



موضوع: پیشرفت در مکانیزم تنظیم ایمنی در طول استخوان سازی با روش دیسترکشن

استاد:جناب آقای فخاری راد

گرد آورنده :حامی میرزای گلپایگانی

رشته مهندسی پزشکی

گرایش بیومکانیک

نام درس : بیومکانیک سیستم های اسکلتی عضلانی



فهرست مطالب

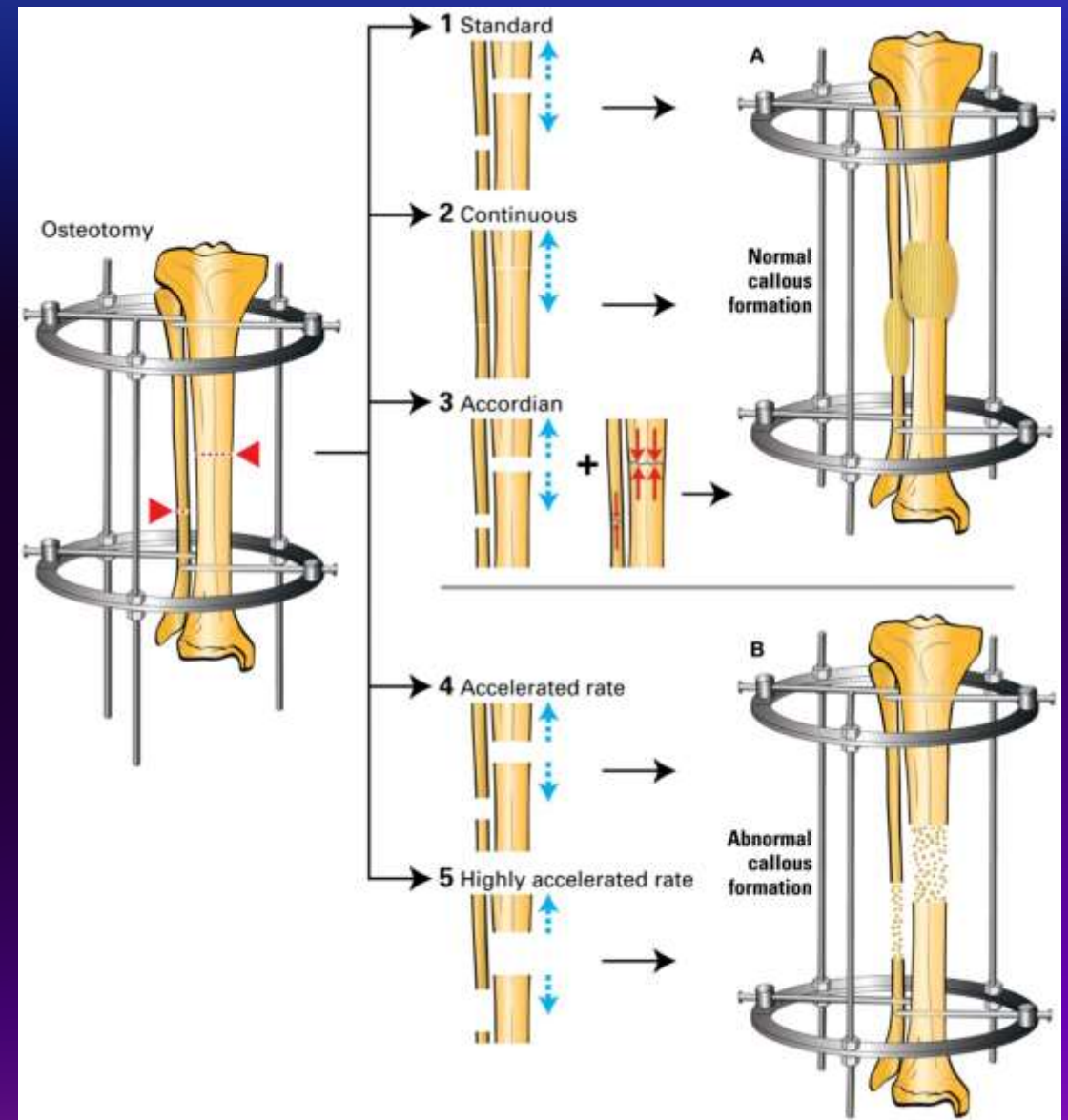
- 1 مقدمه
- 2 سه مرحله دیسترکشن استئوژنز
- 3 سلول‌های ایمنی و بازسازی در DO
- 4 استراتژی‌های درمانی ایمونولوژیکی
- 5 نتیجه‌گیری



