

سلول‌های بنیادی در دندانپزشکی

مترجمین:

دکتر مهدی رهبر

دستیار ارشد تخصصی دندانپزشکی ترمیمی و زیبایی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر میلاد غنی زاده

دستیار تخصصی جراحی دهان، فک و صورت دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر احمد بهروزیان

استادیار بخش ارتودنسی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

ویراستار علمی:

دکتر جعفر سلیمانی راد

استاد بافت شناسی و جنین شناسی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

سرعت پیشرفت علم بعلم اینکه جریان اطلاعات سریعتر از پیش شده است به طور قابل ملاحظه ای در حال افزایش می باشد. در مقدمه Spring Brief قبلی ام اشاره کردم که در یک کشف پیشرو مشخص شده است که نوترینوها در سرعت های سریعتر از آنچه که (سرعت) نور است، وجود دارند. اما، تنها چند ماه پس از آن، تیم اکتشافی، داده های خود را با اعلام اینکه یک کابل فیبر نوری شل، باعث تاخیر در سیستم زمان بندی شده بود رد کردند. در حال حاضر یک ذره زیر اتمی سازگار با الگوی 'Higgs Boson' با وجود شیوه های محافظه کارانه ی بسیاری از فیزیکدانان کشف شده است.

متاسفانه، تنها آنهایی که در این زمینه فعالیت می کنند اکتشافات کلیدی در زیست شناسی سلولی را شناسایی می کنند. یکی از اکتشافات غیر منتظره در زیست شناسی سلول های بنیادی، معرفی سلول های بنیادی پر توان القا شده (iPSC) است که الگوی قدیمی زیست شناسی را دستخوش تغییر می کند. تعداد زیادی از این دست اکتشافات در زیست شناسی وجود دارند که در مجلات با ایمپکت فاکتور بالا منتشر می شوند بدون اینکه در جامعه هیچ اثر قابل تشخیص حتی به طور موقت، داشته باشند. به عنوان مثال، مشخص شده است که miRNA گیاهان می تواند از طریق مصرف عادی غذا به داخل خون و بافت میزبان مهاجرت کند. خوردن مواد غذایی ممکن است به معنای خوردن اطلاعات باشد که این مسئله از مفهوم تنظیم اپی ژنتیکی حمایت می کند. علاوه بر این، فهم سرنوشت سلول های بنیادی از طریق دینامیک غیر خطی آغاز شده است: ریاضیات در حال حاضر با زیست شناسی سلولی، دست در دست هم کار می کند. اینها و بسیاری دیگر از اکتشافات، آنگونه که شایسته شان است در جامعه اهمیت پیدا نکرده اند.

پوشش رسانه ای مربوط به تحقیقات سلول های بنیادی و تکامل، به سرعت در حال افزایش است، تا حدی که به سختی یک روز بدون اخبار داغ موضوعات مربوط به آنها اتفاق می افتد. متاسفانه خود این حالت باعث می شود تا تشخیص واقعیت از جعلیات بسیار سخت باشد. ایجاد بیوارگان ها و تقریباً امکانات جادویی، برای درمان سرطان و دیگر بیماری های حیاتی، به طور منظم در اخبار روزانه برجسته می شود. به همین ترتیب، برای بسیاری از دندانپزشکان، رویایشان در حال حاضر، ساخت یک دندان زیستی جدید با کمک جادوی

(۱) آخرین ذره ساختاری ریز اتمی که در سال ۲۰۱۳ کشف شد اما تئوری وجود آن از دهه ۱۹۶۰ وجود داشت.

سلول‌های بنیادی است. اینکه در حال حاضر یا آینده آیا سلول‌های بنیادی دندان، اصلاً قابلیت تولید یک دندان را دارد یا نه، موضوع اصلی این کتاب نیست. در عوض، من خوانندگان را به درک اینکه هنوز چالش‌های در انتظار زیادی در زمینه سلول‌های بنیادی دندان وجود دارد، دعوت می‌کنم. برای مثال، اینکه سلول‌های بنیادی پالپ دندان، مزانشیمی نیستند، بلکه از نوع سلول‌های بنیادی مزوکتودرم می‌باشند.

