الخلايا الجذعية وتطبيقاتها في جراحة الفم والفكين

الأستاذ الدكتور

إلياس بطرس

عميد كلية طب الأسنان

جامعة الأندلس الخاصة للعلوم الطبية

أهم استخدامات الخلايا الجذعية في جراحة الفم والفكين

• تدبير العيوب العظمية	Management of osseous defects
• زرع الأسنان	Implant surgery
• إعادة بناء المفصل الفكي الصدغي	TMG reconstruction
• تدبير أمراض النسج الداعمة	Management of periodontal diseases
• جراحة شقوق الشفة وقبة الحنك	Cleft lip & palate surgey

- تُصنف الخلايا الجذعية إلى ثلاثة مجموعات رئيسية:
  ١. الخلايا الجذعية الجنينية ESC
  ٢. الخلايا الجذعية البالغة ASC
  ٣. الخلايا الجذعية المُحفزة iPSC. حيث يتم الحصول عليها من التلاعب الجيني بخلايا جسم الإنسان.
- نحصل على الخلايا الجذعية البالغة من نسج بالغة مثل: نقي العظم، الحبل السري، السائل الأمينوسي، الدماغ، الكبد، البنكرياس، القرنية، النسيج الدهني واللب السني.

مصادر الخلايا الجذعية المستخدمة في جراحة الفم والفكي

١-نقي العظم Bone Marrow

نحصل عليه من جمع العظم في من الأضلاع أو العظم الحرقفي.

