

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

REVIEW

ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΠΕΡΙΡΡΙΖΙΟΥ ΚΑΙ Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥΣ

Ι. ΤΣΙΛΙΓΚΡΟΥ¹, Β. ΠΑΝΗΣ², Κ.Ι. ΤΟΣΙΟΣ³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το περιρριζίο είναι ένας μη ενασβεστωμένος συνδετικός ιστός, κυτταροβριθής και πλούσιος σε αγγείωση, που καταλαμβάνει το χώρο ανάμεσα στις ρίζες των δοντιών και στο εσωτερικό τοίχωμα του φατνίου. Ιστολογικά αποτελείται από κύτταρα, κολληγόνες ίνες, θεμέλια ουσία και περιλαμβάνει αιμοφόρα και λεμφοφόρα αγγεία και νεύρα. Τα κύτταρα που απαντώνται στο φυσιολογικό περιρριζίο ανήκουν στις ακόλουθες κατηγορίες: οστεοβλάστες, των οποίων η κύρια λειτουργία είναι η παραγωγή φατνιακού οστού· οστεοκλάστες, που συμβάλλουν στη λειτουργία της απορρόφησης και ανάπλασης του οστού· οστεϊνοβλάστες, που παράγουν την οστεΐνη· ινοβλάστες, που αποτελούν τον κύριο κυτταρικό τύπο του περιρριζίου, έχουν ως κύρια αποστολή την παραγωγή κολληγόνου και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση των ινών του περιρριζίου· αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα, που είναι υπεύθυνα για την ομοίωση και την αναγέννηση του περιρριζίου και διαφοροποιούνται σε ινοβλάστες, οστεοβλάστες ή οστεϊνοβλάστες. Επίσης, επιθηλιακά υπολείμματα του Mallasez, των οποίων ο ρόλος δεν είναι ξεκάθαρος, αληθιά πιθανολογείται πως συμμετέχουν στο σχηματισμό περιρριζικών φλεγμονών, συμβάλλουν στη διατήρηση του εύρους του περιρριζικού χώρου και εμπλέκονται στην οστεϊνογένεση στο ώριμο περιοδόντιο, μακροφάγα νευρικά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα κύτταρα του περιρριζίου παίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό και στην ανανέωση των κολληγόνων ινών και τη συνεχή πλήση οστεΐνης και φατνιακού οστού, στη συγκράτηση και προστασία των δοντιών στο φατνίο και στην επανόρθωση όληων των ιστών του περιοδοντίου.

Όροι ευρετηρίασεως Περιρριζίο, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, οστεϊνοβλάστες, ινοβλάστες, υπολείμματα του Mallasez

¹ Περιοδοντολόγος

² Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Περιοδοντολογίας, ΕΚΠΑ

³ Επίκουρος Καθηγητής, Εργαστήριο Στοματολογίας, ΕΚΠΑ

Υπεύθυνος επικοινωνίας
Ιωάννα Τσιλιγκρού
Δροσίνη 16, Κηφισιά, 14562
Τηλ: 2106230557, 6937458168
Email: ioannatsiligrou@gmail.com

CELL POPULATIONS OF THE PERIODONTAL LIGAMENT AND THEIR FUNCTION

Ι.ΤΣΙΛΙΓΚΡΟΥ¹, Β. ΠΑΝΗΣ², Κ.Ι. ΤΟΣΙΟΣ³

ABSTRACT The periodontal ligament is a soft connective tissue interposed between the roots of teeth and the inner wall of the alveolar socket. Histologically, the periodontal ligament consists of cells, collagen fibers, matrix, blood vessels, lymph vessels and sensory system. The healthy periodontal ligament contains several cell populations: Osteoblasts; their main function is the formation of alveolar bone, osteoclasts; they play an important role in bone resorption and remodeling, cementoblasts that form cementum, fibroblasts; they are the predominant cell type of the periodontal ligament and their main function is the production of collagen and the remodeling of the periodontal ligament fibers, undifferentiated mesenchymal cells; they are responsible for the homeostasis and remodeling of periodontal ligament and can be differentiated in fibroblasts, osteoblasts or cementoblasts. As well as Mallasez cell rests, their role is not completely clear, as they are considered to be involved in periapical pathology, in maintaining the width of the periodontal ligament and in cementogenesis in mature periodontium, macrophages, nerve cells and endothelial cells. The cells of the periodontal ligament have a pivotal role in the formation and regeneration of collagen fibers, the continuous formation of bone and cementum, the support and adaptability of teeth in the socket and the repair of the periodontium.

Key words Periodontal ligament, osteoblasts, osteoclasts, cementoblasts, fibroblasts, Mallasez cell rests

¹ Periodontist

² Associate Professor, Dept. of Periodontology, NKUoA

³ Assistant Professor, Dept. of Oral Pathology & Medicine, NKUoA

Correspondence
Ioanna Tsiligrou
16, Drosini str, Kifisia, 14562
Email: ioannatsiligrou@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το περιρριζίο είναι ένας μη ενασβεστωμένος συνδετικός ιστός, κυτταροβριθής και πλούσιος σε αγγείωση, που καταλαμβάνει το χώρο ανάμεσα στις ρίζες των δοντιών και στο εσωτερικό τοίχωμα του φατνίου. Εμβρυολογικά, προέρχεται από τη μέση ζώνη των κυττάρων του οδοντοθυλακίου, τα οποία μετά την έναρξη σχηματισμού της οστεΐνης της ρίζας και της φατνιακής απόφυσης διαφοροποιούνται σε ινοβλάστες. Το εύρος του περιρριζικού χώρου κυμαίνεται από 1,5 έως 4 μm και αποκτά την τελική μορφολογία του μετά την έναρξη της λειτουργίας του δοντιού. Ιστολογικά, το περιρριζίο αποτελείται από κύτταρα, κολληγόνες ίνες, θεμέλια ουσία και περιλαμβάνει αιμοφόρα και λεμφοφόρα αγγεία και νεύρα.¹

