى عملية تجديد موجهة للعظم في علاج عيوب العظم في منطقة زرع الأسنان. بين التحليل النسيجي أن هندسة النسيج العظمي القائمة على الخلايا تؤمن نتائج مرغوبة في تجديد عيوب العظم المشابهة للزرع على الرغم من أن الآلية المشتركة التي تعتمد على الخلايا و الغشاء تبدو أكثر صلة و خصوصا بتجديد العظم في منطقة الزرع.(Riberio et al,2012)

الخنازير:

قيم Abukawa et al,2004 دور الخلايا المأخوذة من نقي العظام و الموضوعة في سقالة من حمض poly-DL-lactic-coglycolic في علاج عيوب العظم 2×2 cm و قد لوحظ امتلاء العظم مكان العيب بنسيج قاسي مشابه للعظم بعد 6 أسابيع في حين المجموعة القياسية امتلأت بنسيج ليفي. قامت الدراسة الثانية باستخدام مزيج من MSCs و PRP موضوعة في سقالة من FHA لتجديد عظم الفك السفلي عديم الأسنان. فكانت نسبة التجديد % 45.28 أعلى منها عند استخدام PRP-FHA (% 37.95) أو استخدام FHA وحده (% 36.03).(Pieri et al,2009).

البشر:

قمنا بمراجعة أربعة دراسات على البشر. الأولى Ueda et al,2008 استخدم BMSCs/PRP وأعطت % 100 نجاح و لم توثق أي آثار جانبية خطيرة. استخدمت الدراسة الثانية HA-TCP مع BMSCs و قد بينت هذه الدراسة تشكل عظم جديد بنسبة % 41.43 و طول عظم وسطي 12 mm و كانت هذه النتائج مبنية على قياس الأشكال النسيجي و التحليل بالأشعة بعد 3 أشهر من التطعيم. بينت الصور الشعاعية بعد 12 شهر ازدياد في ارتفاع العظم إلى 10.83 mm. تم توثيق 28 عملية زرع ناجحة سريريا من أصل 30 عملية بعد 6 أشهر (93 %) (Shayesteh et al,2008)

استخدمت الدراسة الثالثة عظم معدل النسيج قابل للحقن بالإضافة إلى BMDSCs و PRP كسقالة. ارتفاع النسيج الممعدن ازداد عما كان قبل العملية بمعدل 1.1(-+)8.8 بعد سنتين و لم تلاحظ أي آثار جانبية عند

متابعة الدراسة 6-2 سنوات (Yamada et al,2008)

أما الدراسة الرابعة فكانت اختبار عشوائي مخطط التنفيذ حيث وزع 24 مريض بشكل عشوائي ليتلقوا إما GBR أو زراعة TRCs

بينت المقاييس السريرية و الشعاعية و النسيجية أن العلاج بTRC امتلك سرعة تجديد أكبر من العلاج بGBR (Kaigler et al,2013)

الخاتمة:

تعتبر BMMSCs من أكثر الخلايا الجذعية البالغة الواعدة في تجديد العظم و النسج بالمنطقة القحفية الوجهية. ولكن هناك العديد من النحديات التي ستواجهنا عند استخدام الخلاية الجذعية للنقي في التجديد مث السيطرة على تمايز هذه الخلايا ، طرق التطبيق المناسبة ، اختيار السقالة المناسبة بنسبة تحلل مثلى ، و مزج الخلايا الجذعية مع عوامل النمو.

المراجع:

Abukawa H, Shin M, Williams WB, Vacanti JP, Kaban LB, Troulis MJ. 2004. Reconstruction of mandibular defects with autologous tissue-engineered bone. J Oral Maxillofac Surg., May;62(5):601-6.

Agacayak S, Gulsun B, Ucan MC, Karaoz E, Nergiz Y.2012. Effects of mesenchymal stem cells in critical size bone defect. Eur Rev Med Pharmacol Sci., May;16(5):679-86.

Akita S, Fukui M, Nakagawa H, Fujii T, Akino K. 2004. Cranial bone defect healing is accelerated by mesenchymal stem cells induced by coadministration of bone morphogenetic protein-2 and basic fibroblast growth factor. Wound Repair Regen., Mar-Apr;12(2):252-9.

Alfotawei R, Naudi K, Lappin D, Barbenel J, Di Silvio L, Hunter K, McMahon J, Ayoub A. 2014. The use of TriCalcium Phosphate (TCP) and stem cells for the regeneration of osteoperiosteal critical-size mandibular bony defects, an in vitro and preclinical study. September Volume 42, Issue 6, Pages 863–869

of differentiation. MolBiotechnol., 20:245.

Dezawa M, Ishikawa H, Itokazu Y, Yoshihara T, Hoshino M, Takeda S, et al. 2005. Bone marrow stromal cells generate muscle cells and repair muscle degeneration. Science, 309:314–7.

Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, Cho H, Matsumoto N,

Itokazu Y, et al. 2004. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. J Clin Invest, 113:1701–10.

Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. 2011. Mesenchymal stem cells. Cell Transplant, 20:5–14.

Egusa H, Schweizer FE, Wang CC, Matsuka Y, Nishimura I. 2005. Neuronal differentiation of bone marrow-derived stromal stem cells involves suppression of discordant phenotypes through gene. J Biol Chem. Jun

24;280(25):23691-7

Allais M, Maurette P , De Moraisd N, Da Costad T, Fragad S, et al. 2015. Comparative study of bone regeneration in critical cranial bone defects using bone marrow adult stem cells and calcium phosphate Revespciroralmaxilofac., 3 7(1):15–22

Baddoo M, Hill K, Wilkinson R, et al. 2003. Characterization of mesenchymal stem cells isolated from murine bone marrow by negative selection. J Cell Biochem., 89:1235.

Castano-Izquierdo H, Alvarez-Barreto J, van den Dolder J, Jansen JA, Mikos AG, Sikavitsas VI. 2007. Pre-culture period of mesenchymal stem cells in osteogenic media influences their in vivo bone forming potential. J Biomed Mater Res A., Jul;82(1):129-38.

Caterson EJ, Nesti LJ, Danielson KG, Tuan RS. 200. Human marrowderivedmesenchymal progenitor cells: Isolation, culture expansion, and analysis

bone marrow. Stem Cells, 20:249.

Ito K, Yamada Y, Naiki T, et al. 2006. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. Clin Oral Implants Res., 17:579.

Jackson IT, Helden G, Marx R 1986. Skull bone grafts in maxillofacial and craniofacial surgery. J Oral MaxillofacSurg., 44: 949–955.

Jafarian M, Eslaminejad MB, Khojasteh A, Mashhadi Abbas F, Dehghan MM, Hassanizadeh R, Houshmand B. 2008. Marrow-derived mesenchymal stem cells-directed bone regeneration in the dog mandible: a comparison between biphasic calcium phosphate and natural bone mineral. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod.,

May;105(5).

FilhoCerruti, H.; Kerkis, I.; Kerkis, A.; Tatsui, N. H.; da Costa Neves, A.; Bueno, D. F.; da Silva, M. C. 2007. Allogenous bone grafts improved by bone marrow stem cells and platelet growth factors: Clinical case reports. Artif. Organs., 31(4):268–273.

Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro PKV II, Petrakova KV. 1966. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. J EmbryolExpMorphol., 16:381-90.

Gage FH. 2000. Mammalian neural stem cells. Science, 287:1433e8.

Gao, J.; Dennis, J. E.; Solchaga, L. A.; Awadallah, A. S.; Goldberg, V. M.; Caplan, A. I. 2001. Tissue-engineered fabrication of an osteochondral composite graft using rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Tissue Eng., 7(4):363– 371.

Hung SC, Chen NJ, Hsieh SL, Li H, Ma HL, Lo WH: 2002. Isolation and characterization of size-sieved stem cells from human

implanted with bone morphogenetic protein 2 and mesenchymal stem cells in a rabbit calvarial defect model. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.,

Jul;120(1):2-9.

Kim J, Kim IS, Cho TH, Lee KB, Hwang SJ, Tae G, Noh I, Lee SH, Park Y, Sun K. 2007. Bone regeneration using hyaluronic acid-based hydrogel with bone morphogenic protein-2 and human mesenchymal stem cells.Biomaterials, Apr;28(10):1830-7. Epub 2007 Jan 8.

Krebsbach, P. H.; Kuznetsov, S. A.; Satomura, K.; Emmons, R. V.; Rowe, D. W.; Robey, P. G. 1997. Bone formation in vivo: Comparison of osteogenesis by transplanted mouse and human marrow stromal fibroblasts. Transplantation, 63(8): 1059–1069.

The role of bone marrow Mesenchymal stem cells in bone healing in Cranio

Jiang ZQ, Liu HY, Zhang LP, Wu ZQ, Shang DZ. 2012. Repair of calvarial defects in rabbits with platelet-rich plasma as the scaffold for carrying bone marrow stromal cells. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol., Mar;113(3):327-33.

Kaigler D, Pagni G, Park CH, Braun TM, Holman LA, Yi E, Tarle SA, Bartel RL, Giannobile WV. 2013. Stem cell therapy for craniofacial bone regeneration: a randomized, controlled feasibility trial. Cell Transplant, 22(5):767-77.

Khojasteh A, Eslaminejad MB, Nazarian H. 2008.

Mesenchymal stem cells enhance bone regeneration in rat calvarial critical size defects more than platelete-rich plasma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral

RadiolEndod., Sep;106(3):356-62

Kim BS, Choi MK, Yoon JH, Lee J. 2015. Evaluation of bone regeneration with biphasic calcium phosphate substitute

McKay R. 1997. Stem cells in the central nervous system. Science, 276:66e71.

Miura M, Miura Y, Sonoyama W, Yamaza T, Gronthos S, Shi S. 2006. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells for regenerative medicine in craniofacial region. Oral Dis., Nov;12(6):514-22.