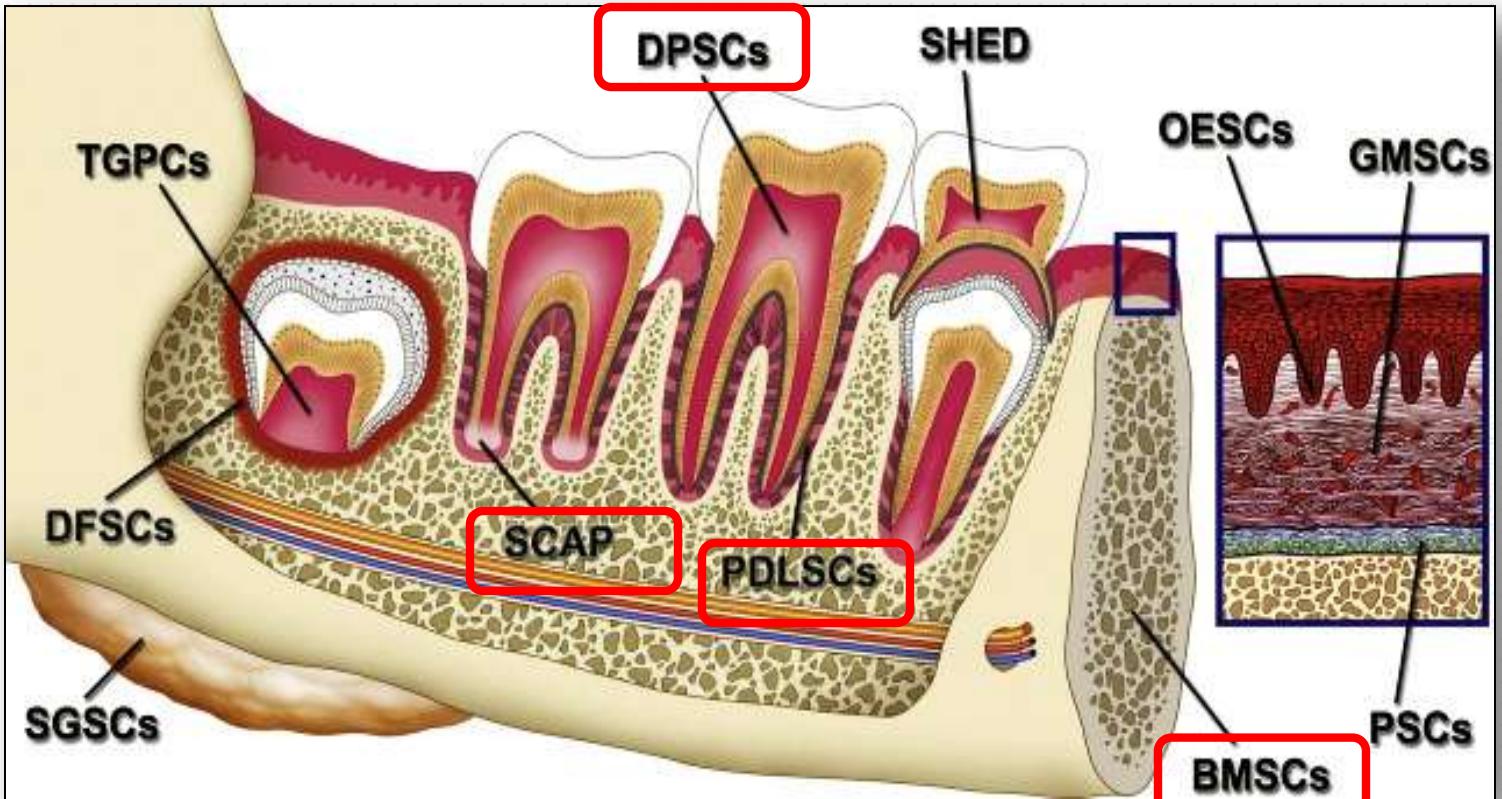
٢- النسيج الدهني Adipose tissue

نحصل عليه من استئصال الدهن أو شفط الدهن بالرشف

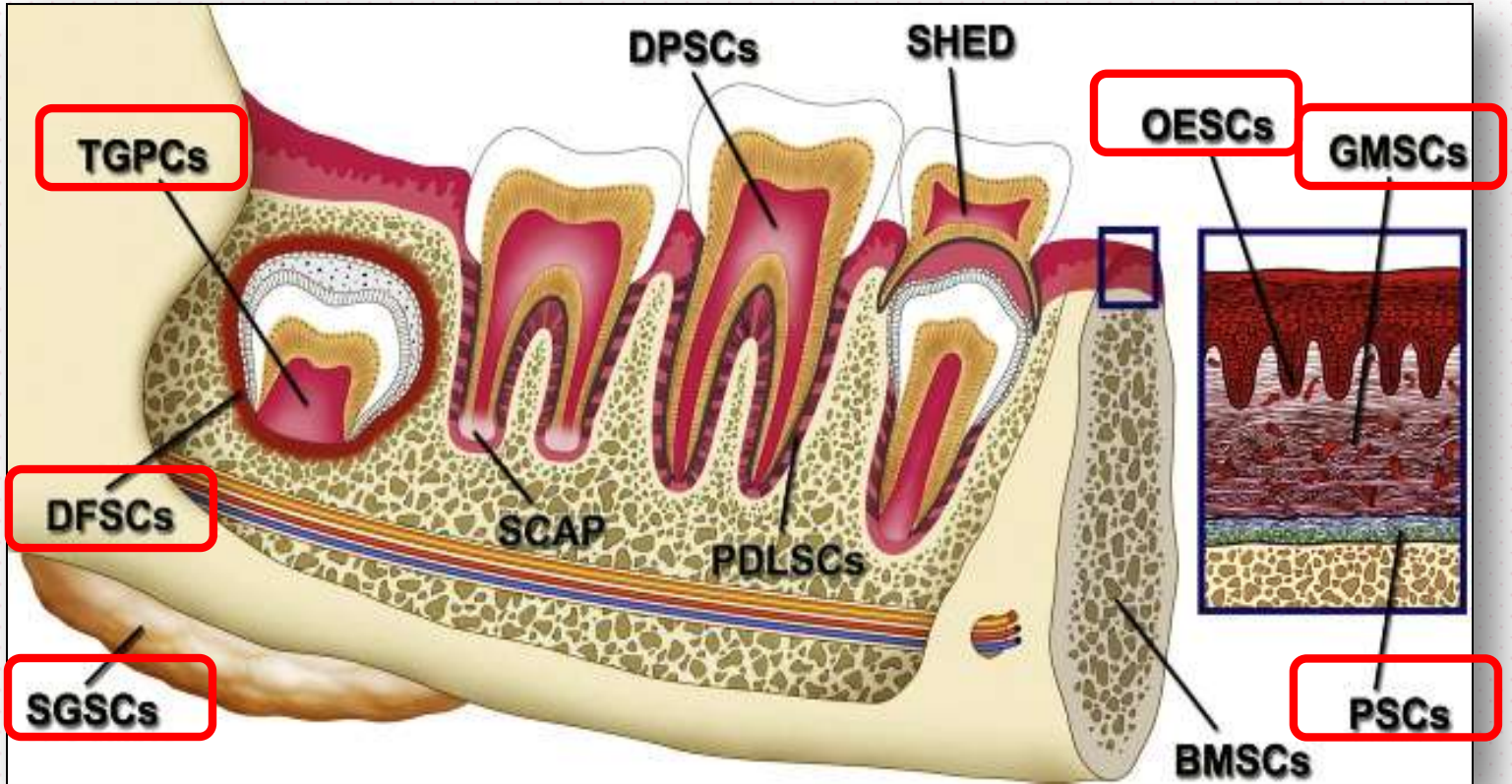
٣- خلايا جذعية من المنطقة الفكية الوجهية.

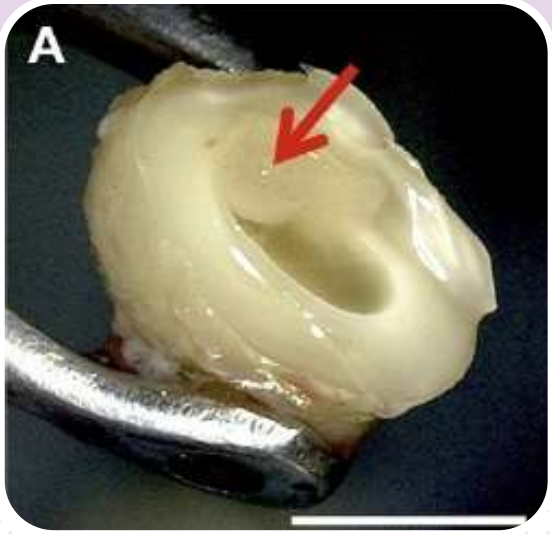
مصادر الخلايا الجذعية في المنطقة الوجهية الفكية

١. الخلايا الجذعية من لب السني DPSCs.
٢. الخلايا الجذعية من الرباط السني PDLSCs
٣. الخلايا الجذعية من الحليمة الذروية SCAP
٤. الخلايا الجذعية المشتقة من نقي العظم BMSCs



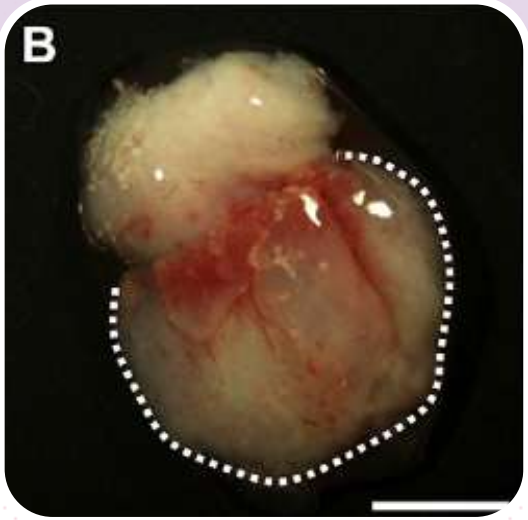
٥. الخلايا الجذعية من الجريب السني DFSCs
٦. الخلايا الجذعية الميزانشيمية من اللثة GMSC
٧. الخلايا الجذعية من الغدد اللعابية SGSC
٨. الخلايا الجذعية المشتقة من براعم الاسنان TGPCs
٩. الخلايا الجذعية من الخلايا البشرية الفموية السليفة OESCs
٠١. الخلايا الجذعية المشتقة من السمحاق PSCs





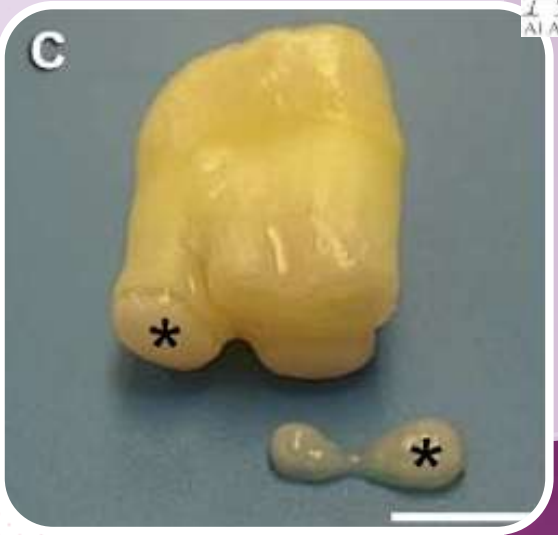
بعد قص السن أفقياً وكشف النسيج اللبي (السهم)

يوفر هذا اللب خلايا جذعية سنية DPSCs



رحى ثالثة منطمرة مقلوعة لدي مريضة عمرها ١٠ سنوات.

يلاحظ الجريب السني (الخط المنقط) الذي يوفر خلايا جذعية سنية جريبية DFSCs

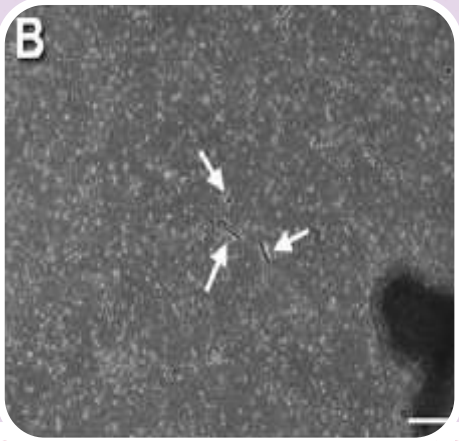


رحى ثالثة منطمرة مقلوعة لدى مريض عمره ١٦ سنة.