Έπειτα από συνεχή διαφοροποίηση των προγονικών μεσεγχυματικών κυττάρων προκύπτουν οι ινοβλάστες, οι οποίες συνθέτουν στο σώμα τους κολληγόνες πρωτεΐνες, που, μετά την έκκρισή τους στο χώρο του μελλογοντικού περιρριζίου, θα δημιουργήσουν τις κολληγόνες ίνες, οι οποίες θα γεμίσουν τον περιρριζικό χώρο. Το περιρριζίο αποτελείται κυρίως από κολληγόνο, το οποίο αντιπροσωπεύει το 47 έως 52% των πρωτεϊνών του. Οι κολληγόνες ίνες και οι ίνες του Sharpey αποτελούνται κυρίως από κολληγόνο τύπου I και III.^{2,3} Σε μικρή ποσότητα υπάρχει κολληγόνο τύπου V, VI και XII.⁴⁻⁶ Οι ίνες του περιρριζίου διακρίνονται στις παρακάτω κατηγορίες: τις κολληγόνες ίνες, οι οποίες κατατάσσονται σε κύριες και δευτερεύουσες, τις ίνες οξυταλάνης και τις ίνες εθουανίνης. Η θεμέλια ουσία του περιρριζίου είναι ένα από τα βασικά συστατικά του, περιβάλλει τις κολληγόνες ίνες και αποτελεί περίπου το 65% των συστατικών του. Αποτελείται από διάφορες πρωτεΐνες, όπως είναι οι πρωτεογλυκάνες, οι γλυκοπρωτεΐνες (ινονεκτίνη), το υαλουρονικό οξύ και η χονδροϊτίνη και νερό, που έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα του περιρριζίου να αντισταθμίζει τις μη φυσιολογικές δυνάμεις τις οποίες δέχεται το δόντι κατά τη λειτουργία του.^{4,7,8} Το περιρριζίο είναι ο πλουσιότερος σε αγγειακή κυκλοφορία συνδετικός ιστός, γεγονός που συμβάλλει αποφασιστικά στη συνεχή ανανέωση και αναγέννηση των κυττάρων και εξωκυττάρων συστατικών του. Το εκτεταμένο δίκτυο τριχοειδών διέρχεται ανάμεσα από τις δέσμες των κολληγόνων ινών και καλύπτει από την ακρορριζική περιοχή μέχρι την κορυφή της φατνιακής απόφυσης. Η νεύρωση του περιρριζίου εξασφαλίζεται από κλαδίσκους του δεύτερου και τρίτου κλάδου του τριδύμου, που δημιουργούν ένα δίκτυο το οποίο δίνει στο περιρριζίο την ικανότητα να αντιδρά ακόμα και στην επίδραση πολύ μικρών δυνάμεων, εξασφαλίζοντας έτσι την προστασία του.¹

Οι λειτουργίες που επιτελεί το περιρριζίο είναι καθοριστικές για τη λειτουργική προσαρμογή των δοντιών και του μαστήριου συστήματος. Συγκεκριμένα, το περιρριζίο είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό των κολληγόνων ινών, οι οποίες αποκτούν τον προσανατολισμό τους λίγο πριν από την ανατολή του δοντιού

και διατηρούνται όσο τα δόντια υπάρχουν στο φραγμό. Η μορφολογία και η διάταξη των ινών μέσα στον περιρριζικό χώρο συμβάλλουν στη συγκράτηση του δοντιού στο φατνίο και προσδίδουν στο δόντι μια ελαφρά κινητικότητα, ώστε να μη μεταφέρονται οι τάσεις στους γύρω ιστούς. Με τη συνεχή παρουσία εξειδικευμένων κυττάρων στο περιρριζίο εξασφαλίζεται η ανανέωση κολληγόνων ινών και η συνεχής πλήση οστεΐνης και φατνιακού οστού. Επίσης, το περιρριζίο προστατεύει το δόντι από διάφορους βλαπτικούς παράγοντες, οι οποίοι είναι δυνατόν να νεκρώσουν τον πολφό, να το θραύσουν ή και να το εκγομφώσουν, περιορίζοντας τις πλάγιες κινήσεις του δοντιού στο φατνίο και αποφεύγοντας τη συμπίεση ή τη θραύση των τοιχωμάτων του φατνίου. Ακόμα το περιρριζίο φαίνεται να έχει και επανορθωτική λειτουργία, καθώς με την ανανέωση και διατήρηση των ινοβλαστών, των οστεΐνοβλαστών και των οστεοβλαστών συμβάλλει ενεργά στον επανορθωτικό μηχανισμό όλων των ιστών του περιοδοντίου.⁴

ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΡΡΙΖΙΟΥ

Τα κύτταρα του φυσιολογικού περιρριζίου περιλαμβάνουν τις οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες που βρίσκονται στην περιοχή κοντά στο οστό, τις οστεΐνοβλάστες στην περιοχή κοντά στην οστεΐνη της ρίζας, ενώ στο σώμα του περιρριζικού χώρου συναντώνται ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα-υπολείμματα του Mallasez, μακροφάγα, αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα, νευρικά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Το κυρίαρχο κύτταρο του περιρριζίου είναι οι ινοβλάστες.^{9,10}

Οστεοβλάστες. Η λειτουργία των οστεοβλαστών είναι η παραγωγή του φατνιακού οστού. Προέρχονται από αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα, που έπειτα από διαφοροποίηση αποκτούν την ικανότητα για σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας του οστού. Στο περιρριζίο διατάσσονται στην εξωτερική επιφάνεια του συνδετικού ιστού, σε επαφή με την οστική επιφάνεια του τοιχώματος του φατνίου.¹

Οστεοκλάστες. Οι οστεοκλάστες είναι κύτταρα διαφοροποιημένα από αιμοποιητικά κύτταρα της σειράς των μονοκύτταρων/μακροφάγων. Στον περιρριζικό χώρο εντοπίζονται επίσης στην οστική επιφάνεια του φατνίου, ως ογκώδη κύτταρα με πολλούς πυρήνες, τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα τύπου οστεοκλαστών, μέσα σε κοιλιότητες απορρόφησης του οστού. Μαζί με τις οστεοβλάστες συμβάλλουν στη βασική λειτουργία της απορρόφησης και ανάπλασης του οστού.¹⁰