هزینه‌های بالای تحصیلات دندانپزشکی، دانش‌آموختگان را مجبور به کسب درآمد بالا بلافاصله بعد از فارغ‌التحصیلی می‌کند. من معتقدم که این مسئله، مهم‌ترین دلیل در نادر بودن اکتشافات مربوط به دندان می‌باشد، زیرا تعداد جراحان دندان با مدرک PhD بعثت شرایط اقتصادی آشفته به ویژه در کشورهای در حال توسعه در حال کاهش است. همچنین امروزه در مقایسه با اواخر قرن هجدهم و اوایل قرن نوزدهم، علوم پایه مربوط به دندان، در سراسر جهان، چندان رایج نیست.

در حقیقت، دندان‌ها و محیط دهان یکی از مشکل‌ترین و پیچیده‌ترین سیستم‌های انطباقی بدن انسان را تشکیل می‌دهند. دندان‌ها در برابر حمله مداوم باکتری‌های محیط دهان مقاومت می‌کنند، با تغییرات شدید دمایی کنار می‌آیند و در برابر نیروهای حاصل از فشار بسیار بالا در طول جویدن مقاومت می‌کنند. علاوه بر این، بافت سخت و معدنی دندان یعنی عاج، بافت مزانشیمی بسیار تخصص یافته‌ی پالپ دندان را احاطه می‌کند. مجموعه پالپ-عاج دندان، یک ارگان یکپارچه‌ای را ایجاد می‌کند که تعاملات منحصر بفردی را میان بافت نرم و سخت همراه با یک ظرفیت احیاکننده‌ی قابل توجه ارائه می‌دهد.

ارگان بسیار محدود شده و کوچک پالپ-عاج دندان، اهداف وسیعی را برای مطالعات تکاملی، تمایز، باززایی (ترمیم)، تنظیم ایمنی، اپی ژنتیکس، ژنومیکس، پروتئومیکس و دیگر زمینه‌ها فراهم می‌کند. به طور معمول دندانهای دائمی کشیده شده و دندان‌های شیری افتاده باید برای این مطالعات بررسی شوند. زیرا آنها به لحاظ اخلاقی فاقد بافت‌های انسانی هستند. علاوه بر این، آنها می‌توانند بصورت غیرتهاجمی بدست بیایند. سلول‌های پالپ دندان به راحتی، دسترسی به مواد مناسب برای مطالعه‌ی بسیاری از ابعاد زیست‌شناسی سلولی شامل کاربردهای بالینی را فراهم می‌کند.

من عمیقاً از Bruce Rutherford در مورد هدایت سخاوتمندانه و فروتنانه در طول تمام زندگی حرفه‌ای خود سپاسگزار هستم. من همچنین بخاطر فرصت کار با Kamil Can Akcali، Jeremy Mao، Thimios Misiadis، Alp Can، Misako Nakashima و همچنین بسیاری از ذهن‌های درخشان در طول زندگی

حرفه ای خود سپاسگزارم. از John Dawson بخاطر تلاش هایش در خواندن متون و به اشتراک گذاری ایده های درخشانش حتی هنگامی که او در روز تعطیل بود، سپاسگزارم. با تشکر از ویرایشگر Aleta Kalkstein Springer، (ایلات متحده) و دستیار ویرایشگر Renata Hutter برای کمک ها و حمایت ها. من از خانواده خودم برای تلاش هایشان در تشویق من برای اینکه فرد عمل گرایی بشوم، سپاسگزارم. و در آخر از Muammer Salgam به منظور دادن یک مشعل خاموش نشدنی به من و برای محبت های بی قید و شرطش که مراد در جهت یافتن مسیر منحصر بفردم هدایت کرد، سپاسگزارم.

Sibel, Yildirim Konya, Turkey

کتاب های ترجمه ای نقش عظیمی در انتقال دانش به کشور بر عهده دارند. در مورد متون ترجمه شده دو نکته باید مورد توجه قرار گیرد: اول اینکه مفاهیم کتاب بطور کامل و صحیح انتقال داده شود و دیگر اینکه متن سلیس و روان باشد. انتقال مفاهیم بخصوص در متون علمی حائز اهمیت ویژه ای بوده و بی هیچ کاستی باید رعایت شود. این مسئله در مورد مطالب علمی به روز، ویژگی های خاصی پیدامی کند چون واژه یابی مناسب برای اصطلاحات روزافزون و به روز، بسیار مشکل می باشد.

کتاب حاضر که حاوی مطالب بسیار ارزنده ای در ارتباط با سلول های بنیادی پالپ دندان و کاربردهای آن ها در دندانپزشکی است از جمله متون علمی هست که هم به روز می باشد و هم متن آن از نظر نگارشی بسیار پیچیده و سنگین است. علی رغم همه ی این موارد همکاران جوان و پرتلاش آقایان دکتر رهبر، دکتر غنی زاده و دکتر بهروزیان در برگرداندن این کتاب با صرف دقت زیاد و تحسین برانگیز همه مفاهیم کتاب را بطور روان ترجمه نموده اند.