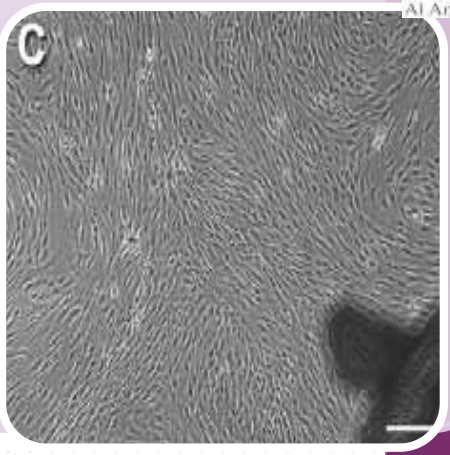
تحوي حليمات جذرية ذروية (النجمة) والتي هي مصدر للخلايا الجذعية الحليمية الذروية SCAP

مصادر الخلايا الجذعية في النسج السنية عند البالغين

رشف نقي العظم السنخي من الفك العلوي الأدرد من أجل عزل خلاياه الجذعية BMSC



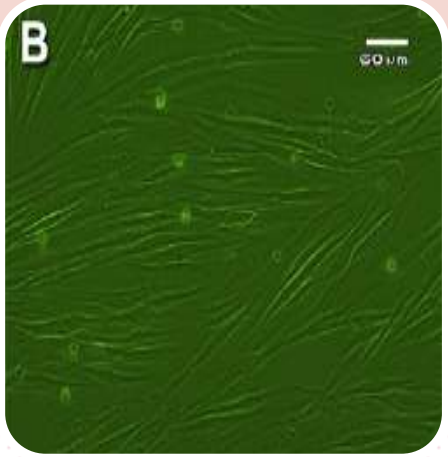
خلايا جذعية مشتقة من نقي العظم BMSC (الأسهم) ، بعد ٥ أيام من وضعها في وسط خاص .



تمدد الخلايا الجذعية المشتقة من العظم بعد ١٥ يوم من زرعها في الوسط الخاص.

نقي العظم كمصدر للخلايا الجذعية في المنطقة الفكية الوجهية

استئصال اللثة أثناء إجراء زرع للمريض



عزل صانعات الليف fibroblasts من اللثة المستأصلة.

إنتاج خلايا جذعية محرضة iPS من صانعات الليف اللثوية بواسطة التنبيغ الفيروسي retroviral transduction

إنتاج خلايا جذعية مُحرضة iPS مصدرها من اللثة الفموية

مراحل نشوء وتطور المعالجة بالخلايا الجذعية

- يُصنف تطور المعالجة التجديدة للنسج والخلايا إلى مرحلتين رئيسيتين:

١) مرحلة المعالجة بالمواد

٢) مرحلة المعالجة بالخلايا الجذعية

وتقسم كل مرحلة إلى عدة أجيال كما هو موضح بالأشكال اللاحقة.

مرحلة المعالجة المعتمدة على المواد

الجيل الأول
سقالات من المواد الحيوية

- الأغشية (الكولاجين، البوليمير، التيتانيوم)
- المواد التي أساسها فوسفات الكالسيوم
  - الهيدروكسي أباتيت HA (NeoBone®)
  - الطعم العظمي البقري (Bio-Oss®)

الجيل الثاني
عوامل النمو

- البلازما الغنية بالصفيحات PRP
- BMP-2
- PDGF-BB
- FGF-2

مرحلة المعالجة المعتمدة على الخلايا الجذعية

الجيل الثالث
الخلايا الجذعية الميزانشيمية MSCs

- خلايا جذعية مشتقة من :
  - نقي العظم
  - الأسنان
  - السمحاق
  - النسيج الدهني

الجيل الرابع
بناء الخلايا الجذعية

- البناء ثلاثي الأبعاد للخلية

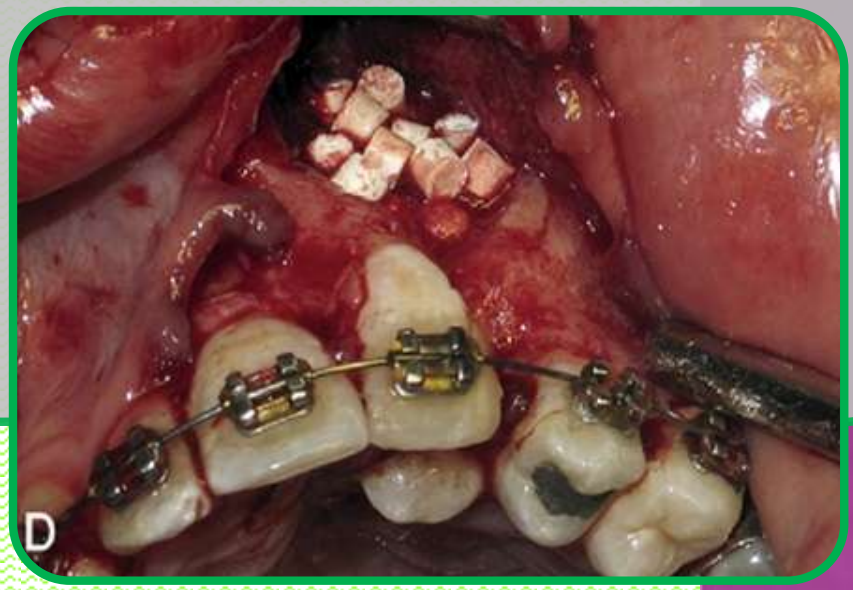
الجيل الخامس
استبدال عضو/نسيج

- الخلايا الجذعية المحفزة iPS cells
- خلايا جذعية ميزانشيمية معدلة تنتج نسيج/سن مهندس حيوياً

استخدام الخلايا الجذعية في تدبير العيوب العظمية

- تعمل الخلايا الجذعية على تجديد العظم وتستخدم في تصحيح العيوب القحفية الوجهية الكبيرة المسببة عن الرضوض، استئصال الأورام والأكياس الكبيرة.
- تتميز عن أستخدام الطعوم بكونها تُعيد الوظيفة للجزء المفقود.
- من النادر أن تُسبب ندبة أو إنتان.
- Lendeckel وزملاؤه عام ٢٠٠٤ استخدموا خلايا جذعية مأخوذة من النسيج الشحمي لطفلة ذات ٧ سنوات تعرضت لحادث أدى إلى عيب عظي في القحف، حيث طبقت على مكان العيب ممزوجة مع طعم عظمي من عظم الحرقفي. إن النتائج الجيدة لهذه المقاربة قد فتحت آفاقاً جديدة لاستخدام الخلايا الجذعية المأخوذة من النسيج الشحمي في معالجة العيوب العظمية الكبيرة.

- أظهرت العديد من الدراسات أن الخلايا الجذعية الميزنشمية قادرة على التجديد وتصحيح العيوب في المنطقة الوجهية الفكية مثل الشقوق السنخية وغيرها وتشير نتائج هذه الدراسات أن هذه الخلايا يمكن أن تشكل الحل الأمثل لهذه الحالات عند إضافتها إلى عوامل النمو المشتقة من الصفحيات الدموية مما يعزز قدرة هذه الخلايا على التمايز والتشكل العظمي . Behnia et al 2010



استخدام الخلايا الجذعية الميزانشيمية المأخوذة من نقي العظم مع عوامل النمو المشتقة من الصفيحات الدموية

- d'Aquino وزملاؤه عام ٢٠٠٩ أجروا دراسة لتأثير استخدام الخلايا الجذعية الماخوذة من اللب السني DPSCs على معالجة وشفاءالعيوب العظمية في الفك السفلي. حيث قارنوا بين شفاء العيب العظمي المتشكل بعد قلع الأرحاء الثالثة السفلية لدى نفس المريض وذلك مع و بدن استخدام الخلايا الجذعية حيث اعتبرت إحدى الجهتين شاهدة C والأخرى تجريبية T .