Oklund SA, Prolo DJ, Gutierrez RV, King SE. 1986. Quantitative comparisons of healing in cranial fresh autografts, frozen autografts and processed autografts, and allografts in canine skull defects. ClinOrthopRelat Res., (205): 269–291.

Owen M, Friedenstein AJ. 1988. Stromal stem cells: marrowderived osteogenic precursors. Ciba Found Symp., 136:4260.

Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi G, Fini M, Aldini NN, Giardino R, Donati D, Marchetti C. 2009. Effect of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on

Lee LT, Kwan PC, Chen YF, Wong YK. 2008. Comparison of the effectiveness of autologous fibrin glue and macroporous biphasic calcium phosphate as carriers in the osteogenesis process with or without mesenchymal stem cells. J Chin Med Assoc., Feb;71(2):66-73.

Lee, C. H.; Shah, B.; Moioli, E. K.; Mao, J. J. 2010. CTGF directs fibroblast differentiation from human mesenchymal stem/ stromal cells and defines connective tissue healing in a rodent injury model. J. Clin. Invest., 120(9):3340–3349.

LIU H, CHEN C,TSAI C, LIN I, HSIUE G. 2007.

Heterobifunctional Poly(Ethylene Glycol)–Tethered Bone Morphogenetic Protein-2–Stimulated Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cell Differentiation and Osteogenesis. Tissue Engineering, Volume 13, Number 5, 1113-1124.

into a betatricalcium phosphate/hydroxyapatite scaffold. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod., Aug;106(2): 203-9.

Slack JM. 2008. Origin of stem cells in organogenesis. Science, 322: 1498–501.

Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. 2007. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, 131:861–72.

Takahashi K, Yamanaka S. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell, 126:663–76.

Tamaoki N, Takahashi K, Tanaka T, Ichisaka T, Aoki H, Takeda-Kawaguchi T, et al. 2010. Dental pulp cells for induced pluripotent stem cell banking. J Dent Res., 89:773–8.

Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJ, Barnab_e-Heider F, Sadikot A, Kaplan DR, et al. 2001. Isolation the healing of standardized bone defects in the alveolar ridge: a comparative histomorphometric study in minipigs. J Oral Maxillofac Surg., Feb;67(2):265-72.

Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. 1999. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science, 284:143–7.

Ploemacher RE, Piersma AH, Brockbank KG. 1984. The nature and function of granulopoietic microenvironments. Blood Cells, 10: 341.

Ribeiro FV, Suaid FF, Ruiz KG, Rodrigues TL, Carvalho MD, Nociti FH Jr, Sallum EA, Casati MZ. 2012. Effect of autologous bone marrow-derived cells associated with guided bone regeneration or not in the treatment of periShayesteh YS, Khojasteh A, Soleimani M, Alikhasi M, Khoshzaban A, Ahmadbeigi N. 2008. Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded

andplatelet-rich plasma: from basic research to clinical case study. Cell Transplant, 13:343–55.

Yu BH, Zhou Q, Wang ZL. 2014. Comparison of tissueengineered bone from different stem cell sources for maxillary sinus floor augmentation: a study in a canine model. J Oral Maxillofac Surg., Jun;72(6):1084-92.

implant defects. Int J Oral Maxillofac Surg., Jan;41(1): Yuan J, Cui L, Zhang WJ, Liu W, Cao Y. 2007. Repair of

121-7.

Saad KA, Abu-Shahba AG2, El-Drieny EA1, Khedr MS1. 2015. Evaluation of the role of autogenous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for the repair of mandibular bone defects in rabbits. J Craniomaxillofac Surg., Sep;43(7):1151-60.

Sawin PD, Traynelis VC, Menezes AH. 1998. A comparative analysis of fusion rates and donor-site

of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. Nat Cell Biol., 3(9):778e84.

Ueda M, Yamada Y, Kagami H, Hibi H. 2008. Injectable bone applied for ridge augmentation and dental implant placement: human progress study. Implant Dent, Mar;17(1):82-90.

Warren SM, Fong KD, Chen CM et al. 2003. Tools and techniques for craniofacial tissue engineering. Tissue Eng., 9:187–200.

Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Kohgo T, Hibi H, Nagasaka T, Ueda M. 2008. Injectable tissue-engineered bone using autogenous bone marrow-derived stromal cells for maxillary sinus augmentation: clinical application report from a 2-6-year follow-up. Tissue Eng Part A. Oct;14(10):1699-707

Yamada Y, Ueda M, Hibi H, et al. 2004. Translational research for injectabletissue-engineered bone regeneration using mesenchymal stem cells

morbidity for canine mandibular bone defects with bone marrow stromal cells and porous beta-tricalcium phosphate. Biomaterials, Feb;28(6):1005-13.

Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. 2001. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell based therapies. Tissue Eng., 7:211e28.

autogeneic rib and iliac crest bone grafts in posterior cervical fusions. J Neurosurg., 88: 255–265.