با آرزوی توفیق بیشتر در ترجمه های جدید، امید است که این مجموعه بعنوان گامی ارزشمند در زمینه ی استفاده از سلولهای بنیادی پالپ دندان برای محققین ارجمند و دانشجویان عزیز مفید واقع گردد.

دکتر جعفر سلیمانی راد

پاییز ۹۶

فهرست

۹	فصل اول: «تکامل دندانی»	۹
۹	۱-۱. چشم اندازهای تاریخی	۹
۱۳	فصل دوم: «نمو دندان»	۱۳
۱۶	۲-۱. مراحل رشد و نمو دندان	۱۶
۱۷	۲-۱-۱. مرحله آغازین (Initiation)	۱۷
۱۷	۲-۱-۲. مرحله جوانه‌ای (Bud Stage)	۱۷
۱۷	۱-۲-۳. مرحله کلاهکی (Cap Stage)	۱۷
۲۰	۲-۱-۴. مرحله زنگوله‌ای (Bell Stage)	۲۰
۲۱	۲-۲. تمایز ادنتوبلاست	۲۱
۲۴	۲-۳. فولیکول و پاپیلای دندانی	۲۴
۲۵	۲-۴. تشکیل دندان‌های دائمی	۲۵
۲۸	فصل سوم: «پالپ دندان از جنس بافت همبند است»	۲۸
۲۸	۳-۱. بافت شناسی پالپ دندان	۲۸
۲۹	۳-۲. ماتریکس خارج سلولی پالپ دندان	۲۹
۲۹	۳-۳. سلولهای پالپ دندان	۲۹
۳۰	۳-۳-۱. ادنتوبلاست‌ها	۳۰
۳۱	۳-۳-۲. فیبروبلاست‌ها	۳۱
۳۲	۳-۳-۳. سلول‌های مزانشیمال تمایز نیافته	۳۲
۳۲	۳-۳-۴. سلول‌های دارای عملکرد ایمنی	۳۲
۳۴	۳-۴. شبکه‌های عصبی و عروقی	۳۴
۳۵	۳-۵. پالپ دندان شیری	۳۵
۳۹	فصل چهارم: «سلول‌های بنیادی پالپ دندان (DPSC)»	۳۹
۳۹	۴-۱. شواهد و مدارک برای سلول‌های بنیادی پالپ دندان: پیدایش نسل جدیدی از سلول‌های شبه ادنتوبلاست	۳۹
۴۱	۴-۲. منشأ سلول‌های پروژنیتور (اجدادی):	۴۱

۴۲	سلول‌های بنیادی پالپ دندان (DPSC)
۴۷	DPSC مشتق از پالپ دندان شیری
۵۰	۴-۴-۱. درجه تحلیل دندان در ارتباط با جداسازی سلول‌های بنیادی
۵۱	۴-۵. Niche‌ها در پالپ دندان
۵۴	۴-۶. اپی ژنتیک پالپ دندان
۶۰	فصل پنجم: «روش‌های جداسازی سلول‌های بنیادی پالپ دندان»
۶۰	۵-۱. جداسازی سلول‌های بنیادی پالپ دندان
۶۱	۵-۱-۱. روش هضم آنزیمی
۶۲	۵-۱-۲. روش outgrowth
۶۴	۵-۲. محیط کشت سلولی برای سلول‌های بنیادی پالپ دندان
۷۰	۵-۳. حفظ انجمادی DPSC
۷۴	فصل ششم: «ویژگی‌های DPSC»
۷۴	۶-۱. ویژگی‌های فنوتیپی
۷۶	۶-۲. ظرفیت چند تمایزی
۷۷	۶-۲-۱. مشکلات آدیوژنز
۸۲	۶-۲-۲. تمایز ادنتوژنیک
	فصل هفتم: «برنامه ریزی مجدد DPSC برای ایجاد سلول‌های بنیادی چندقابلیتی القا شده»
۸۹	۷-۱. آیا برنامه ریزی مجدد برای درمان‌های رژنراتیو دندانپزشکی لازم است؟
۹۴	فصل هشتم: «تاثیرات DPSC روی تنظیم ایمنی»
۹۸	فصل نهم: «پالپ دندان یک سیستم انطباقی پیچیده است»
۱۰۱	۹-۱. مفاهیم در حال تغییر در بیولوژی سلولی
۱۰۲	۹-۲. دندان، بعنوان یک سیستم پیچیده‌ی سازگار
۱۰۶	فصل دهم: «نتیجه‌گیری»
۱۰۶	نتیجه‌گیری:

فصل اول: «تکامل دندانی»

زیست‌شناسی تکاملی و رشد و نمو، زمینه‌های مکملی از تحقیقات و مطالعات جنین‌شناسی تطبیقی دندان هستند که در ربع آخر قرن نوزدهم پدیدار شدند. به منظور دستیابی به یک طبقه‌بندی مناسب برای جنین‌شناسی مربوط به دندان، لازم است تا ویژگی‌های معادل در کلیه گونه‌های موجود و منقرض شده را مقایسه کنیم.

۱-۱. چشم‌اندازهای تاریخی

مطالعات بافت‌شناسی ارگان‌های مربوط به دندان، در قرن نوزدهم شروع به پیدایش کرد. بر اساس گفته‌های Louise J. Baume در اثر برجسته خودش با عنوان زیست‌شناسی پالپ و عاج دندان، ساختارهای لوله‌ای در عاج برای اولین بار بین سال‌های ۱۸۳۵ و ۱۸۵۱ نشان داده شدند (Baume, ۱۹۸۰). در حالی که شناسایی ارتباط پالپ/عاج دندان، بعد از این اکتشافات طی سال‌های ۱۸۶۳-۱۸۵۲ اتفاق افتاد و ساختار لوله‌ای و عصبی نیز بعداً بین سال‌های ۱۸۶۳ و ۱۸۶۸ شناخته شدند. جنبه‌های اونتوژنیک و فیلوژنی مفهوم عاج دندان، در سطح فعلی بین سال‌های ۱۸۶۷ و ۱۹۰۶ اتفاق افتاده است (Baume, ۱۹۸۰).

از مهره‌داران بدون فک (agnathans)، تا پستانداران، تغییرات مشاهده شده، تکامل اونتوژنی دندانی را در پستانداران نشان داد. دندان‌های فسیلی شواهدی را برای مقایسه‌ی ارتباط میان گروه‌های موجود و منقرض شده فراهم کردند و فیلوژنی پستانداران را تثبیت نمودند (Novacek و Rougier, ۱۹۹۸). دندان‌ها به عنوان زوئندی

(۱) Ontogeny: بررسی فرآیند رشدی یک ارگانیسم در طول حیات آن

(۲) Phylogeny: بررسی ارتباط تکاملی گروه‌های مختلف جانداران

کاملاً معدنی شده که در ورودی لوله گوارش بی مهرگان و مهره داران، یافت می‌شوند کارکردهای زیادی از قبیل پردازش غذا، بیان آواها و دفاع در انسان‌ها را دارند (Koussoulakou و همکاران، ۲۰۰۹). این حقیقت که ساختارهای درمال، منشأ دندان در مهره داران هستند در زیست‌شناسی دندان مفهوم زیادی دارد. تصور شده است این ساختارهای مربوط به دندان، به طور ثانویه در دهان پخش شده و در آنجا آنها با استخوان‌ها ارتباط برقرار کرده‌اند (Butler، ۱۹۹۵).

بدنبال اودنتودها، که ساختارهای پوستی سطحی واقع در خارج از دهان ماهی بدون فک هستند، دندان‌های باکال که در حاشیه فک قرار دارند، ظاهر شدند (Koussoulakou و همکاران، ۲۰۰۹). Reif با بیان تشابه دندان با دنتیکل‌های پوستی (Scale Placoid) الیسموبرانش‌ها، نظرات را جلب کرد (Reif، ۱۹۷۸) و Butler این دست‌آوردها به این صورت بکار گرفت که دندان‌ها در مهره داران بدون فک، بایستی دارای منشأ پوستی باشند که پس از تبدیل قوس مانند بیولار به فک (در مهره داران دارای فک) به دهان کشیده شده‌اند (Butler، ۱۹۹۵). به عبارت دیگر، اودنتودها به عنوان جد دندان، مشابه با Scale placoid موجود در کوسه‌های امروزی می‌باشد.