استخلاص اللب السني من الرحى المقلوعة

قلع الرحى الثالثة في الجهة الشاهدة من أجل استخلاص الخلايا الجذعية منها

صورة قبل العمل الجراحي تظهر الأرحاء الثالثة السفلية

الفراغ/العيب الناجم عن قلع الرحى في الجهة التجريبية

وضع أسفنجة كولاجين بدون خلايا جذعية في الفراغ المتشكل عن قلع الرحى في الجهة الشاهدة

تطعيم العيب في الجهة التجريبية بأسفنجة الكولاجين المحتوية على الخلايا الجذعية

زرع الخلايا الجذعية المأخوذة من اللب السني في أسفنجة من الكولاجين (السقالة)

صورة شعاعية بعد أسبوع من التداخل الجراحي تُظهر حجم العيب العظمي الناجم عن قلع الرحى الثالثة السفلية في الجهة التجريبية T

صورة شعاعية بعد skm من التداخل الجراحي تُظهر التشكل المثالي للعظم في الجهة التجريبية T

استخدام الخلايا الجذعية في زراعة الأسنان

- إن الطلب المتزايد حالياً على الزرع السني قد أوجد الحاجة إلى زيادة العظم وتطعيمه بشكل مضمون في كل من الحواف السنخية الضامرة والجيب الفكي.
- تُقدم المعالجة بالخلايا الجذعية استراتيجية واعدة لتحقيق تجديد وإعادة إنتاج العظم في العيوب العظمية الكبيرة، وذلك عبر تأمين تشكل عظمي متسارع ومستقر بالإضافة إلى إندماج عظمي أفضل في المعالجة بالزرعات السنية.

- قام Brunelli وزملاؤه عام ٢٠١٣ برفع قاع الجيب الفكي عبر نافذة عظمية دهليزية، ومن ثم دك الجيب الفكي المرفوع بمزيج من أسفنجات الكولاجين المحمول عليها خلايا جذعية معالجة مأخوذة من اللب السني لرحى ثالثة مقلوعة لدى نفس المريض. وذلك في إطار إجراء زرعة سنية للمريض. وقد وجدوا بأن هذه الطريقة جيدة جداً من أجل تجديد العظم في الفك العلوي الضامر.
- وقد قدم بروتوكولا جديدا للحصول على الخلايا الجذعية الموجودة في اللب السني من أجل استخدامها لتحريض النمو والتشكل العظمي الجديد.

صورة شعاعية بعد العمل الجراحي تظهر التشكل العظمي الجديد حول الزرعة.

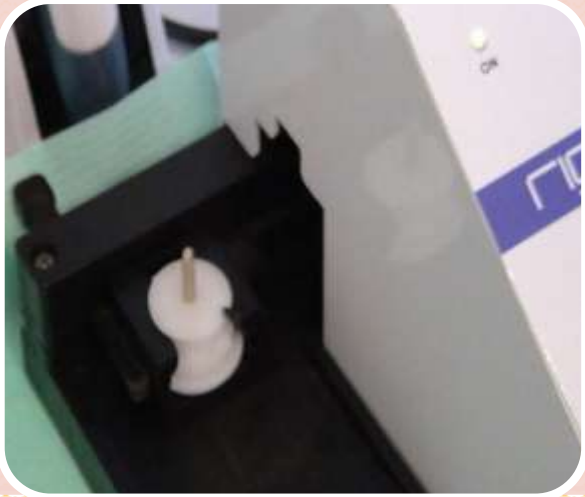
تطبيق المركب الحيوي المكون من أسفنجات الكولاجين كـ حامل للطعوم المجهرية اللبية (الخلايا الجذعية) وذلك ضمن الجيب الفكي المرفوع.

صورة شعاعية ذروية قبل العمل الجراحي

العمل الجراحي لرفع قاع الجيب الفكي

مزج المحلول المستخلص مع أسفنجات الكولاجين.

محلول الطعوم المجهرية المستخلص من الجهاز بعد معالجة النسيج اللبي بواسطته.



الجهاز الطبي المستخدم لمعالجة النسيج اللبي المستأصل (Rigeneracons).

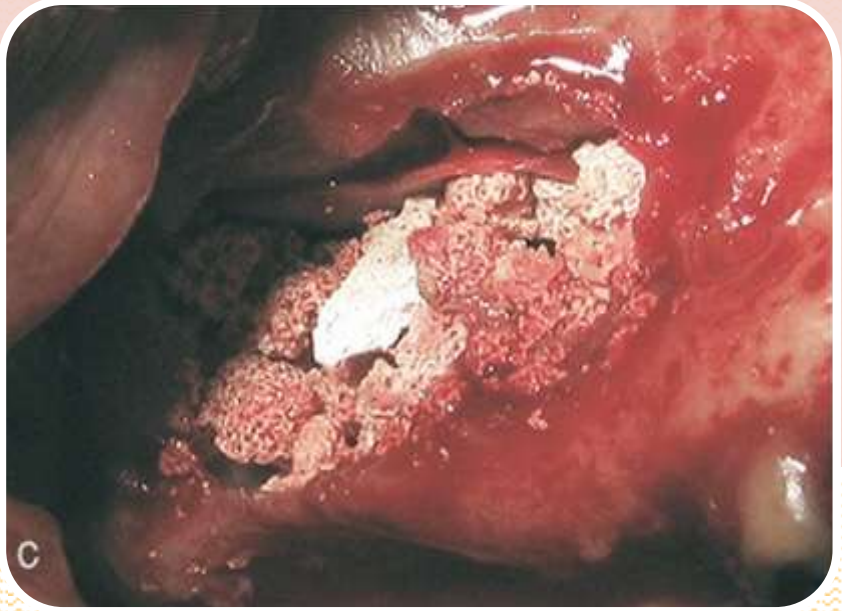
حيث يقسم النسيج إلى ملايين من الطعوم المجهرية بأبعاد حوالي ٥٠ ميكرون، مما يحفز على تحرير الخلايا القديمة المتمايزة ويحفز الخلايا الجذعية الفتية

