

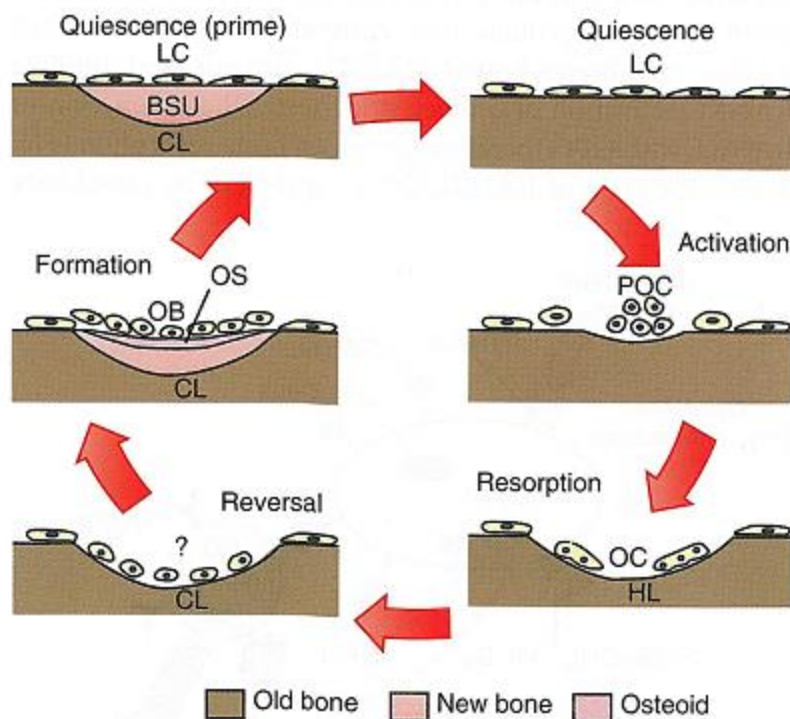
Turnover استخوانی در حرکت ارتودنسی دندان

استنوزنزیس و modeling و ریمادلینگ استخوانی

ساختار استخوان به سه شیوه اصلی قابل تغییر است: (۱) استنوزنزیس، (۲) modeling استخوانی، (۳) ریمادلینگ استخوانی. استنوزنزیس زمانی رخ می دهد که استخوان بر روی بافت نرم شکل گیرد؛ این پروسه به آرامی حین تکامل جنینی، مراحل اولیه ی رشد و ترمیم بافتی روی می دهد. دو زیر گروه اصلی این پروسه، شامل استخوانی شدن داخل غشایی و استخوانی شدن داخل غضروفی هستند؛ که در اولی استخوان بر روی بافت نرم فیبروز، و در دومی عموماً بر روی غضروف شکل می گیرد. استنوبلاستها حاصل تمایز سلولهای مزانشیمی بوده و مستقل از استنوکلاست ها عمل می کنند و منجر به فراهم شدن پتانسیل بالایی جهت ایجاد مقادیر قابل ملاحظه ای از استخوان می شوند.

Modeling از طریق تشکیل استخوان بر روی بافت استخوانی موجود در نواحی سطحی گسترده و طی بازه های قابل توجه زمانی رخ می دهد. این نوع از turnover استخوانی حین رشد و تکامل جمجمه و صورت روی داده و باعث تغییراتی در شکل ساختار و یا translation سطوح می گردد. برای مثال زائده آلئولار مندیبل از طریق modeling تحلیلی بر سطح قدامی و modeling تشکیلی بر سطح خلفی خود طویل می شود. از نقطه نظر ارتودنسی modeling نه تنها در رشد طبیعی ساختارهای جمجمه و صورت بلکه در تغییرات اندازه و شکل آلئول حین حرکت دندان نیز حائز اهمیت است.

ریمادلینگ یک مکانیسم ترمیمی و شامل یک سری وقایع سلولی است که به طور دوره ای، طی حیات رخ می دهد (تصویر ۷-۵). این پروسه تنها مکانیسم فیزیولوژیک حفظ و ترمیم یک پارچگی ساختاری استخوان است. چرخه ی ریمادلینگ استخوان با بازه ی زمانی تحت عنوان "activation" آغاز می گردد که با فراخوانده شدن و فعال شدن استنوکلاست ها در ناحیه ای که remodel می شود، مشخص می گردد. به دنبال آن با حذف یک "packet" استخوانی، فاز تحلیلی شروع می شود. پس از زمان محدودی، پروسه ی تحلیل متوقف می شود. این فاز "reversal" نام دارد. متعاقب فاز reversal، یک فاز تشکیلی آغاز می شود که همراه با فراخوانی سلولهای تشکیل دهنده استخوان به ناحیه و ترمیم فعالانه ی ضایعه ی ایجاد شده حین فاز تحلیلی است. با تکمیل چرخه، سطح استخوان وارد حالت rest می شود. در بالغین سالم سطوح استخوانی عمدتاً در وضعیت rest هستند، با این حال درصد کمی از جمعیت سلولی، در حال پیشروی در فازهای دیگر هستند. ریمادلینگ در هموستاز کلسیم و هم چنین ایجاد تغییرات در ماتریکس استخوانی که خصوصیات مکانیکی استخوان در پاسخ به نیروی تغییر یافته را اصلاح می کند، حائز اهمیت است. افتراق بین ریمادلینگ و modeling استخوانی در آن است که در ریمادلینگ، فعالیت های استوبلاستی و استنوکلاستی بر روی یک ناحیه رخ می دهد؛ اما در modeling بر روی نواحی مختلف صورت گرفته و آنرا قادر به اعمال تغییرات مورفولوژیک در استخوان می سازد.