بیشتر مهره داران غیر پستاندار، دندان‌های hemodont دارند (یعنی تمام دندان‌هایشان از یک نوع است). دندان‌های انسان، heterodont و diphyodont می‌باشد که شامل دندان‌های شیری و پس از آن، دندانهای دائمی می‌باشد. در حالی که اگر حیوان فقط یک مجموعه از دندان در کل زندگی داشته باشد، monophyodont است و اگر دندانهای حیوان به طور مداوم جایگزین شوند polyphyodont نامیده می‌شود (Fraser و همکاران، ۲۰۰۶).

کاهش تعداد و تولید دندان (از polyphyodonty تا oligodonty) و افزایش در پیچیدگی مورفولوژی دندان (از homodonty تا heterodonty) نشان‌دهنده فاکتورهای مهم در انشقاق پستانداران می‌باشد (Koussoulakou و همکاران، ۲۰۰۹؛ Salazar-Ciudad و Jernvall، ۲۰۱۰).

پیدایش مجدد برخی از دندان‌ها در پرندگان، که در طول زمان از دست رفته‌اند، مفهوم تکاملی جالب توجهی است (Chen و همکاران، ۲۰۰۰). یکی از اصول تکاملی اصلی شناخته شده با عنوان قانون Dollo نشان می‌دهد که یک ارگانسیم، حتی تا حدی قادر به بازگشت، به یک مرحله قبل در طبقه اجدادی نمی‌باشد، (Tomicand Meyer-Rochow، ۲۰۱۱). مسلماً تحت شرایط مناسب، از دست رفتن ظرفیت اودنتوژنیک

اکتومزانشسیم پرندگان، قابل بازیابی مجدد است (Viriot و Louchart، ۲۰۱۱). توضیح احتمالی برای این پدیده می‌تواند وجود ظرفیت ادنتوژنیک حفظ شده در اپی تلیوم دهان یا یک مکانیسم محافظتی از قبیل تکثیر ژنی باشد چرا که جهش‌های حذفی اکثر ژن‌های مربوط به دندان، موجب توقف رشد و نمو نمی‌شود. علاوه بر این، این جهش‌ها نمی‌تواند از تشکیل تیغه‌ی دندانی در پرندگان جلوگیری کند اگرچه دندان‌های آنها بیش از ۶۰ میلیون سال قبل از دست‌رفته باشد. (Koussoulakou و همکاران، ۲۰۰۹، Chenet، ۲۰۰۰). درک قوانین حاکم بر کسب مجدد ویژگی‌های از دست‌رفته، طیف گسترده‌ای از کاربردهای بالینی و زیستی برای دندان‌های آسیب‌دیده یا از دست‌رفته را فراهم خواهد کرد (Koussoulakou و همکاران، ۲۰۰۹).

دندان‌های پستانداران شامل دندان‌هایی می‌شود که واحدهای جداگانه‌ای را تشکیل می‌دهند و ترتیب خطی دندان‌ها در حاشیه فک، تکرار فضایی را نشان می‌دهد. Butler این فرضیه را بیان کرد که یک زمینه مورفوژنتیک، اشکال دندان‌ها را تعیین می‌کند (Butler، ۱۹۶۷). این مفهوم با نظریه دندان‌های انسان که توسط Dahlberg (۱۹۶۵) ارائه شده بود مطابقت داشت. وی پیشنهاد کرده بود که یک زمینه از عوامل اثرگذار در مورد هر یک از انواع دندان، به عنوان مثال دندان پیش، دندان نیش، دندان پرمولر و مولر وجود دارد. پس از آن، تئوری clone مربوط به تکامل دندان، توسط Osborn (۱۹۷۴) پیشنهاد شد. او فرض کرد که یک منطقه مهارتی در اطراف جوانه دندان در حال رشد وجود دارد و اینکه جوانه می‌تواند به عنوان یک جذب‌کننده عمل کند. این جذب‌کننده مانند یک استخر عمل می‌کند و مولکول‌ها را از بافت‌های اطراف یا خود جوانه دندان جذب می‌کند (Osborn، ۱۹۷۴). علاوه بر این، با توجه به مدل واکنش/انتشار، برهم‌کنش میان مولکول‌های فعال‌کننده و مهارکننده از قبیل BMP4/FGF8 و BMP4/ectodin می‌تواند ساختارهای تکراری را ایجاد کند (Neubuser و همکاران، ۱۹۹۷؛ Laurikkala و همکاران، ۲۰۰۳). بعلاوه مفهوم چندجذبی می‌تواند به راحتی برای جوانه‌های دندان در حال رشد به کار گرفته شود (Zhouet و همکاران، ۲۰۱۱). ایده Sharpe در مورد کد هموباکس ادنتوژنیک، سعی دارد تا مسئله بروز کلاس‌های دندانی مختلف در بخش‌های مختلف دهان را در پاسخ به نشانه‌های مولکولی و بیان گروه‌های خاصی از ژن‌های هموباکس شرح دهد (Sharpe، ۱۹۹۵). اخیراً، یک مدل واحد ادغام شده از مدل‌های