Οστεΐνοβλάστες. Είναι κύτταρα που παράγουν την οστεΐνη ουσία και προέρχονται από το οδοντοθυλάκιο. Απαντώνται διατεταγμένα στην εσωτερική επιφάνεια του περιρριζικού χώρου και σε επαφή με την οστεΐνη της ρίζας. Οι οστεΐνοβλάστες παράγουν την προοστεΐνη για την ενσωμάτωση των νεοπαράγοιμων ινών κολληγόνου στην επιφάνεια της ρίζας. Η καταστροφή των οστεΐνοβλαστών, λόγω παρουσίας

αντιγονικών παραγόντων (ενδοτοξινών) από την παρουσία οδοντικής μικροβιακής πλάκας, συνεπάγεται αναστολή ή διακοπή αυτής της λειτουργίας τους. Οι βλάβες που δημιουργούνται στην επιφάνεια της οστεΐνης και η καταστροφή των κολληαγόνων ινών του περιρριζίου έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία των περιοδοντικών θυλάκων. Έπειτα από κατάλληλη θεραπεία πραγματοποιείται επανεγκατάσταση αδιαφοροποίητων μεσεγχυματικών κυττάρων, από τα οποία προκύπτουν νέες οστεϊνοβλάστες και η οστεϊνογένεση συνεχίζεται.¹

Αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα. Η παρουσία στο περιρριζίο τόσων διαφορετικών κυτταρικών τύπων οδήγησε στο συμπέρασμα πως αυτός ο ιστός μπορεί να περιέχει αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα, που είναι υπεύθυνα για την ομοίωση και την αναγέννηση του περιρριζίου. Αποτελούν αρκετά μεγάλο ποσοστό των κυττάρων του περιρριζίου, καθλούνται και πρόδρομα κύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται και εξειδικεύονται σε ινοβλάστες, οστεοβλάστες ή οστεϊνοβλάστες. Η λειτουργία τους είναι η παραγωγή κολληαγόνου και άλλων πρωτεϊνών, που αποτελούν βασικά δομικά συστατικά του συνδετικού ιστού του περιρριζίου, της θεμέλιας ουσίας του οστού και της οστεΐνης. Σύμφωνα με τη μελέτη των Gould et al,¹¹ τα πρόδρομα κύτταρα διατάσσονται συνήθως γύρω από τα αγγεία και σε απόσταση γύρω στα 5μm από αυτά και η αποστολή τους είναι η συνεχής ανανέωση των κυττάρων του περιρριζίου που καταστρέφονται και αποπίπτουν. Ο προγονικός πληθυσμός των οστεοβλαστικών κυττάρων εντοπίζεται γύρω από τα αγγεία και κοντά στο φατνιακό οστό, ενώ αυτός των ινοβλαστών εντοπίζεται επίσης γύρω από τα αγγεία, αλλά στο σώμα του περιρριζικού χώρου. Ο προγονικός πληθυσμός των οστεϊνοβλαστών δεν εντοπίζεται κοντά σε αγγεία, αποτελεί όμως έναν ξεχωριστό πληθυσμό κυττάρων που διαιρούνται κοντά στην οστεΐνη της ρίζας.¹¹

Επιθηλιακά κύτταρα-υπολείμματα του Mallasez. Τα επιθηλιακά υπολείμματα Mallasez βρίσκονται στο περιρριζίο, κοντά στη ριζική επιφάνεια. Η μορφολογία τους δεν έχει ακριβώς καθοριστεί, αλλά είναι γνωστό πως εμφανίζονται ως νησίδες ή αθροίσματα απομονωμένων κυττάρων ή μπορεί να σχηματίζουν πλέγμα που επενδύει τη ριζική επιφάνεια.^{9,10,12} Προέρχονται από το επιθηλιακό έλυτρο του Hertwig μετά τη διάσπασή του για τη δίοδο των οδοντοθυλακικών κυττάρων που σχηματίζουν την οστεΐνη. Δεν είναι σε πλήρη επαφή με τη ριζική επιφάνεια, αλλά απέχουν λίγο από αυτή. Ο ρόλος τους στο ώριμο περιοδόντιο δεν είναι σαφής. Μελέτες έχουν δείξει πως συμμετέχουν στο σχηματισμό και στην επένδυση κύστεων σε περιακρορριζικές φλεγμονές.^{10,13} Ο ρόλος τους στην περίπτωση των κύστεων φαίνεται να είναι ενεργητικός, καθώς τα επιθηλιακά υπολείμματα ενδέχεται να αντιδρούν με πολλαπλασιασμό στις δομικές και τις φλεγμονώδεις αλλαγές του συνδετικού ιστού που τα περιβάλλει. Συνέπεια του πολλαπλασιασμού είναι ο

εκφυλισμός των επιθηλιακών κυττάρων τα οποία βρίσκονται στο κέντρο της επιθηλιακής μάζας και ο σχηματισμός κοιλότητας που γεμίζει με υγρό. Από τα υπολείμματα του Mallasez, που μπορεί να παραμείνουν στις γνάθους μετά την ολοκλήρωση της οδοντογένεσης ενδέχεται με την επίδραση άγνωστων ερεθισμάτων να προκύψουν οι οδοντογενείς όγκοι. Το οδοντογενές επιθήλιο ενεργοποιεί τα παρακείμενα αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα της οδοντικής θηλής, τα οποία διαφοροποιούνται σε οδοντινοβλάστες και παράγουν οδοντίνη, που ενεργοποιεί τις αδαμαντινοβλάστες για παραγωγή αδαμαντίνης. Λόγω του πολλαπλασιασμού ως ανταπόκριση σε φλεγμονές, έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως εμπλέκονται στην παθογένεια της περιοδοντικής νόσου μέσω της παραγωγής μεσοθαβητών της φλεγμονής.¹² Είναι γνωστό πως οι φλεγμονώδεις παράγοντες σε μικροσκοπικό επίπεδο μπορούν να συμβάλουν στην ακρορριζική μετανάστευση του προσπεφυκώτος επιθηλίου και μέσω αυτού του μηχανισμού τα επιθηλιακά υπολείμματα μπορεί να συμμετέχουν στην εκδήλωση της περιοδοντικής φλεγμονής.^{12,14} Η υπόθεση αυτή δεν διερευνήθηκε, ούτε τεκμηριώθηκε περαιτέρω.