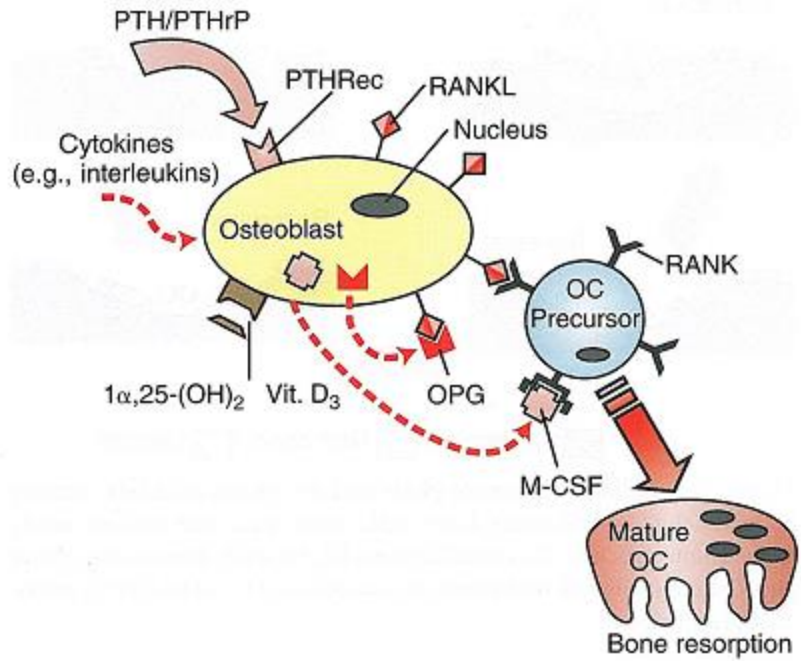
تصویر ۵-۷ فاز توقف (quiescence) سلولی و پنج فاز فعالیت سلولی در ریمادلینگ استخوان تراپکولار. *BSU*، واحد ساختاری استخوان یا ساختار استخوانی جدیداً شکل گرفته؛ *CL*، لاکونای بسته؛ *HL*، لاکونای هوشیپ/ حفره ی تحلیلی؛ *LC*، سلولهای پوشاننده؛ *OB*، استئوبلاست ها؛ *OC*، استئوبلاست ها؛ *OS*، استئوئیدها؛ *POC*، پیش سازهای استئوکلاست.

مکانیسم های سلولی و ملکولی در ریمادلینگ و modeling استخوانی

یک پارچگی ساختار اسکلتی، نتیجه ی تعامل دینامیک بین استئوبلاستهای تشکیل دهنده ی استخوان و استئوکلاست های تحلیل برنده ی آن است. سرعت ریمادلینگ به طور اولیه توسط سلولهای اجداد استئوبلاستی که علاوه بر تشکیل استخوان مسئول فعال کردن و فراخوانی پیش سازهای استئوکلاست ها نیز هستند، تعیین می شود.^{۲۹-۳۱} اساس ارتباط بین استوبلاستها و استئوکلاستها مدت ها نامشخص بود، تا اینکه گروه های متعددی مستقل از یکدیگر، حضور یک عامل حد واسط بر روی سطح استئوبلاست ها را شناسایی کردند، که مسئول القای استئوکلاستوزنزیس بود. این عامل، عضوی از خانواده ی فاکتورهای نکروز کننده ی تومور (TNF) بوده و receptor activator of nuclear factor κ B ligand یا RANKL نام دارد. اتصال RANKL به گیرنده ی خود یا همان receptor activator of nuclear factor κ B (RANK) که بر روی سطح سلولهای پیش ساز استئوکلاستی بیان می شود، منجر به القای استئوکلاستوزنز و فعال شدن استئوکلاست ها (در حضور macrophage colony-stimulating factor) شده و در نتیجه تحلیل استخوان را افزایش می دهد.^{۳۴،۳۵} با این حال RANKL قادر به اتصال به استئوپروتگرین (OPG) هم هست، که یک decoy receptor protein محلول بوده که به طور رقابتی به پروتئین های RANKL متصل یه سطح غشای سلول متصل شده و عمل استئوکلاستوزنزیس را که توسط RANKL فعال می شود، را مهار می کند. بنابراین واکنش RANKL با OPG تحلیل استخوان را کاهش می دهد (تصویر ۵-۸).^{۳۶}

