

Regeneracija upotrebom faktora rasta u parodontologiji

Anđelina Šekelja¹

Daria Sitnik¹

doc. dr. sc. Ivan Puhar²

[1] studentice šeste godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[2] Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Faktori rasta velika su obitelj polipeptidnih hormona koji stimuliraju mnoštvo različitih događaja u stanici: proliferaciju, kemotaksiju, diferencijaciju, produkciju izvanstaničnih matriksnih proteina te samo stanično preživljavanje (1). Potreba za upotrebom faktora rasta u parodontologiji javlja se u sklopu kirurškog liječenja parodontitisa. Podloga svim patološkim promjenama u ustima je neadekvatna oralna higijena, dentobakterijski plak i moguće sistemske bolesti. Rezultat terapije uvelike ovisi o pacijentovoj suradnji i brizi. Svrha upotrebe faktora rasta je obnova izgubljenih potpornih struktura, uspostava biološke širine te dobitak zdravog i funkcionalnog parodonta (Slika 1) (2). Klinički se primjenjuju u obliku različitih gotovih preparata ili se njihov terapijski potencijal izravno ili neizravno iskorištava primjenom koštanih i krvnih derivata kao što su: PRP, PRF, PRGF, derivati caklinskog matriksa i sl. (3,4)

Ciljevi regeneracije

Regeneracija podrazumijeva stvaranje ili uspostavljanje izgubljenog ili oštećenog dijela na takav način da se građa i funkcija tkiva zadrže (*restitutio ad integrum*) (2). Reparacija predstavlja cijeljenje koje se oblikom ili funkcijom razlikuje od originalnog tkiva (5).

Regeneracija spada u domenu zahtjevnog ili teško ostvarivog konačnog cilja jer podrazumijeva *de novo* nastanak pričvrstka, dok reparacijom na mjestu izgubljenog pričvrstka nastaje dugi spojni epitel (6).

Vrlo je važno regenerirati vezivni pričvrstak koji je mnogo otporniji od

spojnog epitela i služi kao svojevrsna zaštita parodonta. Regeneracijom pričvrstka vraća se čvrstoća te se sprječava prodiranje mikroorganizama u područje parodontnog ligamenta. Biološka širina i zdrav parodont ostvaruju se ako se obnove cement, alveolarna kost, parodontni ligament i gingiva.

Struktura i mehanizam djelovanja

Faktori rasta su po građi mali proteini koji potiču celularni odgovor nakon što se vežu za specifične površinske receptore, a reguliraju ključne događaje u cijeljenju (7). Sintetizirani su u biološki inaktivnim polipeptidnim formama i pohranjeni u citoplazmi ili u ekstracelularnom matriksu. Kroz niz kompliciranih signalnih puteva prenose signal do jezgre stanica. Djeluju na genotipska i fenotipska obilježja stanica, odnosno aktiviraju specifične gene i reguliraju staničnu aktivnost. Mogu djelovati lokalno ili sistemno i utjecati na stanice različitim načinima: autokrino, parakrino, intrakrino, juktakrino i endokrino (8). Faktori rasta su regulirani kroz kompleksan sustav povratnih informacija. Širu su primjenu našli u području tkivnog inženjstva. Mogućnost obnove izgubljenih struktura temelji se na tri ključna elementa (9,10,11.):

- Nosač (biomaterijali)
- Signalne molekule
- Ciljne stanice

Indikacije

Podloga svim patološkim promjenama u ustima je loša oralna higijena, dentobakterijski plak i moguće sistemske bolesti koje mogu dovesti do gingivitisa,

parodontitisa, osteonekroze itd. Primjena ne mora biti isključivo vezana uz patološke promjene. Koriste se radi brže i bolje regeneracije u određenim kirurškim zahvatima (2). Kako bi regeneracija bila zadovoljavajuća, potrebno je područje aplikacije faktora rasta prethodno pripremiti. Krvna opskrba je izuzetno bitna (12) jer omogućuje konstantan doprinos kisika, hranjivih tvari, faktora rasta, a u isto vrijeme odvodi štetne produkte metabolizma.

Faktori rasta

Najviše istraženi faktori rasta u parodontologiji su: PDGF (platelet-derived growth factor), TGF- β (transforming growth factor - β), BMP (bone morphogenetic protein), IGF (insulin-like growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor) (6).