مقدمه

مقدمه (INTRODUCTION)

- دیسترکشن استئوژنز (DO) یک روش بازسازی استخوان مبتنی بر تنش-کشش مکانیکی و ظرفیت ترمیم درون‌زای استخوان است.
- سیستم ایمنی به‌صورت مرحله‌وابسته استخوان‌سازی، رگ‌زایی و بازسازی بافت را تنظیم می‌کند (استئوایمونولوژی).



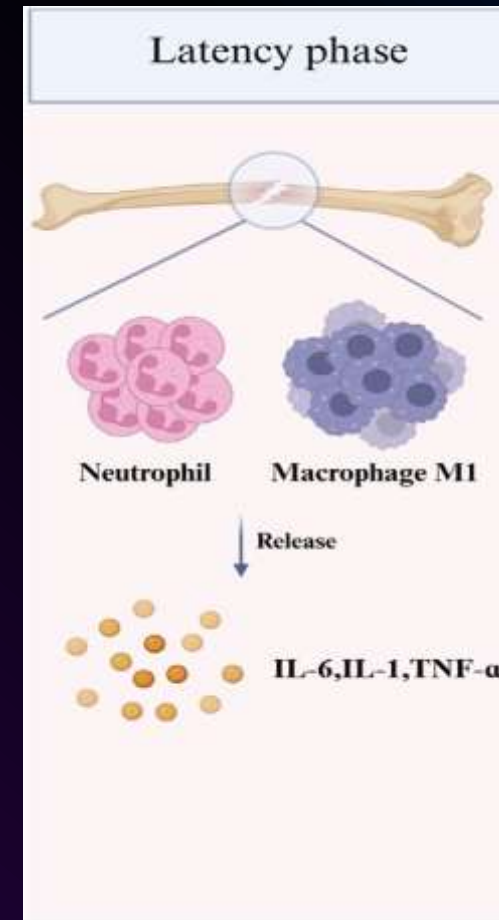


سه مرحله دیسٹرکشن استئوژنز



مرحله نهفتگی (LATENCY PHASE)

1. پس از استئوتومی، التهاب حاد و تشکیل هماتوم رخ می‌دهد.
2. ماکروفاژهای M1 و نوتروفیل‌ها با ترشح $IL-1\beta$ ، $IL-6$ ، $TNF-\alpha$ باعث پاکسازی بافت و جذب MSC می‌شوند.

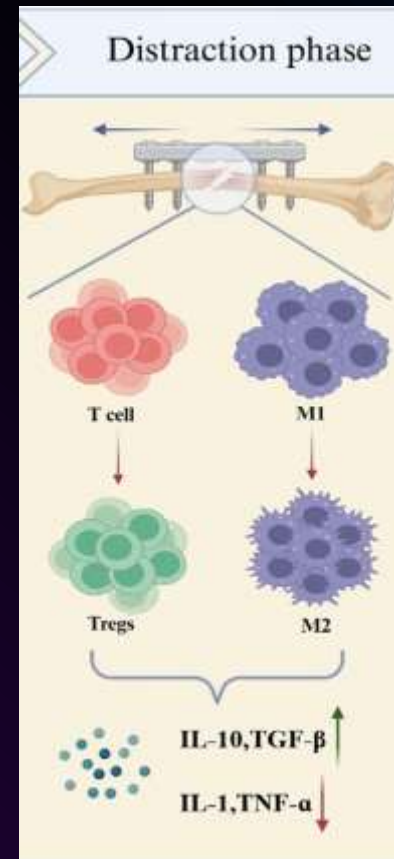




مرحله دیسترکشن (DISTRACTION PHASE)

1. کشش مکانیکی تدریجی (1mm/day) موجب تغییر ریز محیط ایمنی می‌شود.