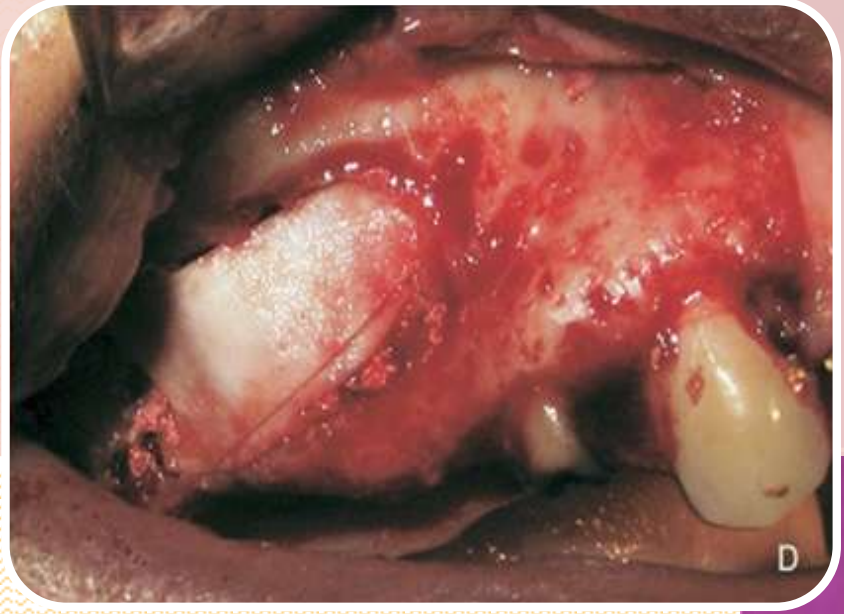
The Rigenera protocol

البروتوكول المستخدم للحصول على الخلايا الجذعية الموجودة في اللب السني (من أجل استخدامها في رفع قاع الجيب الفكي)

- إن المعطيات السريرية والنسيجية تؤكد على أن استخدام الخلايا الجذعية الميزنشمية المشتقة من نقي العظم بالمشاركة مع الطعوم الصنعية (الهيدركسي أباتيت وثلاثي فوسفات الكالسيوم) في عمليات رفع الجيب الفكي تعتبر من الخيارات العلاجية الحيوية وأن إضافة الخلايا الجذعية في هذا المجال يمكن أن يعزز النمو العظمي في منطقة الجيب الفكي.

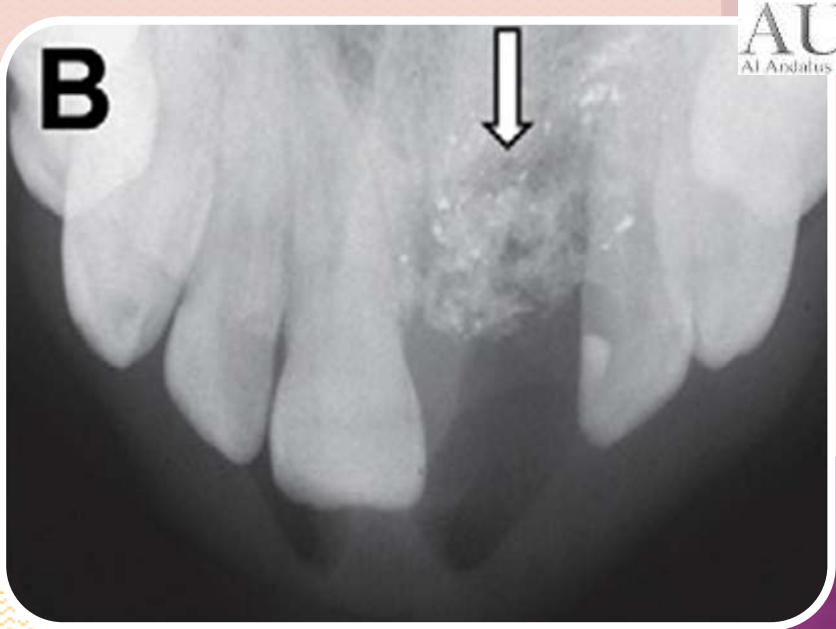
Shayesteh et al 2008





استخدام الخلايا الجذعية الميزنشمية المشتقة من نقي العظم بالمشاركة مع الطعوم الصنعية (الهيدركسي أباتيت وثلاثي فوسفات الكالسيوم) في رفع قاع الجيب الفكي

- أظهر تطبيق كتل من البوليمر المزروعة بخلايا جذعية سمحاقية ذاتية من أجل تطعيم قاع الجيب الفكي قبل إدخال الزرعات، أظهر نتائج مشجعة عبر الفحوصات النسيجية والشعاعية. Schmelzeisen et al 2003
- كذلك استُخدمت البلازما الغنية بعوامل النمو ذاتية المصدر بالمشاركة مع عظم غير عضوي (Bio-Oss1). أظهر التطبيق السريري لهذه المشاركة أثناء رفع قاع الجيب الفكي بأنه فعال في تشكيل عظم جديد مُوعى. Anitua et al 2012
- استخدم Egusa وزملاؤه عام ٢٠١٢ الخلايا الجذعية في تجديد العظم السنخي من أجل إجراء زرعة سنية كما هو موضح بالصور.



الصورة A: صورة شعاعية تُظهر عيب عظمي سنخي معتبر ناجم عن فقد الثنية العلوية بسبب حادث

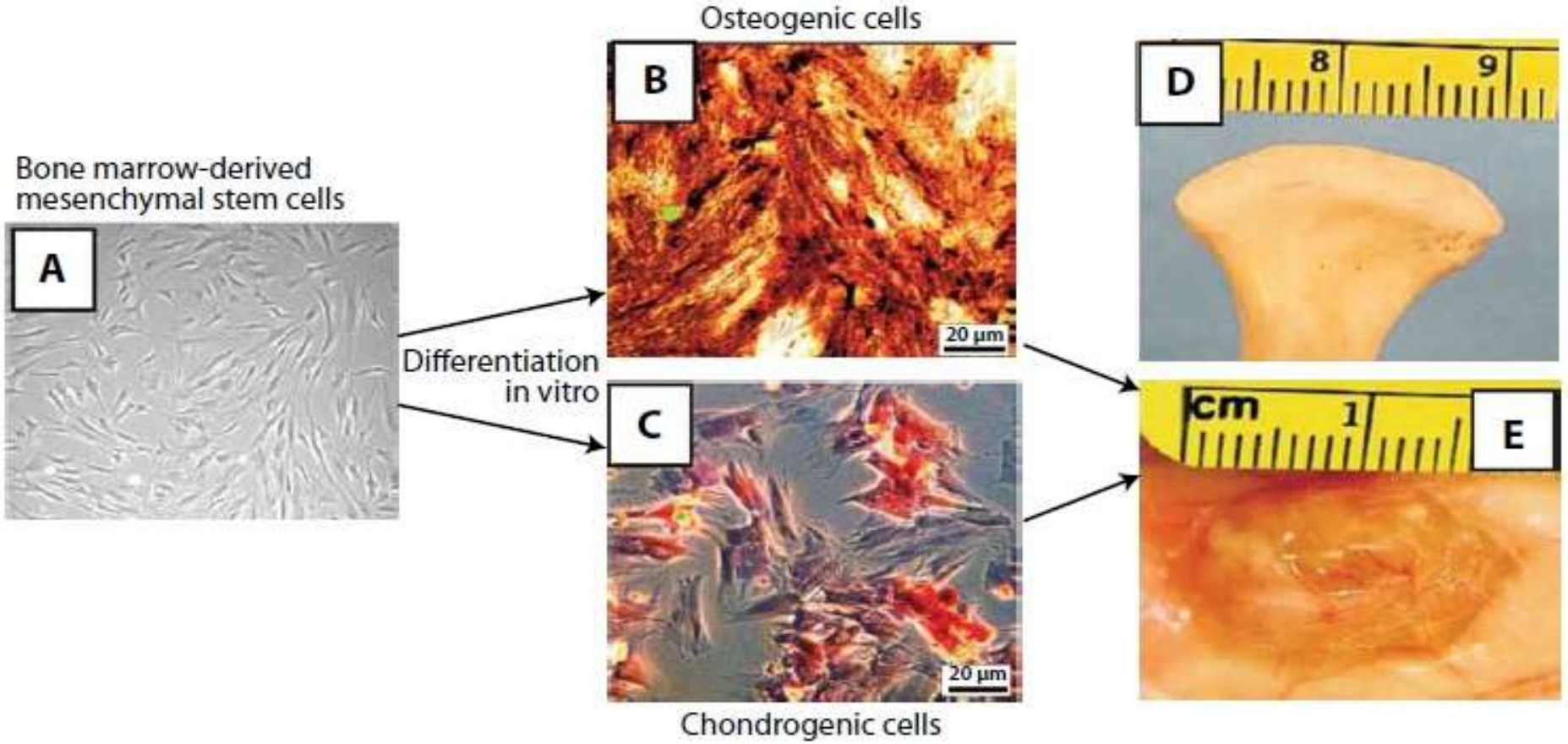
الصورة B: تجديد العظم السنخي بواسطة خلايا جذعية ميزانشيمية مأخوذة من العظم الحرقفي وطبقت في مكان العيب ضمن سقالة من الهيدروكسي أباتيت.