Μια άλλη υπόθεση που διατυπώθηκε είναι πως η ύπαρξη επιθηλιακών υπολειμμάτων είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του εύρους του περιρριζικού χώρου και την αποφυγή αγκύλωσης από το φατνιακό οστό.¹⁵ Αυτή η θεωρία στηρίχτηκε σε παρατηρήσεις αναφύτευσης δοντιών, όπου η αποκατάσταση του εύρους και της λειτουργίας του περιρριζίου σχετίζεται με την ύπαρξη των περιρριζικών επιθηλιακών υπολειμμάτων. Οι Lindskog et al, για να ελέγξουν αυτή την πιθανότητα πειραματικά, τοποθέτησαν σε τεχνητές κοιλότητες που δημιούργησαν στην επιφάνεια της ρίζας σε δόντια πηθικών επιθηλιακά κύτταρα από όργανο της αδαμαντίνης.¹⁶ Σε αντίστοιχες κοιλότητες-μάρτυρες τοποθέτησαν στοματικό επιθήλιο. Στην πρώτη περίπτωση παρατήρησαν οστική απορρόφηση, ενώ στη δεύτερη το οστό είχε αναπτυχθεί. Αυτά τα ευρήματα θεωρήθηκαν ένδειξη του ρόλου των επιθηλιακών υπολειμμάτων του Mallasez (που προέρχονται από το όργανο της αδαμαντίνης) στη διατήρηση του εύρους του περιρριζίου και την αποφυγή αγκύλωσης. Οι Wesselink & Beertsen παρατήρησαν πως τα επιθηλιακά υπολείμματα σε γομφίους ποντικών εμφανίζουν ομαλή κατανομή γύρω από ρίζες με φυσιολογικό περιοδόντιο.¹⁷ Έπειτα από χορήγηση 1-hydroxyethylidene-1,1-biphosphonate (HEBP), το εύρος του περιρριζίου μειώθηκε σημαντικά και σε μερικά σημεία παρατηρήθηκε αγκύλωση, χωρίς μεταβολή στην εμφάνιση και την κατανομή των επιθηλιακών υπολειμμάτων. Διακοπή του φαρμάκου αποκατέστησε το εύρος του περιρριζίου. Υπάρχει η πιθανότητα τα επιθηλιακά υπολείμματα να ευθύνονται για την αποκατάσταση του περιρριζικού εύρους. Επίσης, μπορεί έμμεσα να επεμβαίνουν στην ομοίωση, διεγείροντας κατάλληλα τις ινοβλάστες του περιρριζίου να εκκρίνουν παράγοντες που προκαλούν οστική απορρόφηση μέσα από

αλληλεπιδράσεις επιθηλίου-μεσεγχύματος. Επιηλέον, πιθανολογείται η εμπλοκή των επιθηλιακών υπολείμμάτων στην οστεϊνογένεση και τη συνεχή εναπόθεση ακύτταρης με εξωγενείς ίνες οστεΐνης στο ώριμο περιοδόντιο. Η θεωρία αυτή βασίζεται στα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της 3^H-θυμιδίνης.¹⁸⁻²⁰ Η ανίχνευση της ουσίας στις οστεϊνοβλάστες ερμηνεύθηκε ως ένδειξη της προέλευσής τους από το οδοντοθυλάκιο. Ωστόσο, υποστηρίχθηκε ότι οι οστεϊνοβλάστες προέρχονται από τα επιθηλιακά υπολείμματα του Mallasez, εφόσον και σε αυτά τα κύτταρα ανιχνεύθηκε η ουσία.^{19,21} Αυτή η θεωρία δίνει μια πιθανή εξήγηση στην εκδήλωση του οστεϊνοβλαστικού φαινοτύπου, που είναι εντελώς διαφορετικός από τον οστεοβλαστικό φαινότυπο, καθώς οι δύο κυτταρικοί τύποι εμφανίζεται να έχουν διαφορετική προέλευση. Αν ισχύει μια τέτοια υπόθεση, ερμηνεύεται και η αδυναμία των αναγεννητικών τεχνικών του περιοδοντίου να δημιουργήσουν πραγματική στηρικτική οστεΐνη, αφού μετά την περιοδοντική νόσο και θεραπεία τα επιθηλιακά υπολείμματα έχουν χαθεί και γι' αυτό το λόγο πραγματοποιείται εναπόθεση μόνο κυτταροφόρου οστεΐνης, η οποία δεν είναι στηρικτική.

Τέλος, έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως στα υπολείμματα του Mallasez περικλείονται και προγονικά κύτταρα, από τα οποία προέρχεται ένας υποπληθυσμός ινοβλαστών του περιρριζίου. Αυτή η υπόθεση βασίζεται στην παρατήρηση πως οι ινοβλάστες του περιρριζίου εκφράζουν την κυτοκερατίνη,^{19,22} η οποία είναι γνωστό πως εκφράζεται επίσης στα κύτταρα του επιθηλίου του Hertwig, στα κύτταρα του προσπεφυκώτος επιθηλίου και στα επιθηλιακά υπολείμματα του Mallasez.²³

Ινοβλάστες. Οι ινοβλάστες του περιρριζίου είναι κύτταρα που παρουσιάζουν έντονη δραστηριότητα, καθώς συνεχώς συνθέτουν, κινούνται και μετακινούνται στον περιρριζικό χώρο. Διακρίνονται δύο τύποι ινοβλαστών, οι ανενεργές, που μορφολογικά έχουν αποπλατυσμένο σχήμα, βαθυχρωματικό πυρήνα και λίγο κυτταρόπλασμα, και οι ενεργές, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση των ινών του περιρριζίου. Οι ενεργές ινοβλάστες είναι επιμήκη κύτταρα με ανοιχτόχρωμο πυρήνα και μεγάλο κυτταρόπλασμα, καθώς και πολλή οργανίδια, τα οποία συμβάλλουν στη σύνθεση πρωτεϊνών και την έκκρισή τους στον εξωκυττάριο χώρο. Κύρια αποστολή των ινοβλαστών είναι η παραγωγή κολλαγόνου, κυρίως τύπου I και III, από το οποίο σχηματίζονται οι κύριες ίνες του περιρριζίου. Εκτός από το κολλαγόνο οι ινοβλάστες εκκρίνουν στον εξωκυττάριο χώρο ένα εύρος άηλων πρωτεϊνικών μορίων, όπως είναι η ελαστίνη, η ινονεκτίνη, οι γλυκοπρωτεΐνες και οι πρωτεογλυκάνες. Οι ινοβλάστες φαίνεται να είναι σε επαφή και επικοινωνία με τα γειτονικά κύτταρα μέσω συνάψεων, ταυτόχρονα όμως να παίζουν ρόλο στην επικοινωνία τους και άηλοι παρακρινείς παράγοντες. Επίσης, παρατηρείται επαφή μεταξύ των ινοβλαστών και των κολλαγόνων ινών που σχηματίζονται γύρω από τα κύτταρα. Αυτές οι