2. قطبی‌شدن ماکروفاژها از M1 به M2 و افزایش IL-10، TGF- β ، VEGF، رگزایی و استخوان‌سازی را تقویت می‌کند.

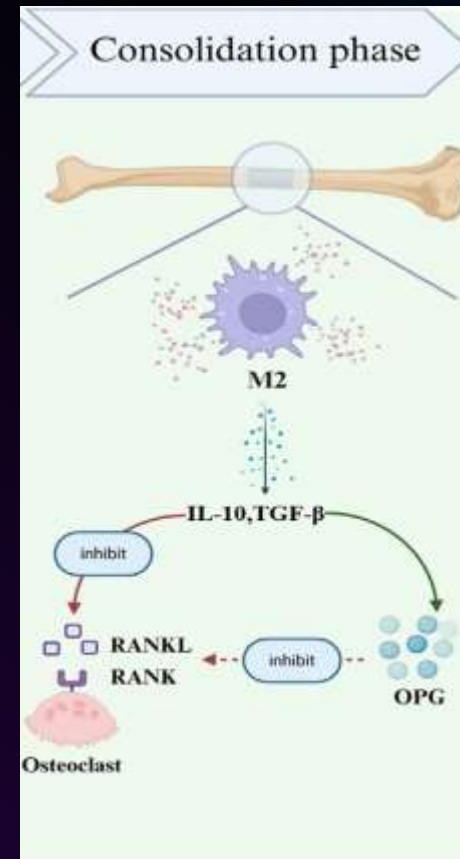




مرحله تثبیت (CONSOLIDATION PHASE)

1. پس از توقف کشش، استخوان تازه معدنی و بالغ می‌شود.

2. ماکروفاژهای M2 و سلول‌های Treg با تنظیم محور OPG/RANKL تعادل بازسازی استخوان را حفظ می‌کنند.