الصورة C: صورة شعاعية تُظهر إدخال الزرعة بعد أربعة أشهر من المعالجة بالخلايا الجذعية

الصورة D: صورة تُظهر التعويض النهائي فوق الزرعة.

استخدام الخلايا الجذعية في إعادة بناء المفصل الفكي الصدغي

- المفصل الفكي الصدغي من البنى التشريحية المعقدة والمؤلفة من عدة نسج، كما أن وظيفته تجعله تحت إجهاد دائم يعرضه للأذية إضافة إلى الرضوض الخارجية.
- من الصعب معالجة نسج المفصل الفكي الصدغي، وذلك بسبب التروية الدموية المحدودة وبالتالي القدرة المحدودة على الترميم الذاتي.
- استخدم Abukawa وزملاؤه عام ٢٠٠٣ خلايا جذعية ميزانشيمية من الخنزير وتم زرعه في وسط محرض على تصنيع العظم وضمن سقالة خاصة على شكل قالب مشابه للقمة الفك السفلي، حيث حصلوا خلال ستة اسابيع على لقمة مشابهة من حيث الخصائص النسيجية والشعاعية.



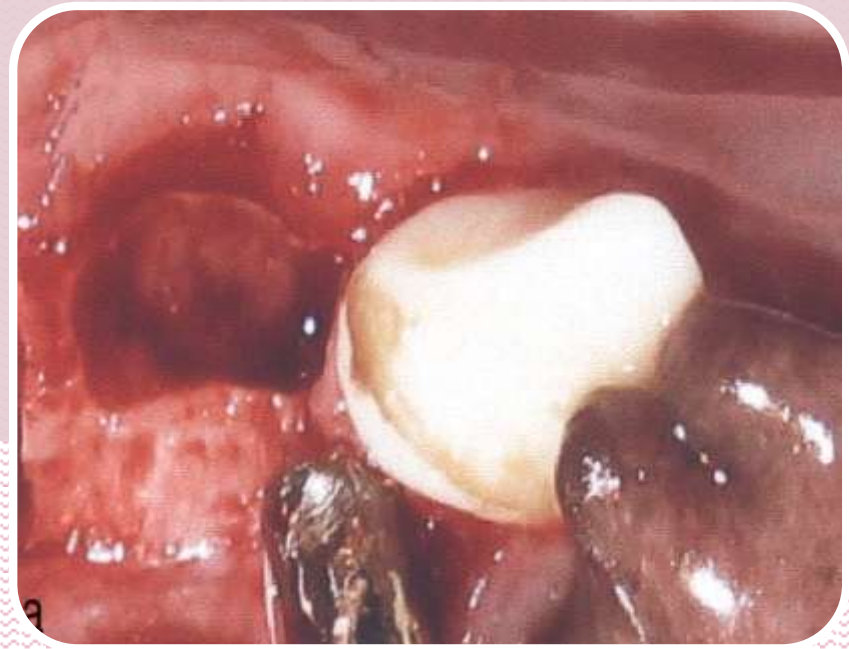
مخطط يوضح مراحل العمل لإنتاج لقمة الفك السفلي.
الصورة A: خلايا جذعية ميزانشيمية مأخوذة من نقي العظم تتمايز إلى نوعين من الخلايا
B: خلايا مصورة للعظم C: خلايا مصورة للغضروف
والتي بدورها تشكل لقمة الفك السفلي D,E.

- Alhadlaq عام ٢٠٠٣ وTuli وزملاؤه عام ٢٠٠٤ أجروا مقاربات مشابهة مع اختلاف في مصدر الخلايا الجذعية والمواد المستخدمة وحصلوا على نتيجة مشابهة إلا أن هناك الكثير من العمل المطلوب للحصول على لقمة فك سفلي جاهزة للاستخدام السريري.
- مع التطورات الحالية في فهم بيولوجية الخلايا الجذعية والمواد الحيوية، فإن المستقبل واعد بإمكانية بناء بديل للمفصل الفكي الصدغي يكون مقبول حيوياً وقادر على تحمل الحمولات الفيزيولوجية التي يتعرض لها.

استخدام الخلايا الجذعية في تدبير أمراض النسج الداعمة

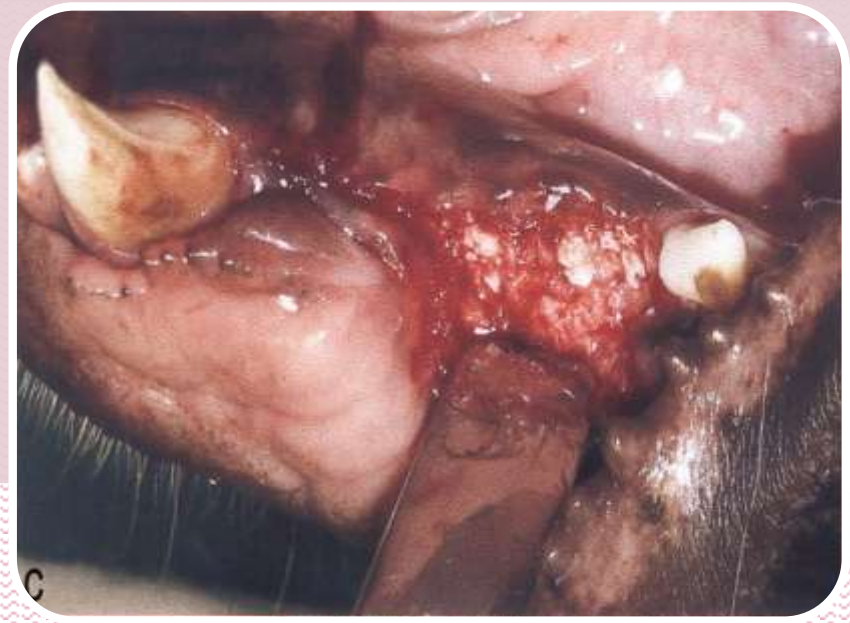
- تُقدم الخلايا الجذعية أملاً واعداً في تجديد النسج حول السنية مثل الرباط حول السني والعناصر الداعمة الأخرى والتي تكون تخربت بسبب أمراض النسج حول السنية.
- استخدمت الخلايا الجذعية الذاتية من العظم القحفي بالمشاركة مع البلازما الغنية بالصفيحات من أجل تجديد النسج حول السنية، حيث لوحظ إغلاق العيب العظمي وتحسن مستوى الإرتباط بعد سنة. كما لوحظ شفاء جيد وتجديد للحليمة بين السنية.