زمینه، کلون و مدل‌های کدهموباکس، در مورد طرح ارائه شده است (Smith و Mitsiadis، ۲۰۰۶). چنین دیدگاه واحدی می‌تواند با استفاده از یافته‌های حاصل از الگوهای دندانی در افراد با دندان‌های از دست رفته یا اضافه به اقدامات بالینی بسط یابد (Townsend و همکاران، ۲۰۰۹).

References

- Baume LJ (1980) The biology of pulp and dentine. A historic, terminologic-taxonomic, histologic/biochemical, embryonic and clinical survey. *Monogr Oral Sci* 8:1–220
- Butler PM (1967) Dental merism and tooth development. *J Dent Res* 46(5):845–850
- Butler PM (1995) Ontogenetic aspects of dental evolution. *Int J Dev Biol* 39(1):25–34
- Chen Y et al (2000) Conservation of early odontogenic signaling pathways in Aves. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(18):10044–10049
- Dahlberg AA (1965) Evolutionary background of dental and facial growth. *J Dent Res* 44(Suppl):151–160
- Fraser GJ et al (2006) Developmental and evolutionary origins of the vertebrate dentition: molecular controls for spatio-temporal organisation of tooth sites in osteichthyans. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 306(3):183–203
- Koussoulakou DS et al (2009) A curriculum vitae of teeth: evolution, generation, regeneration. *Int J Biol Sci* 5(3):226–243
- Laurikkala J et al (2003) Identification of a secreted BMP antagonist, ectodin, integrating BMP, FGF, and SHH signals from the tooth enamel knot. *Dev Biol* 264(1):91–105
- Louchart A, Viriot L (2011) From snout to beak: the loss of teeth in birds. *Trends Ecol Evol* 26(12):663–673
- Mitsiadis TA, Smith MM (2006) How do genes make teeth to order through development? *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 306(3):177–182
- Neubuser A et al (1997) Antagonistic interactions between FGF and BMP signaling pathways: a mechanism for positioning the sites of tooth formation. *Cell* 90(2):247–255
- Osborn JW (1974) On the control of tooth replacement in reptiles and its relationship to growth. *J Theor Biol* 46(2):509–527
- Reif W-E (1978) Types of morphogenesis of the dermal skeleton in fossil sharks. *Palaeontol Z* 52:110–128
- Rougier GW, Novacek MJ (1998) Early mammals: teeth, jaws and finally a skeleton! *Curr Biol* 8(8):R284–287
- Salazar-Ciudad I, Jernvall J (2010) A computational model of teeth and the developmental origins of morphological variation. *Nature* 464(7288):583–586
- Sharpe PT (1995) Homeobox genes and orofacial development. *Connect Tissue Res* 32(1–4):17–25
- Tomic N, Meyer-Rochow VB (2011) Atavisms: medical, genetic, and evolutionary implications. *Perspect Biol Med* 54(3):332–353
- Townsend G et al (2009) Morphogenetic fields within the human dentition: a new, clinically relevant synthesis of an old concept. *Arch Oral Biol* 54(Suppl 1):S34–44
- Zhou JX et al (2011) Predicting pancreas cell fate decisions and reprogramming with a hierarchical multi-attractor model. *PLoS One* 6(3):e14752

فصل دوم: «نمودندان»