επαφές ονομάζονται ινοδεσμοί και διακρίνονται ως πυκνωτικές περιοχές της κυτταρικής μεμβράνης.¹ Ο προσανατολισμός των ινοβλαστών είναι γενικά παράλληλος με τις κολλαγόνες ίνες. Οι ινοβλάστες, επίσης, αλληλεπιδρούν με ένα άηλο σύστημα ινών, τις ίνες οξυταλίνης,²⁴ οι οποίες προσανατολίζονται κατά το μυηικό-ακρορριζικό άξονα και δεν σχετίζονται με τις κολλαγόνες ίνες. Αν και έχουν αρκετή ομοιότητα με την ελαστίνη και θα υπέθετε κανείς πως συμβάλλουν στις ελαστικές ιδιότητες του περιρριζίου, η ακριβής λειτουργία και η προέλευσή τους δεν είναι γνωστή. Φαίνεται πως οι ίνες οξυταλίνης παίζουν ρόλο στην αγγειακή ροή²⁵ και την προσκόλληση και μετάσταση των ινοβλαστών.²⁴

Οι ινοβλάστες του περιρριζίου παρουσιάζουν ετερογένεια ως προς τα λειτουργικά χαρακτηριστικά τους, κάποιοι υποπληθυσμοί παρουσιάζουν οστεοβλαστική δραστηριότητα,²⁶ ενώ άηλοι είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή της ακύτταρης οστεΐνης με εξωγενείς ίνες.²⁷ Οι υποπληθυσμοί των ινοβλαστών του περιρριζίου μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οστεοβλάστες ή οστεϊνοβλάστες. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος των ινοβλαστών με οστεοβλαστική δραστηριότητα στην ανάπτυξη των περιοδοντικών ιστών, καθώς η ανάπτυξη των ιστών του περιοδοντίου βασίζεται στην ενεργοποίηση μηχανισμών που προάγουν τη χημειοταξία, την προσκόλληση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων του περιρριζίου.²⁸

Λειτουργία των ινοβλαστών. Καθώς αποτελούν τον κύριο κυτταρικό τύπο του περιρριζίου, παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναδιοργάνωση, στην επούλωση και την ανάπτυξη του. Όσον αφορά την αναδιοργάνωση του συνδετικού ιστού, οι ινοβλάστες είναι υπεύθυνες για τη σύνθεση και φαγοκυττάρωση του κολλαγόνου και των συστατικών της θεμέλιας ουσίας.²⁹ Επίσης, παράγουν κυτοκίνες, που έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν την καταστροφή των ιστών και να ενεργοποιούν την οστική απορρόφηση από οστεοκλάστες.³⁰ Για παράδειγμα, η μεταλλοπρωτεΐνάση του υποστρώματος-1 είναι ένα ένζυμο που εκλύεται από τις ινοβλάστες και έχει την ιδιότητα της αποδόμησης του κολλαγόνου της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε συνθήκες φυσιολογικού pH και θερμοκρασίας.³¹ Οι ινοβλάστες, επίσης, εκκρίνουν ανταγωνιστές των μεταλλοπρωτεϊνών. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες είναι κολλαγονολυτικές και παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στην αποδόμηση του συνδετικού ιστού.³² Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως στα πηλαία της διαδικασίας διάσπασης του κολλαγόνου δεν έχει ανιχνευτεί κολλαγενάση στο περιρριζίο. Η διάσπαση του κολλαγόνου φαίνεται να γίνεται ενδοκυτταρικά, μέσω της διαδικασίας της φαγοκυττάρωσης από τις ινοβλάστες του περιρριζίου με τη δράση κυστεϊνικών πρωτεϊνών. Η φαγοκυττάρωση έχει το πλεονέκτημα πως επιτρέπει έναν πιο ακριβή και επιλεκτικό έλεγχο της λύσης του κολλαγόνου σε σχέση με την καταστροφή του από κολλαγονολυτικά ένζυμα, που προκαλούν πιο γρήγορη και εκτεταμένη αποδόμηση, ό-

πως συμβαίνει σε συνθήκες φλεγμονής.³³⁻³⁷ Στην επίτευξη της ομοιόστασης του περιρριζίου σημαντικό ρόλο παίζει η ικανότητα των ινοβλαστών για μετανάστευση, ένας μηχανισμός που επιτρέπει τον επιλεκτικό αποικισμό περιοχών από ινοβλάστες. Η μετανάστευση των κυττάρων φαίνεται να συμβαίνει κατά μήκος των κολληγόνων ινών και σε κατεύθυνση ακρορριζική-μυϊκή.³⁸ Τα διαιρούμενα κύτταρα κατευθύνονται προς την επιφάνεια του οστού, για το λόγο αυτό στην περιοχή αυτή εμφανίζεται μεγαλύτερη πυκνότητα κυττάρων σε σχέση με το σώμα του περιρριζίου. Αντίστοιχα, παρατηρείται έντονη μετανάστευση προς την άλληλη περιοχή με μεγάλη κυτταρική πυκνότητα, την επιφάνεια της οστέϊνης. Η μετανάστευση των ινοβλαστών του περιρριζίου εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα ουσιών και χημειοτακτικών ερεθισμάτων.³⁹