PDGF je faktor rasta izdvojen iz trombocita (Slika 2). Po građi je dimerni glikoprotein koji se sastoji od nekoliko podjedinica, a pojavljuje se u četiri izoforme (A, B, C, D). Sintetiziran je, pohranjen i otpušten primarno iz α -trombocitnih granula nakon njihove aktivacije, ali ga proizvode i glatke mišićne stanice, aktivirani makrofagi, endotelne stanice, fibroblasti, gljalne stanice te hematopoetske stanice koštane srži. (13) U kliničkoj je upotrebi sintetski oblik ovog faktora rasta GEM 21S[®]. Ovaj graft materijal se sastoji od koncentrirane otopine pročišćenog rhPDGF-BB-a i osteokonduktivnog matriksa (koštani nosač), a to je beta-trikalcij fosfata (β -TCP). (14)

BMP su multifunkcionalni čimbenici rasta koji pripadaju superobitelji

TGF- β . Najčešće korišteni oblici su BMP-2, BMP-6 i BMP-7. (13) Njihovi izvori u tijelu su: koštana srž, skeletni mišić, slezena, mozak, pluća, jetra. Utječu na regulaciju ekspresije širokog raspona ciljnih gena uključenih u fiziologiju kosti, samim time osteoinduktivni su moderatori. Potiču proliferaciju endotelnih i mišićnih stanica te diferencijaciju mezenhimalnih matičnih stanica u osteoblaste, hondroblaste i cementoblaste. (15)

IGF su polipeptidi u skupini s inzulinom i relaksinom. Primarno su sintetizirani u jetri, a lokalno od osteoblasta. Imaju posrednički efekt u formaciji kosti i cijeljenju. Djeluju na proliferaciju matičnih stanica pulpe i parodontnog ligamenta, posebice na diferencijaciju potonjih u fibroblaste. (13) U stomatološkom području su bitni jer blokiraju kolagenazu održavajući parodont i gingivu stabilnima te smanjuje broj osteoklasta. IGF je važan čimbenik rasta jer ima i antiapoptotički efekt čime promovira migraciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica.

VEGF je važan signalni protein te član faktora rasta izdvojenih iz trombocita. Ciljno tkivo su stanice krvnih žila, a uključen je u vaskulogenezu (*de novo* formacija embrionalnog krvožilnog sustava) i angiogenezu (rast žila iz postojeće vaskulature). Sama angiogeneza je kontrolirana, ne samo VEGF-A nego i FGF-om, TGF-beta i angiopoetinom-1 i 2. (16) Vaskulatura se smatra u tkivnom inženjerstvu izuzetno bitnom za preživljavanje stanica omogućujući im adekvatnu ishranu, dovoljnu količinu kisika te uklanjanje štetnih produkata metabolizma. Također, stvaranjem kolateralne cirkulacije pospješuje regeneraciju i postiže brže cijeljenje.

FGF je velika polipeptidna obitelj koja sadrži više od dvadeset članova, a njihov najkorišteniji oblik je FGF-2. On stimulira cijeljenje rane promičući angiogenezu, proliferaciju stanica i sintezu nekolegenih proteina. (11) Njegov učinak se očituje u području parodontnog

ligamenta. Određena istraživanja pokazala su kako ima utjecaj na rast i razvoj koštanog tkiva.

Primjena

Osim u stomatologiji, faktori rasta našli su široku primjenu i u ostalim medicinskim granama. Potencijal faktora rasta može se koristiti izravno ili neizravno u obliku koštanih i krvnih derivata.

Zasebni regenerativni materijal baziran na caklinskim proteinima, poznat pod komercijalnim nazivom Emdogain, je biološki proizvod formuliran kako bi se omogućila regeneracija parodonta oponašajući normalan razvoj parodontnog tkiva prilikom razvoja zuba (Slike 3 i 4) (17). Prije nego što se prekursorske stanice diferenciraju, Hertwigova epitelna ovojnica izlučuje caklinske matriksne proteine (EMP) koji se s čimbenikom rasta TGF-beta vežu na površinu dentina. Upravo je taj događaj ključan za daljnje odvijanje cementogeneze. Razlog kliničkoj upotrebi EMP-a je činjenica da su caklinski matriksni proteini izloženi na površini korijena zuba u razvoju prije stvaranja cementa. Brojna *in vitro* istraživanja govore o tome kako EMP modulira ponašanje različitih tipova stanica, inducira sekreciju TGF-beta i IL-6 u stanicama parodontnog ligamenta. On poboljšava proliferaciju stanica parodontnog ligamenta, osteoblasta, osteocita uz parodontnu liniju te fibroblasta gingive. (18) Inhibira proliferaciju epitelnih stanica uz korijensku površinu što je vrlo važno jer bi u protivnom nastao dugi spojni epitel, a ne novi pričvrstak.