تحقیقات تجربی در زمینه تکامل دندان یا پیدایش دندان، تا حد زیادی مبتنی بر دندان زیر گروه موش‌ها از جواندگان می‌باشد (Butler, ۱۹۶۷). کارهای اولیه توسط Shirley Glasstone در زمینه کشت جوانه دندان موش، اطلاعات دقیقی در مورد برهمکنش‌های ساختاری، بافتی و تمایزی اکسپلنت‌ها ارائه داده است (Butler, ۱۹۶۷). با این حال، تعداد و ترتیب دندانها (dentition) در موش و بسیاری از پستانداران دیگر، بسیار متفاوت است. موش‌ها (mice) دندان‌های پیش بسیار ویژه و الگوهای مولری متمایز دارند. تعداد دندان‌های آنها کم است و دندان جایگزین هم ندارند (Butler, ۱۹۶۷). در جنین مهره‌داران، یک گروه از سلول‌ها با نام سلول‌های ستیغ عصبی (NC) از لوله‌ی عصبی جدا می‌شوند و از اپی‌تلیوم اولیه خود مهاجرت کرده و با دیگر سلول‌ها تجمع می‌یابند. در جنین در حال رشد، این سلول‌های پایه‌ای، تقریباً در تشکیل تمام ارگان‌ها، غدد و بافت‌ها از قبیل، اسکلت صورت، قرنیه، دندان/عاج، غده تیروئید، تیموس، سپتوم قلبی، غده آدرنال، ملانوسیت، دستگاه عصبی خودکار، اعصاب حسی و سلول‌های شوان شرکت دارند (Crane و Trainor, ۲۰۰۶؛ Alberts و همکارانش، ۲۰۰۸، Lee و همکارانش، ۲۰۱۰). علاوه بر هجوم منحصر بفرد سلول‌های NC، نقش آنها در ایجاد سر مهره‌داران، نقطه عطفی در تکامل مهره‌داران به حساب می‌آید (Gans و Northcutt, ۱۹۸۳). اگرچه سلول‌های NC منشأ اکتودرمی دارند، پیشنهاد شده است که مزوکتودرم یا اکتومزانسیم خوانده شوند زیرا آنها تحت «مزانشیم شدن» قرار می‌گیرند. این خاصیت برای مباحث مربوط

به سلول‌های بنیادی مزانشیمی از اهمیت خاصی برخوردار است چرا که منشا آنها مزانشیم است و از لایه‌های مزودرمی مشتق می‌شوند (Le Douarin و همکاران، ۲۰۰۴). به عبارت دیگر، همراه با اسکلت جمجمه و دیگر بافت‌های سر و گردن، اودنتوبلاست‌ها و پایلاهای دندانی از مزوکتودرم یا اکتومزانشیم مشتق می‌شوند (Le Douarin و همکاران، ۲۰۰۴). برهمکنش‌های اکتومزانشیمی و اکتودرمی القایی، اولین بیان ثبت شده در فسیل مهره داران است. این برهمکنش‌های اپی‌تلیالی (اکتودرم دهان) و مزانشیمی (اکتومزانشی /مزو اکتودرم) از لحاظ فیلوژنتیکی مقدم بر منشا اذنتورنژ می‌باشد (Moss، ۱۹۶۹). دندان‌ها در مراحل placode و جوانه تشابهاتی را با دیگر ارگان‌های اکتودرمال، از قبیل مو، پر، فلس، منقار و بسیاری از ارگان‌های برون‌ریز دارند. این شباهت‌ها با مورفوژنز ناپدید می‌شوند. آغاز رشد و نمو دندان شامل یک سری از برهمکنش‌های مولکولی القایی متقابل متوالی میان سلول‌های اپی‌تلیومی دندان و سلول‌های اکتومزانشیمی زمینه‌ای می‌باشد (Jernvall و همکارانش، ۲۰۰۰). هر چند اولین سیگنال القاکننده تمایز از مزانشیم در اندام‌های اکتودرمی از مزانشیم منشأ می‌گیرد، در رشد و نمو دندان، وقایع ریخت‌زایی توسط سیگنالی از اپی‌تلیوم آغاز می‌گردد (Pispaand Thesleff، ۲۰۰۳).

چندین مطالعه نوترکیبی نشان داده است که فقط سلول‌های اولیه اپی‌تلیوم اولین قوس (روزهای ۵/۱۱-۸ جنینی (ED) از رشد موش) و اکتومزانشیم (ED 1 2) پتانسیل پیدایش دندان را دارند (Mina و Kollar، ۱۹۸۷، Lemus، ۱۹۹۵).