Οι ινοβλάστες του περιρριζίου παίζουν, επίσης, σημαντικό ρόλο στην επούλωση και την ανάπλαση του περιρριζίου και γενικότερα των περιοδοντικών ιστών. Στη διαδικασία αυτή προφανώς συμμετέχει ποικιλία κυτταρικών τύπων (αυτά που προέρχονται από τα προγονικά κύτταρα του περιρριζίου) και ερεθισμάτων. Οι Funk & Sage παρατήρησαν πως η οστεονεκτίνη επηρεάζει την αύξηση των ινοβλαστών, διατυπώνοντας έτσι την άποψη πως μπορεί αντίστοιχα να ρυθμίζει τον πληθυσμιασμό κάποιων κυττάρων (ινοβλαστών) κατά τη διάρκεια της επούλωσης τραύματος.⁴⁰ Οι ινοβλάστες έχουν, επίσης, μια ενδογενή ικανότητα να προσανατολίζονται ανάμεσα σε δύο σημεία προσκόλλησης, να συνθέτουν τις κύριες ίνες του περιρριζίου και να τις προσανατολίζουν με τον κατάλληλο τρόπο.^{41,42} Δεν είναι γνωστό αν εξωκυτταριοί παράγοντες, όπως οι κυτοκίνες, οι πρωτεογλυκάνες και οι αυξητικοί παράγοντες, επηρεάζουν την κατεύθυνση και την έκταση της κυτταρικής μετανάστευσης, καθώς και την ικανότητα των ινοβλαστών να συνθέτουν και να αναδιοργανώνουν τις ίνες του περιρριζίου.

Ρύθμιση της διαφοροποίησης των ινοβλαστών. Οι ινοβλάστες του περιρριζίου αποτελούν ένα κυτταρικό σύστημα που διατηρείται σε σταθερή κατάσταση, άρα ο αριθμός των κυττάρων που δημιουργείται με τη διαδικασία της μίτωσης είναι ίσος με τον αριθμό των κυττάρων που χάνονται λόγω απόπτωσης ή μετανάστευσης.⁴³ Διάφοροι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τον έλεγχο της διαφοροποίησης των ινοβλαστών του περιρριζίου, όπως οι φυσικές δυνάμεις,⁴⁴ οι ηλεκτίνες,³² η εξωκυτταρία θεμέλια ουσία⁴⁵ και ποικιλία κυτοκινών. Αυτές επηρεάζουν τη μορφή και τη λειτουργία των ινοβλαστών, όπως είναι ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας, που εμφανίζεται να έχει μιτογόνο δράση.⁴⁶ Επίσης, η παρουσία του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα κατά τη διάρκεια διαφοροποίησης ινοβλαστών in vivo υποδεικνύει τον πιθανό ρόλο του στη ρύθμιση της διαφοροποίησης.^{47,48}

Προέλευση των ινοβλαστών. Παλαιότερα, ο όρος «ινοβλάστη του περιρριζίου» εθεωρείτο πως αντιπροσωπεύει ένα μόνο είδος κυττάρου. Ωστόσο, η ετερο-

γένεια των ινοβλαστών είναι ένα γνώρισμα που απαντάται όχι μόνο στο περιρριζίο, αλλά και στους άλλους συνδετικούς ιστούς του οργανισμού και σε διάφορες μελέτες έχουν αναπτυχθεί διαφορετικοί πληθυσμοί κυττάρων από περιρριζίο.⁴⁹⁻⁵¹ Ο Gould έδειξε πως υπάρχουν υποπληθυσμοί πρόδρομων κυττάρων με διαφορετικό βαθμό διαφοροποίησης.⁵² Τα πρόδρομα κύτταρα βρίσκονται περιαγγειακά, ο πληθυσμός τους παραμένει σταθερός και θεωρείται πως αποτελούν την πηγή ανανέωσης των κυττάρων του περιρριζίου. Μετά τη διαίρεσή τους φαίνεται πως μεταναστεύουν προς την περιφέρεια του περιρριζίου, στις περιοχές κοντά στο οστό και στη ρίζα του δοντιού, όπου πιθανώς δίνουν γένεση σε οστεοβλαστικά και οστεϊνοβλαστικά κύτταρα αντίστοιχα.^{39,43,53} Η μελέτη των McCulloch & Bordin έδειξε πως επίσης πρόδρομα κύτταρα από τα ενδοοστικά κενά εμπλουτίζουν τους πρόδρομους κυτταρικούς πληθυσμούς του περιρριζίου, που μπορούν να παίρνουν φαινότυπο οστεοβλαστικής ή οστεϊνοβλαστικής.⁵⁴ Στην προσπάθεια διερεύνησης του τρόπου διαφοροποίησης αυτών των πρόδρομων κυττάρων εισήχθη το μοντέλο του αρχέγονου κυττάρου. Τα stem cells προσδιορίζονται ως πληθυσμός κυττάρων χαμηλής διαφοροποίησης, που έχουν τις εξής αναμενόμενες ιδιότητες: είναι πρόγονοι εξειδικευμένων κυττάρων, ικανοί για αυτο-ανανέωση, διάσπαρτοι μέσα στον ιστό που πληθυσμιασάζεται και εμφανίζουν αναγεννητική ικανότητα.⁵⁵ Ανταποκρίνονται σε μηχανισμούς ελέγχου, έχουν μεγάλο χρόνο κυτταρικού κύκλου, μηχανισμό διατήρησης της ακεραιότητας του DNA και χαρακτηριστικό μεταβολισμό θυμιδίνης.^{55,56} Μελέτες δείχνουν πως τα κύτταρα του περιρριζίου στον άνθρωπο περιέχουν έναν πληθυσμό πολυδύναμων αρχέγονων κυττάρων, που μπορούν να απομονωθούν και να καλλιεργηθούν in vitro, παρέχοντας μια μοναδική πηγή stem cells από έναν εύκολα προσβάσιμο ιστό.^{57,58} Πράγματι, οι περιαγγειακοί πληθυσμοί στο περιρριζίο μπορούν να θεωρηθούν ως σύστημα stem cells σε σταθερή κατάσταση, αφού διατηρούν σταθερό τον αριθμό τους ακόμα και με την πάροδο της ηλικίας.⁴³