نسبت بیان RANKL/OPG توسط استئوکلاست ها یک تعیین کننده ی کلیدی در سرعت فراخوانی و فعال شدن استئوکلاست های نابالغ است. پیش از این، ژنهای مذکور در دندانپزشکی، قویاً به عنوان عوامل مسبب تغییرات استخوان آلوئول به شمار می آمدند. محصولات RANKL و OPG در سلولهای پریدنتال انسان شناسایی شده اند.^{۳۷} از دید پاتولوژیک، لنفوسیت ها و ماکروفاژهای درون بافت های دچار پریدنتیت، مرتبط با تولید پروتئین RANKL بوده، و سلولهای اندوتلیال، مرتبط با محصولات OPG، هستند.^{۳۸} از منظر ارتودنسی، بسیار محتمل است که تغییرات فشار در محیط میکروسکوپی ساکت دندان از طریق کنترل محصولات پروتئینی قادر به up-regulation و down-regulation ژنهای RANKL و OPG و نهایتاً ریمادلینگ استخوانی باشد.

سرعت ریمادلینگ استخوانی علاوه بر نقش برجسته ی نسبت RANKL/OPG در تنظیم استئوکلاست ها توسط استئوبلاست ها، تحت کنترل سایر مکانیسم های موضعی و سیستمیک نیز هست. مکانیسم های موضعی یا پاراکرین شامل تعداد زیادی از سایتوکاین های التهابی است (مثلاً اینترلوکین، TNFs، و فاکتورهای رشد) که دارای فعالیت های بیولوژیک اثرگذار بر تک تک فازهای چرخه است (تصویر ۹-۵).^{۳۹} بعلاوه، شواهدی بیانگر آنند که تغییرات بیان ژنی عوامل bioactive می تواند مستقیماً بر روی سلولهای استخوان رخ دهد. کنترل سیستمیک ریمادلینگ استخوان از طریق مکانیسم های اندوکراین متعددی صورت می گیرد که شامل هورمونهای کلسیوتروپیک (مثلاً هورمون پاراتیروئید (PTH) و $1\alpha,25-$ (OH)₂ vitamin D₃) و استروئیدهای جنسی (مثلاً استروژن) است.^{۴۰-۴۲} این عوامل به عنوان واسطه ای برای تنظیم تعادل استئوبلاست-استئوکلاست بر روی استئوبلاستها اثر گذاشته و قادر به up-regulation و یا down-regulation آبخاری از مسیرهای سیگنالی دهنده ای هستند که نهایتاً بیان ژنهای خاص ضروری برای سنتز پروتئین های دخیل در ریمادلینگ را تحت تاثیر قرار می دهند. برای مثال، استروژن قادر به مهار تحلیل استخوانی بوده و حداقل بخشی از اثرش ناشی از تنظیم تولید سایتوکاین های متعددی از جمله اینترلوکین-۶ (IL-6)، IL-1، RANKL، و OPG توسط سلولهای اجدادی استئوبلاستیک است.^{۴۳} مفاهیم بالقوه و یافته های اخیر در کاربردهای این علم در ارتودنسی در انتهای فصل مورد بحث آورده شده اند.



تصویر ۵-۸ تنظیم استئوکلاستوژنزیس توسط استئوبلاست ها. RANKL باعث القای تمایز استئوکلاست های نابالغ (OC) به استئوکلاست های بالغ و فانکشنال می گردد؛ در حالیکه استئوپروتئوگترین (OPG) یک decoy receptor است که به عنوان مهارکننده ی binding رقابتی برای RANKL عمل می کند. RANKL یک پروتئین گیرنده ی متصل به سطح سلول است و بنابراین به واکنش های سلول-به-سلول نیاز دارد. فاکتور تحریک کننده ی کلونی ماکروفاژی (M-CSF) نیز یک کو-فاکتور ضروری است. ویتامین D₃ و سایتوکاین های مختلفی وجود دارد که دارای اثرات down-regulatory بر روی بیان ژن OPG، و اثرات up-regulatory بر روی بیان ژن RANKL هستند. PTH، پاراتیروئید هورمون؛ PTHRec، گیرنده ی PTH؛ PTHrP، پروتئین مربوط به PTH.