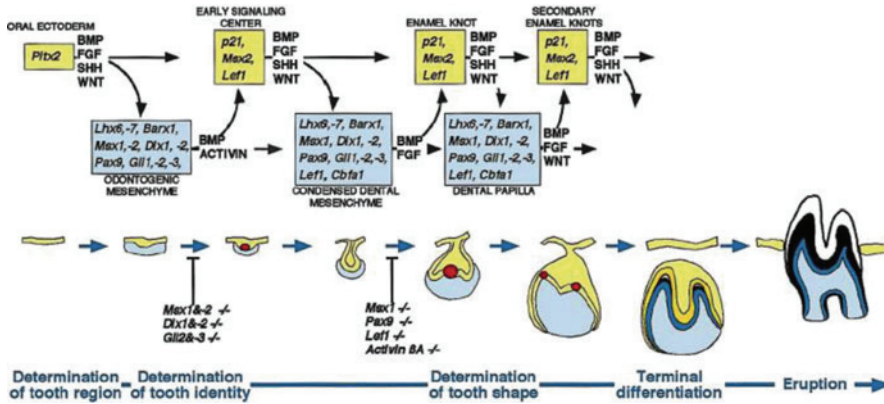
ابعاد مولکولی رشد و نمو دندان، مشابه رشد و نمو دیگر اندام‌ها است و شامل برهمکنش‌های اپی‌تلیالی-مزانشیمی می‌باشد. مجموعه‌ای از مولکول‌ها (تقریباً ۳۰۰ عدد) در رشد و نمو دندان نقش دارند که شامل فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFs)^۳، پروتئین‌ها مورفوژنتیک استخوانی ((BMPs))^۴، Sonic Hedghog (خار پشت صوتی) (SHH) و wntless integrated (WNTs) می‌باشند. همانطور که قبلاً ذکر شد، BMP4 بصورت آنتاگونیست با FGF8 عمل می‌کند (و این برهمکنش در الگو یابی دوره‌ای نقش دارد (Neubuser و همکاران، ۱۹۹۷). گروه Irma Thesleff از دانشگاه هلسینکی در مورد ویژگی‌های کلیدی تکامل دندان کار می‌کنند و وب‌سایت آنها شامل طیف گسترده‌ای از

Embryonic days (۲)

Fibroblast Growth Factors (۳)

Bone Morphogenetic Proteins (۴)

http://bite-it.helsinki-fi (۵)



شکل ۱-۲: نمایش شماتیک از فاکتورهای پیام رسان و رونویسی که پیام رسانی متقابل میان اپی تلیوم و مزانشیم را در طول رشد و نمو دندان میانجی گری می کند. آبشارهای مولکولی، در بالا و مراحل مورفولوژیک متناظر در زیر آن نشان داده شده است. فاکتورهای رونویسی و پیام رسان که برای مراحل تکاملی خاصی، حائز اهمیت هستند به ترتیب بصورت چهار گوش و بالای فلش هان نشان داده شده اند. توجه داشته باشید که چگونه یک مسیر سیگنالی، بصورت تکراری در طول تکامل دندان استفاده می شود و چگونه رشد و نمو دندان در موش های آزمایشگاهی که ژنهای مرکز سیگنالینگ اولیه یا مرحله گره مینای دندان آنها حذف شده است متوقف می شود. راهنما: زرد، اپی تلیوم دندان؛ قرمز، گره مینای دندان؛ آبی، مزانشیم دندان انتشار یافته از نتایج مطالعه‌ی Thesleff و Jernvall (۲۰۰۰) با اجازه قبلی انتشارات.

اطلاعات و گزارشات منتشر شده قبلی است و بنابراین تلفیقی از کار محققان در این زمینه به شمار می رود. وب سایت^۵، منبعی را برای بیان فاکتورهای رشد، گیرنده ها، مولکول های پیام رسان، عوامل رونویسی، مولکول های درون سلولی، مولکول های خارج سلولی و مولکول های غشای پلاسمایی در طول مراحل مختلف رشد و نمو دندان در موش ها، رت ها، انسان و دیگر گونه ها فراهم می کند. ارتباط مولکولی میان اکتودرم دهان و مزانشیم او دنتوژنیک در طول رشد و نمو دندان بسیار پیچیده است (شکل ۱-۲) (Jernvall و Thesleff، ۲۰۰۰). دانش گسترده ای در مورد مبادلات سیگنالی وجود دارد که برای کنترل تمایز و تغییرات مورفولوژیکی و بیان ژن های خاص وابسته به فضا و زمان در طول تشکیل دندان ضروری هستند، ولی هنوز در مورد نحوه تنظیم سیگنال ها (یعنی کاهش یا افزایش) اطلاعات کمی داریم (Tucker and Sharpe، ۲۰۰۴). تمام داده ها نشان می دهند که هیچ ژن منفردی وجود ندارد که به طور مستقیم وابسته به اتونوز یا فقدان هر گونه دندان خاص باشد. در عوض، آغاز و ریخت زایی دندان با عملکرد هماهنگ عوامل ژنتیکی و اپی