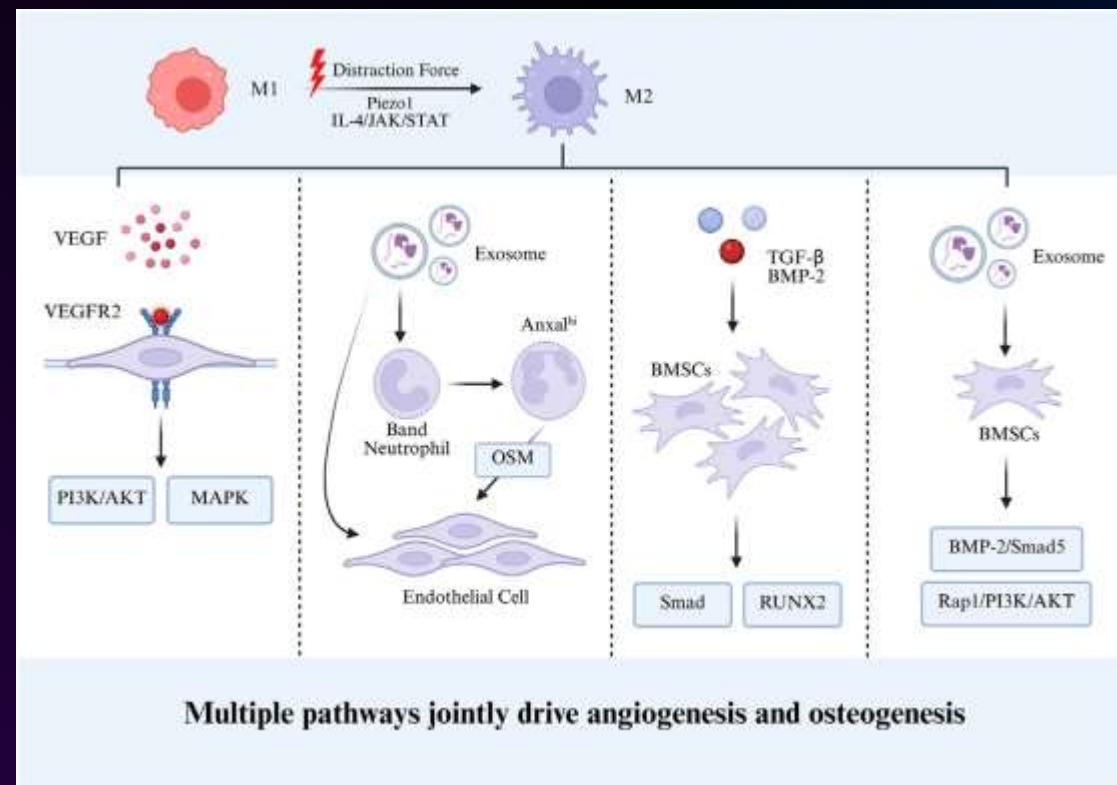
سلول‌های ایمنی و بازسازی در DO



سلول‌های ایمنی و بازسازی در DO

1. ماکروفاژها تنظیم‌کننده مرکزی التهاب، رگ‌زایی و استخوان‌سازی هستند.

2. نوتروفیل‌ها نقش دوگانه دارند و Treg‌ها التهاب مزمن و استئوکلاستوژنز را مهار می‌کنند.





استراتژی‌های درمانی ایمونولوژیکی



استراتژی‌های درمانی ایمونولوژیکی

1. تمرکز بر تعدیل سیستم ایمنی
برای بهبود DO است.

2. مواد زیستی ایمونومدولاتور،
القای قطبی‌شدن M2، سیتوکین‌ها
و آگروزوم‌ها باعث تسریع و
بهبود کیفیت استخوان می‌شوند.

Interventions	Description	Mechanism
Bioactive Substances		
HOTAIR	long non-coding RNA	HOTAIR silencing enhances BMSCs osteogenesis via FTO degradation (Wu et al., 2023)
TP508	Thrombin peptide	Activates Wnt/ β -catenin signaling to enhance BMSCs osteogenesis (Li et al., 2025)
TFRD	Total flavonoids of Rhizoma Drynariae	Activates PDGF-BB/VEGF/RUNX2/OSX axis to promote CD31hiEmcnhi vessel formation and angiogenesis-osteogenesis coupling (Zhao et al., 2023)
EGFL6	Epidermal Growth Factor-Like Domain-Containing Protein 6	Activates Wnt/ β -catenin pathway to promote BMSC osteogenesis and angiogenesis (Shen et al., 2021)
ZN27	Small-molecule FAK activator (ZINC40099027)	Activates mechanosensitive FAK-ERK1/2 signaling, promoting endothelial migration, angiogenesis, and BMSC osteogenesis (Li et al., 2024b)
Biomaterials		
Co-MMSNs	Cobalt-doped mesoporous silica-coated magnetic nanoparticles	Enhance BMSC osteogenic differentiation and angiogenic gene expression (Zhao et al., 2023)
High-purity magnesium screws	-	Activate VHL/HIF-1 α /VEGF signaling to enhance angiogenesis and osseointegration (Hammishan et al., 2020)
M-MSNs	Mesoporous silica-coated magnetic nanoparticles	Activate Wnt/ β -catenin signaling to enhance MSC osteogenesis (Jia et al., 2019)
Therapeutic Strategies		



نتیجه‌گیری (CONCLUSION)

- DO یک فرآیند ایمنی-مکانیکی-زیستی هماهنگ است.
- درک تنظیم ایمنی مرحله‌وابسته، مسیرهای جدیدی برای بهینه‌سازی درمان و نتایج بالینی فراهم می‌کند.