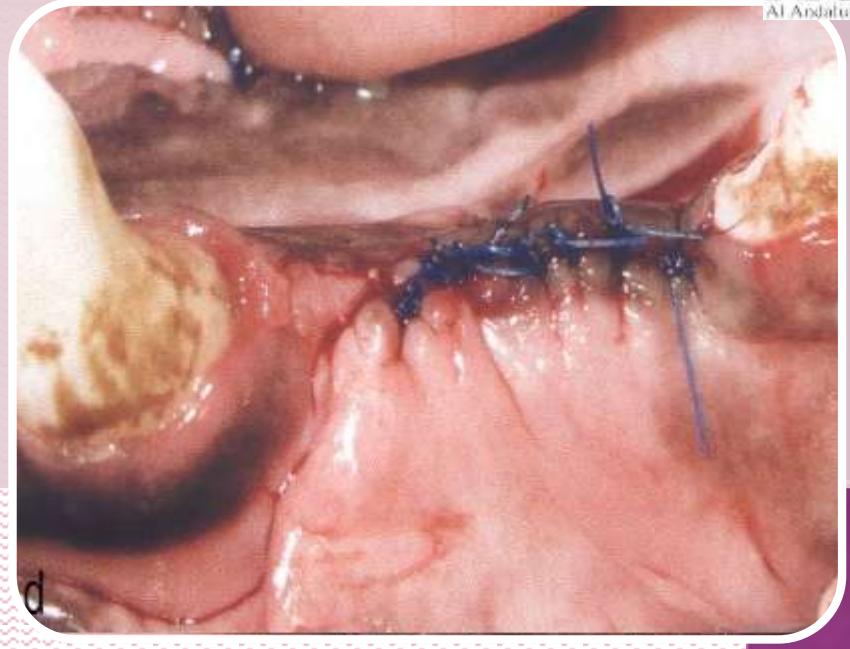
- قام **Iwata** وزملاؤه باستخلاص خلايا الرباط السني لناب مؤقت في المخبر حيث قام بمعالجتها وإضافتها إلى الفوسفات ثلاثي الكالسيوم من أجل تحريض تشكل جديد للنسج حول السنية بما فيها العظم السنخي، الملاط والألياف الرباطية.
- كذلك قام **Khorsand** وزملاؤه عام **٢٠١٣** بدراسة تأثير استخدام الخلايا الجذعية المأخوذة من اللب السن للضاحك العلوي لدى كلاب التجربة، حيث قاموا بمزجها مع طعم عظمي Bio-Oss وتطبيقها على الضاحك السفلي المصاب بالتهاب نسج داعمة لدى نفس الكلب. وقد وجدوا بأن استخدام مركب حيوي مؤلف من خلايا جذعية مأخوذة من اللب السني مع طعم عظمي يقدم معالجة واعدة من أجل تجديد وإعادة تشكيل النسج حول السنية كما هو موضح بالصور.



صورة فوتوغرافية للعيب المُحدث جراحياً عند الجزء الأنسي للضاحك السفلي لدى الكلب

ربط خيط جراحي حول الجزء العنقي من السن وذلك من أجل خلق التهاب نسج داعمة periodontitis





الخياطة بخيوط نايلون ٣-٠

المرحلة الجراحية الثانية:

تطبيق الخلايا الجذعية المأخوذة من اللب السني مع طعم عظمي بعد ٤ أسابيع من بدء التهاب النسج الداعمة.

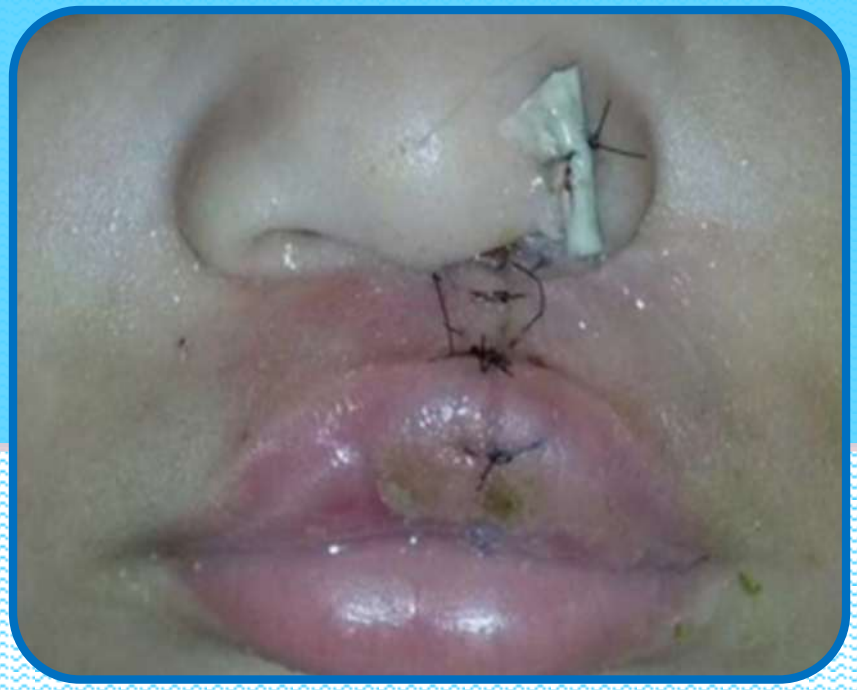
Khorsand et al 2013

استخدام الخلايا الجذعية في جراحة شقوق الشفة وقبة الحنك

- إن جراحة شقوق الشفة وقبة الحنك هي جراحة معقدة تحتاج على خبرة، حيث كثيراً ما تترك ندبة تقل مع خبرة الجراح.
- بما أن هذه الجراحة هي تحد بحد ذاته فإنها تستفيد من استخدام الخلايا الجذعية كمساعد في عملية الشفاء.
- Arango وزملاؤه عام ٢٠١٤ وثقوا حالة سريرية لدى طفل عمره خمسة أشهر وذلك لاستخدام البلازما الغنية بالصفيحات والخلايا الجذعية المأخوذة من الحبل السري أثناء الولادة والمحفوظة حتى إجراء الإصلاح الأولي لشق شفة أحادي الجانب.
- أظهرت المتابعة لمدة ستة أشهر نتائج مقبولة مع ندبة غير ملحوظة تقريباً.

تحديد المعالم التشريحية قبل إجراء العمل الجراحي

حقن ١٠ مل من البلازما الغنية بالصفيحات وعوامل النمو مع ١٠ مل من الخلايا الجذعية المأخوذة من **الحبل السري** للطفل أثناء الولادة ضمن ألياف العضلة المدورة الفموية المبضوعة.