Uz koštane derivate, primjer iskoristavanja potencijala faktora rasta su i krvni derivati. Postoji više metoda koje imaju sličan princip rada. Najčešće korištene su: PRP (platelet-rich plasma), PRF (platelet-rich fibrin), PRGF (platelet rich in growth factors), itd. Protokol navedenih metoda započinje vadenjem venske krvi pacijenta, koja se potom centrifugira i razdvoji na više slojeva. Dobiveni želatinozni pripravak koji sa-

drži koncentrirane faktore rasta odmah je spreman na aplikaciju u željeno područje (19) (Slika 5). Osim faktora rasta, navedeni oblici su bogati i vlastitim protuupalnim molekulama pa smanjuju upalu u tijeku cijeljenja i djeluju bakteriostatski. Sustavi su autologni, biokompatibilni i dobro istraženi te nema rizika od odbacivanja. Najveće prednosti rada s PRF-om su jednostavnost priprema preparata, dostupnost svakom pacijentu te minimalna trauma. Objavljeno je više radova na temu upotrebe PRP-a i PRF-a u parodontnoj, oralnoj, maksilofacijalnoj i plastičnoj kirurgiji te u otorinolaringologiji. Neka od područja primjene su: augmentacija sinusa nakon podizanja dna maksilarnog sinusa, prezervacija alveola nakon vadenja zuba, vođena regeneracija kostiju, vođena regeneracija tkiva te cijeljenje mekih tkiva u mukogingivnoj kirurgiji. (3)

Zaključak

Važno je naglasiti kako su faktori rasta molekule koje su dio našeg organizma, a njihovom egzogenom primjenom na točno određeno oštećeno područje možemo iskoristiti njihov veliki potencijal. Upotreba prethodno nabrojanih metoda služi kao pomoć u regeneraciji i cijeljenju tkiva. ☉

LITERATURA

- Smith PC, Martínez C, Cáceres M, Martínez J. Research on growth factors in periodontology. *Periodontol* 2000. 2015 Feb 1;67(1):234-50.
- Lang NP, Lindhe J, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry :Regenerative periodontal therapy*. 2 Volume Set. Hoboken; John Wiley & Sons; 2015. p.901-969.
- Blašković M, Gabrić Pandurić D, Katanec D, Brozović J, Gikić M, Sušić M. Primjena trombocitima obogaćenog fibrina u oralnoj kirurgiji. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik*. 2012 Dec 15;18(103).
- Sam G, Vadakkekuttal RJ, Amol NV. In vitro evaluation of mechanical properties of platelet-rich fibrin membrane and scanning electron microscopic examination of its surface characteristics. *J Indian Soc Periodontol*. 2015 Jan;19(1):32
- Bosshardt DD, Stadlinger B, Terheyden H. Cell-to-cell communication—periodontal regeneration. *Clin Oral Implants Res*. 2015 Mar 1;26(3):229-39.
- Stavropoulos A, Wikesjö UM. Growth and differentiation factors for periodontal regeneration: a review on factors with clinical testing. *J Periodontal Res*. 2012 Oct 1;47(5):545-53.
- Raja S, Byakod G, Pudukalkatti P. Growth factors in periodontal regeneration. *Int J Dent Hyg*. 2009 May;7(2):82-9.
- Ito Y. Action mechanism of growth factors. *Nihon Rinsho*. 2008 May;66(5):873-80.
- Atienza-Roca P, Cui X, Hooper GJ, Woodfield TBF, Lim KS. Growth Factor Delivery Systems for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1078:245-269.
- Chen FM, Zhang M, Wu ZF. Toward delivery of multiple growth factors in tissue engineering. *Biomaterials*. 2010 Aug;31(24):6279-308.
- Murakami S. Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? *Periodontol* 2000. 2011 Jun;56(1):188-208.
- Kaigler D, Avila G, Wisner-Lynch L, Nevins ML, Nevins M, Rasperini G et al. Platelet-derived growth factor applications in periodontal and peri-implant bone regeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(3):375-5.
- Lee J, Stavropoulos A, Susin C, Wikesjö UM. Periodontal regeneration: focus on growth and differentiation factors. *Dental Clinics*. 2010 Jan 1;54(1):93-111.
- Singh P, Suresh DK. Clinical evaluation of GEM 21S(*) and a collagen membrane with a coronally advanced flap as a root coverage procedure in the treatment of gingival recession defects: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol*. 2012 Oct;16(4):577-83.
- Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E, Navarro RD, Sogayar MC, Granjeiro JM. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. *J Dent Res*. 2014 Apr;93(4):335-45.
- Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J Biochem*. 2014 Jul;156(1):1-10.
- Straumann [Internet]. Basel, Straumann; 2020. Literature Straumann; 2020. Available from: <https://www.straumann.com/hr/en/dental-professionals/science/literature/straumann-emdogain.html>
- Sculean A, Kiss A, Miliauskaitė A, Schwarz F, Arweiler NB, Hannig M. Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep;35(9):817-24.
- Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Wang HL, Chandad F. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Invest*. 2017 Jul 1;21(6):1913-27.1