Ένα άλλο μοντέλο που εναλλακτικά μπορεί να ισχύει είναι αυτό της ύπαρξης πολυδύναμων κυττάρων. Κάθε κύτταρο δηλαδή μπορεί να παίρνει πολλούς φαινότυπους ανάλογα με τα ερεθίσματα που δέχεται από το περιβάλλον.⁵⁹ Σε in vitro μελέτες, κύτταρα που διατηρούν μορφολογικά το φαινότυπό τους παράγουν κοκκία ενασβετισμένου ιστού, ο οποίος μοιάζει με ακύτταρη οστέϊνη. Η ακύτταρη με εξωγενείς ίνες οστέϊνη παράγεται από περιρριζικές ινοβλάστες, οι οποίες μετά εμπλουτίζουν τον ινοβλαστικό πληθυσμό του περιρριζίου.⁶⁰ Τέλος, σε in vitro και in vivo μελέτες, έχει δείχθει πως τα περιρριζικά κύτταρα μπορεί να παίρνουν οστεοβλαστικό φαινότυπο.^{60,61}

Αυτό που τελικά φαίνεται πιθανότερο να ισχύει είναι ο συνδυασμός των δύο μοντέλων: μπορεί πρόδρομα κύτταρα, πιθανά περιαγγειακά, να αποτελούν σύστημα αρχέγονων stem cells, τα οποία διαιρούνται

και δημιουργούν πιο διαφοροποιημένους πληθυσμούς, οι οποίοι έχουν την ικανότητα αυτο-ανανέωσης. Στην περίπτωση αυτή, αποτελούν πληθυσμούς «δυναμικών» (potential) stem cells, τα οποία έχουν την ικανότητα να εκφράσουν τα χαρακτηριστικά των stem cells που περιγράφηκαν, αλλά δεν τα εκφράζουν.^{55, 62}

ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΠΕΡΙΡΡΙΖΙΟΥ

Παρότι δεν υπάρχει προσδιορισμένος δείκτης που να χαρακτηρίζει τους κυτταρικούς πληθυσμούς του περιρριζίου, ένας αριθμός πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, καθώς και του κυτταρικού σκελετού έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό αυτών των κυττάρων.⁶³⁻⁶⁵ Η αλκαλική φωσφατάση και η σιαλοπρωτεΐνη του οστού εκφράζονται από τα κύτταρα που σχηματίζουν ενασβεστωμένους ιστούς. Ομοίως, ένας άλλος δείκτης που χαρακτηρίζει τέτοια κύτταρα είναι η οστεοποντίνη, η οποία εμφανίζεται στα αρχικά στάδια του σχηματισμού ενασβεστωμένου ιστού. Επίσης, τα κύτταρα του περιρριζίου ανταποκρίνονται σε παράγοντες που προάγουν την παραγωγή οστού, όπως είναι η παραθυρεοειδής ορμόνη, ο προσομοιάζων την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας-1, η μορφογενετική πρωτεΐνη του οστού-2 και ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας β1.⁶³⁻⁶⁸ Μερικές ινοβλάστες του περιρριζίου εκφράζουν την α-ακτίνη των βλαστών ινών, που σχετίζεται λειτουργικά με τη συστατικότητα των ινών. Η ποικιλία αυτών των δεικτών αντανάκλα την πολυμορφία των πληθυσμών κυττάρων του περιρριζίου και την αντίστοιχη δυσκολία στη χρησιμοποίηση συγκεκριμένων δεικτών για τη μελέτη αυτών των κυτταρικών σειρών.

ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΠΕΡΙΡΡΙΖΙΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΟΥ

Ένας από τους κύριους στόχους της περιοδοντικής θεραπείας είναι η αποκατάσταση των κατεστραμμένων ινών, οστού και οστεΐνης, που είναι το αποτέλεσμα της περιοδοντικής φλεγμονής. Το περιρριζίο φαίνεται να παίζει κυρίαρχο ρόλο στην επίτευξη της ανάπλασης του περιοδοντίου, επιτελώντας τις εξής λειτουργίες: σχηματισμό νέων ινών, εξασφάλιση της συνέχειας και προσανατολισμού τους από τη ρίζα προς το οστό, παρεμπόδιση της ακρορριζικής μετανάστευσης του επιθηλίου, προσφορά κυττάρων για την ανάπλαση του αποθεσθέντος οστού και οστεΐνης και διατήρηση του εύρους του. Θεωρητικά, για να υπάρξει ανάπλαση του περιοδοντίου, πρέπει αυτό να αποικιστεί από επιβεγμένους πληθυσμούς κυττάρων. Τα κύτταρα του περιρριζίου έχουν πολλούς κυτταρικούς φαινότυπους⁴⁴ και έχει προταθεί πως οι διαφορετικοί φαινότυποι που θα αποικίσουν τον περιρριζικό χώρο υπαγορεύουν το είδος του ιστού που θα σχηματιστεί.⁶⁹ Εφόσον τα κύτταρα προέρχονται από πρόδρομους πληθυσμούς που πολλαπλασιάζονται, η ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των αρχέγονων κυττάρων ή

των αρχικών πρόδρομων είναι μεγάλης σημασίας για τον καθορισμό του αποτελέσματος της επούλωσης.⁷⁰ Αυτά τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα συνθέτουν οστό, οστεΐνη και την εξωκυττάρια ουσία του περιρριζίου και φαίνεται να προέρχονται από γειτονικές περιοχές ακέραιου και φυσιολογικού περιρριζίου.⁵³