المظهر بعد العمل الجراحي مباشرة

صورة تظهر ندبة غير ملحوظة تقريباً مع وظيفة مثالية للشفة العلوية ونتائج تجميلية مقبولة

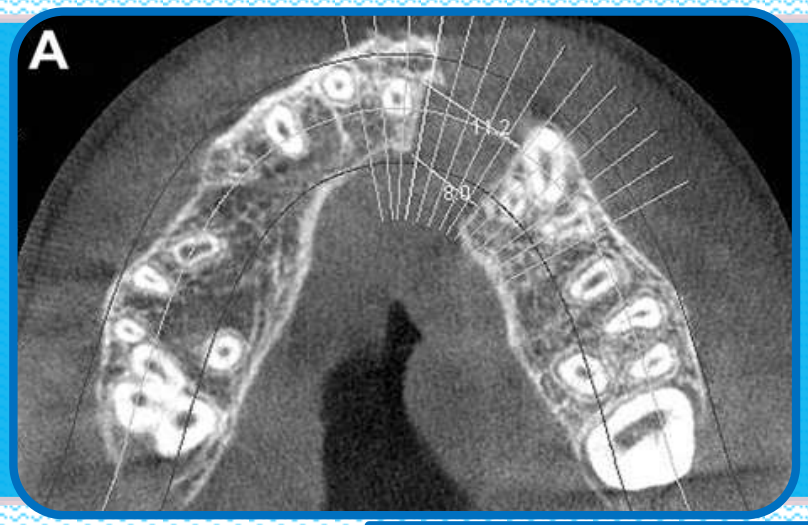
- استخدم Behnia وزملاؤه عام ٢٠١٢ مزيجاً من الخلايا الجذعية الميزانشيمية MSCs المأخوذة رشفاً من عظم الحرقفة مع عوامل النمو المشتقة من الصفيحات PDGF ضمن سقالة من الهيدروكسي أباتيت والفوسفات ثلاثي الكالسيوم. وذلك لمعالجة وإصلاح الشقوق العظمية السنخية عند ثلاثة مرضى، وقد أظهر التصوير الطبقي امتلاء ٥١% من الفراغ الناجم عن العيوب وسطياً

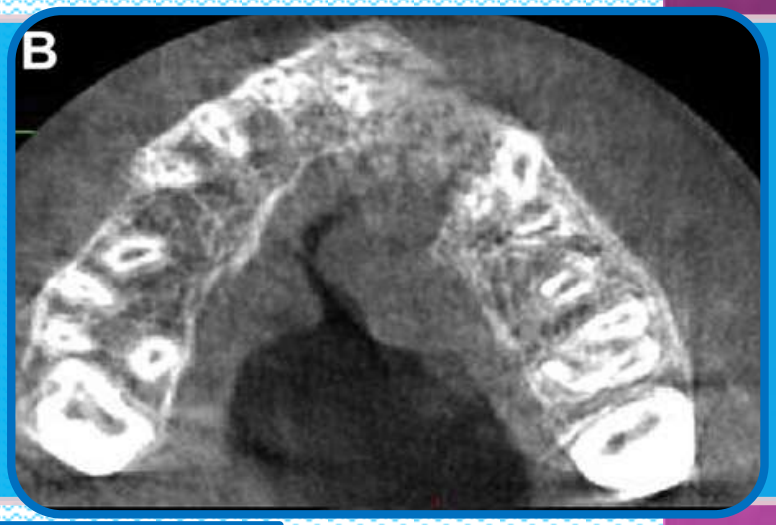
الكشف الجراحي للعيب العظمي السنخي وخياطة المخاطية الأنفية

السقالة المكونة من الهيدروكسي أباتيت مع الفوسفات ثلاثي الكالسيوم ممزوجة مع الخلايا الجذعية الميزانشيمية وعوامل النمو المشتقة من الصفيحات.

ملء العيب العظمي بالمزيج المحضر

تطبيق مستحضر فبرين الصفيحات فوق المادة المالئة للعيب العظمي





صور شعاعية بعد ثلاثة اشهر تُظهر شفاء العيب العظمي

استخدامات أخرى للخلايا الجذعية

- اظهرت الدراسات أن استخدام الخلايا الجذعية الرباطية (PDLSCs)مع الفيبرين الغني باالصفيحات بعد تثبيت الأسنان المنخلعة يمكن أن تساهم بشكل كبير في عملية تجدد الأربطة السني.ة

Yin-Hua Zhao et al 2013

- أدى استخدام الخلايا الجذعية الميزانشيمية المشتقة من نقي العظم مع عامل النمو العصبي human nerve growth factor beta (hNGF)إلى تحسين شفاء العصب السنخي السفلي بعد عملية التوسيع الفكي distraction osteogenesis

L. Wanga et al 2015

- أكدت العديد من الدراسات السريرية أن حقن الخلايا الجذعية الميزانشمية داخل الغدد اللعابية المتضررة عند المرضى الذين يعانون من جفاف الفم xerostomia نتيجة للمعالجة الشعاعية او في سياق متلازمة Sjögren يمكن أن يؤدي إلى تجديد الخلايا اللعابية وبالتالي استعادة الوظيفة الطبيعية للغدد اللعابية.

Lim et al. 2013,Xu et al. 2012, Lin et al. 2011

- تشير الدراسات الحديثة على الأورام الفموية أن نمو السرطانات وانتشارها بالإضافة إلى نكسها وقدرتها على تشكيل نقائل بعيدة يعود إلى وجود مجموعات خلوية داخلها تسمى الخلايا الجذعية السرطانية cancer stem cells (CSCs).لذلك فإن دراسة خصائص هذه الخلايا وسلوكها يمكن أن يغير من المفهوم التقليدي لعلاج هذه السرطانات ويطرح طرق علاجية جديدة تستهدف هذه الخلايا

Giuditta Mannelli et al 2011

الإمكانات المستقبلية لتطبيق الخلايا الجذعية

- يعتبر استخدام الخلايا الجذعية في مجال الهندسة النسيجية من الطرق الواعدة في الجراحة الفكية الوجهية مثل الهندسة النسيجية للطعوم العظمية والمفاصل العظمية ويتطلب هذا الأمر تضافر جهود العديد من الأخصائيين مثل أخصائيين في علوم الحياة وعلم الخلية والعلم الجزيئي الوراثي بالإضافة إلى أطباء الجراحة الفكية الوجهية لتطوير عملية تشكيل طعوم عظمية لتصحيح العيوب العظمية الناتجة عن الإصابات المختلفة.

- ونأمل من خلال استمرار العمل في مجال أبحاث الخلايا الجذعية أن يتمكن العلماء من تذليل هذه المعوقات والتقليل من آثارها السلبية .

- و في **جامعة الأندلس** بدأنا مشروع أبحاث المعالجة بالخلايا الجذعية في طب الأسنان بالتعاون مع الجامعات الحكومية السورية من خلال مصفوفة البحث العلمي للخلايا الجذعية آملين أن نصل إلى نتائج واعدة باستخدام الخلايا الجذعية في طب الأسنان.

Al Andalus Inistitute for Stem Cells
معهد الأندلس للخلايا الجذعية

وشكراً لإصغائكم