(REFERENCES) منابع

Ai-Aql, Z. S., Alaghl, A. S., Graves, D. T., Gerstenfeld, L. C., and Einhorn, T. A. (2008). Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J. Dent. Res.* 87, 107–118. doi:10.1177/154405910808700215

Alman, B. A., Kelley, S. P., and Nam, D. (2011a). Heal thyself: using endogenous regeneration to repair bone. *Tissue Eng. Part B-Reviews* 17, 431–436. doi:10.1089/ten.teb.2011.089

Alman, B. A., Kelley, S. P., and Nam, D. (2011b). Heal thyself: using endogenous regeneration to repair bone. *Tissue Eng. Part B Rev.* 17, 431–436. doi:10.1089/ten.teb.2011.0189

Ando, Y., Matsubara, K., Ishikawa, J., Fujio, M., Shohara, R., Hibi, H., et al. (2014). Stem cell-conditioned medium accelerates distraction osteogenesis through multipotential regenerative mechanisms. *Bone* 61, 82–90. doi:10.1016/j.bone.2013.12.029

Bastian, O. W., Croes, M., Alblas, J., Koenderman, L., Leenen, L. P. H., and Blokhuis, T. J. (2018). Neutrophils inhibit synthesis of mineralized extracellular matrix by human bone marrow-derived stromal cells in vitro. *Front. Immunol.* 9, 945. doi:10.3389/fimmu.2018.00945

Bin-Bin, Z., Da-Wa, Z. X., Chao, L., Lan-Tao, Z., Tao, W., Chuan, L., et al. (2022). M2 macrophage-derived exosomal miRNA-26a-5p induces osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Surg. Res.* 17, 137. doi:10.1186/s13018-022-03029-0

Cai, B., Lin, D., Li, Y., Wang, L., Xie, J., Dai, T., et al. (2021). N2-Polarized neutrophils guide bone mesenchymal stem cell recruitment and initiate bone regeneration: a missing piece of the bone regeneration puzzle. *Adv. Sci. (Weinh)* 8, e2100584. doi:10.1002/adv.202100584

Cai, G., Lu, Y., Zhong, W., Wang, T., Li, Y., Ruan, X., et al. (2023). Piezo1-mediated M2 macrophage mechanotransduction enhances bone formation through secretion and activation of transforming growth factor- β 1. *Cell Prolif.* 56, e13440. doi:10.1111/cpr.13440

Chang, M. K., Raggatt, L. J., Alexander, K. A., Kuliwaba, J. S., Fazzalari, N. L., Schroder, K., et al. (2008). Osteal tissue macrophages are intercalated throughout human and mouse bone lining tissues and regulate osteoblast function in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 181, 1232–1244. doi:10.4049/jimmunol.181.2.1232

Chen, G., Deng, C., and Li, Y. P. (2012). TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int. J. Biol. Sci.* 8, 272–288. doi:10.7150/ijbs.2929

Chen, J., Hua, J., and Song, W. (2021). Screen key genes associated with distraction-induced osteogenesis of stem cells using bioinformatics methods. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 6505. doi:10.3390/ijms22126505

Cho, T. J., Kim, J. A., Chung, C. Y., Yoo, W. J., Gerstenfeld, L. C., Einhorn, T. A., et al. (2007). Expression and role of interleukin-6 in distraction osteogenesis. *Calcif. Tissue Int.* 80, 192–200. doi:10.1007/s00223-006-0240-y

Choi, I. H., Chung, C. Y., Cho, T. J., and Yoo, W. J. (2002). Angiogenesis and mineralization during distraction osteogenesis. *J. Korean Med. Sci.* 17, 435. doi:10.3346/jkms.2002.17.4.435

Cillo, J. E., Jr., Gassner, R., Koepsel, R. R., and Buckley, M. J. (2000). Growth factor and cytokine gene expression in mechanically strained human osteoblast-like cells: implications for distraction osteogenesis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 90, 147–154. doi:10.1067/moe.2000.107531

Dhaliwal, K., Kunchur, R., and Farhadieh, R. (2016). Review of the cellular and biological principles of distraction osteogenesis: an in vivo bioreactor tissue engineering model. *J. Plastic Reconstr. Aesthetic Surg.* 69, E19–E26. doi:10.1016/j.bjps.2015.11.003

Efunkoya, B. B., Ra, A., Adeoye, J. B., and Akpasa, I. O. (2014). Maxillomandibular distraction osteogenesis. *J. Craniofac Surg.* 25, 1787–1792. doi:10.1097/scs.0000000000000907

Fu, R., Feng, Y., Bertrand, D., Du, T., Liu, Y., Willie, B. M., et al. (2021). Enhancing the efficiency of distraction osteogenesis through rate-varying distraction: a computational study. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 11734. doi:10.3390/ijms222111734

Ga, I. (1989). The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 239, 263–285. doi:10.1097/00003086-198902000-00029

Ga, I. (1989). The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 238, 249–281. doi:10.1097/00003086-198901000-00038

Ginini, J. G., Maor, G., Emodi, O., Shilo, D., Gabet, Y., Aizenbud, D., et al. (2018). Effects of extracorporeal shock wave therapy on distraction osteogenesis in rat mandible. *Plast. Reconstr. Surg.* 142, 1501–1509. doi:10.1097/prs.0000000000004980

Graney, P. L., Ben-Shaul, S., Landau, S., Bajpai, A., Singh, B., Eager, J., et al. (2020). Macrophages of diverse phenotypes drive vascularization of engineered tissues. *Sci. Adv.* 6, eaay6391. doi:10.1126/sciadv.aay6391

Halloran, D., Durbano, H. W., and Nohe, A. (2020). Bone morphogenetic Protein-2 in development and bone homeostasis. *J. Dev. Biol.* 8, 19. doi:10.3390/jdb8030019

Hamushan, M., Cai, W., Zhang, Y., Lou, T., Zhang, S., Zhang, X., et al. (2020). High-purity magnesium pin enhances bone consolidation in distraction osteogenesis model through activation of the VHL/HIF-1 α /VEGF signaling. *J. Biomater. Appl.* 35, 224–236. doi:10.1177/0885328220928550

Han, Y. K., Jin, Y., Miao, Y. B., Shi, T., and Lin, X. P. (2018). CD8(+) Foxp3(+) T cells affect alveolar bone homeostasis via modulating Tregs/Th17 during induced periodontitis: an adoptive transfer experiment. *Inflammation* 41, 1791–1803. doi:10.1007/s10753-018-0822-7

Hassanshahi, A., Moradzad, M., Ghalamkari, S., Fadaei, M., Cowin, A. J., and Hassanshahi, M. (2022). Macrophage-Mediated inflammation in skin wound healing. *Cells* 11, 2953. doi:10.3390/cells11192953

He, X., Han, Z., Jiang, W., Huang, F., Ren, C., Wei, Q., et al. (2020). Hypoxia improved vasculogenesis in distraction osteogenesis through Mesenchymal-Epithelial transition (MET), Wnt/ β -catenin signaling pathway, and autophagy. *Acta histochem.* 122, 151593. doi:10.1016/j.acthis.2020.151593

Herath, T. D. K., Saigo, L., Schaller, B., Larbi, A., Teoh, S. H., Kirkpatrick, C. J., et al. (2021). In vivo efficacy of neutrophil-mediated bone regeneration using a rabbit calvarial defect model. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 13016. doi:10.3390/ijms222313016

Hu, W., Guo, Z., Tang, W., and Long, J. (2024). Mechanoregulation of tissue regeneration during distraction osteogenesis. *Faseb J.* 38, e70056. doi:10.1096/fj.202401303r

Hvid, I., Horn, J., Huhnstock, S., and Steen, H. (2016). The biology of bone lengthening. *J. Child. Orthop.* 10, 487–492. doi:10.1007/s11832-016-0780-2

Isali, I., McClellan, P., Wong, T. R., Hijaz, S., Fletcher, D. R., Liu, G., et al. (2025). Differential effects of macrophage subtype-specific cytokines on fibroblast proliferation and endothelial cell function in co-culture system. *J. Biomed. Mater. Res. A* 113, e37799. doi:10.1002/jbm.a.37799

Jetten, N., Verbruggen, S., Gijbels, M. J., Post, M. J., De Winther, M. P., and Donners, M. M. (2014). Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo. *Angiogenesis* 17, 109–118. doi:10.1007/s10456-013-9381-6

Jia, Y., Zhang, P., Sun, Y., Kang, Q., Xu, J., Zhang, C., et al. (2019). Regeneration of large bone defects using mesoporous silica coated magnetic nanoparticles during distraction osteogenesis. *Nanomedicine* 14, 102040. doi:10.1016/j.nano.2019



با تشکر از توجه شما