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι προφανές πως το περιρριζίο αποτελεί ένα μοναδικό συνδετικό ιστό στον ανθρώπινο οργανισμό και μέρος αυτής της ιδιαιτερότητάς του αποδίδεται στα χαρακτηριστικά του κυρίαρχου κυττάρου του, της ινοβλάστης. Τα κύτταρα που μπορούν να διεκπεραιώσουν την ανάπλαση του περιρριζίου είναι αυτά που προέρχονται από τον ίδιο τον ιστό και χρειάζονται νέες μελέτες για να βοηθήσουν στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών διαφοροποίησης και λειτουργίας τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ΤΖΑΜΟΥΡΑΝΗΣ ΑΣ. Ιστολογία και εμβρυολογία των οδοντικών και περιοδοντικών ιστών – Περιοδόντιο. *Επιστημονικές Εκδόσεις Γ. Παρισιάνος 1995, 149-66.*
2. BUTLER WT, BIRKEDAL HANSEN H, BEEGLE WF, TAYLOR RE, CHUNG E. Proteins of the periodontium: Identification of collagens with the Ia1(II)2a2 and Ia1(III)3 structures in bovine periodontal ligament. *J Biol Chem 1975, 250:8907-12.*
3. HUANG YH, OHSAKI Y, KURISU K. Distribution of type I and type III collagen in the developing periodontal ligament of mice. *Matrix 1991, 11:25-35.*
4. BERKOVITZ BKB, MOXHAM BJ, NEWMAN HN. The periodontal ligament in health and disease. *Mosby 2nd ed 1995.*
5. BECKER J, SCHUPPAN D, RABANUS JP, RAUCH R, NIECHOY U, GELDERBLOM HR. Immunoelectron microscopic localization of collagens type I, V, VI and of procollagen type III in human periodontal ligament and cementum. *J Histochem Cytochem 1991, 39:103-10.*
6. DUBLET B, DIXON E, DE MIGUEL E, VAN DER REST M. Bovine type XII collagen. Amino acid sequence of a 10kDa pepsin fragment from periodontal ligament reveals a high degree of homology with the chicken α1 (XII) sequence. *FEBS Lett 1988, 233:177-80.*
7. HÄKKINEN L, OKSALA O, SALO T, RAHEMTULLA F, LARJAVA H. Immunohistochemical localization of proteoglycans in the human periodontium. *J Histochem Cytochem 1993, 41:1689-99.*

8. YAMASAKI K. Pharmacological control of tooth movement. In: Norton LA, Burstone CJ, ed. *The biology of tooth movement*. Boca Raton, FL: CRC Press 1989, 287-320.
9. BEERTSEN W, McCULLOCH CAG, SODEK J. The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. *Periodontol 2000* 1997, 13:20-40.
10. HASSELL TM. Tissues and cells of the periodontium. *Periodontol 2000* 1993, 3:9-38.
11. GOULD TRL, MELCHER AH, BRUNETTE DM. Location of progenitor cells in periodontal ligament of mouse molar stimulated by wounding. *Anat Rec* 1976, 188:133-42.
12. SPOUGE JD. A new look at the rests of Mallasez. A review of their embryological origin, anatomy, and possible role in periodontal health and disease. *J Periodontol* 1980, 51(8):437-44.
13. TEN CATE AR. Oral histology: development, structure and function. *AR Ten Cate 3rd ed. Mosby* 1989, 57,76-89,228-42.
14. GAO Z, FLAITZ CM, MACKENZIE IC. Expression of keratinocyte growth factor in periapical lesions. *J Dent Res* 1996, 75:1658-63.
15. LOE H, WAERHUG J. Experimental replantation of teeth in dogs and monkeys. *Arch Oral Biol* 1961, 3:176-84.
16. LINDSKOG S, BLOMLOF L, HAMMARSTROM L. Evidence for a role of odontogenic epithelium in maintaining the periodontal space. *J Clin Periodontol* 1988, 15:371-3.
17. WESSELINK PR, BEERTSEN W. The prevalence and distribution of rests of Mallasez in the mouse molar and their possible role in repair and maintenance of the periodontal ligament. *Arch Oral Biol* 1993 38:399-403.
18. BOSSHARDT DD, SCHROEDER HE. Cementogenesis reviewed: a comparison between human premolars and rodent molars. *Anat Rec* 1996, 245:267-92.
19. BOSSHARDT DD, SELVIG KA. Dental cementum: the dynamique tissue covering the root. *Periodontol 2000* 1997, 13:41-75.
20. TEN CATE AR. The development of the periodontium-a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontol 2000* 1997, 13:9-19.
21. THOMAS HF, KOLLAR EJ. Tissue interactions in normal murine root development. In: *The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption*. Davidovitch Z, ed. Birmingham, AL: EBSCO Media Publisher 1988, 145-51.
22. MOXHAM BJ, WEBB PP, BENJAMIN M, RALPHS JR. Changes in the cytoskeleton of cells within the periodontal ligament and dental pulp of the rat first molar tooth during aging. *Eur J Oral Sci* 1998, 106 (Suppl 1): 376-83.
23. PETERS BH, PETERS JM, KUHN C, ZOLLER J, FRANKE WW. Maintenance of cell-type-specific cytoskeletal character in epithelial cells out of epithelial context: cytokeratins and other cytoskeletal proteins in the rests of Mallasez of the periodontal ligament. *Differentiation* 1995, 59:113-26.
24. BEERTSEN W, EVERTS V, VAN DEN HOOFF A. Fine structure of fibroblasts in the periodontal ligament of the rat incisor and their possible role in tooth eruption. *Arch Oral Biol* 1974, 19:1087-98.
25. SIMS MR. Oxytalan-vascular relationships observed in histologic examination of the periodontal ligaments of man and mouse. *Arch Oral Biol* 1975, 20:713-6.
26. MARCOPOULOU CE, VROTSOS IA, VAVOURAKI HN, DEREKA XE, MANTZAVINOS ZS. Human periodontal ligament cell responses to Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 with and without bone allografts. *J Periodontol* 2003, 74:982-9.
27. LIU HW, YACOBI R, SAVION N, NARAYANAN AS, PITARU S. A collagenous cementum-derived attachment protein is a marker for progenitors of the mineralized tissue-forming cell lineage of the periodontal ligament. *J Bone Mineral Research* 1997; 12:1691-9.
28. BARTOLD PM, McCULLOCH CAG, NARAYANAN AS, PITARU S. Tissue engineering: A new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontology* 2000 2000, 24:253-69.
29. TEN CATE AR, DEPORTER DA, FREEMAN E. The role of the fibroblast in the remodeling of the periodontal ligament during physiologic tooth movement. *Am J Orthod* 1976, 69:155-68.
30. GENCO RJ. Host responses in periodontal diseases: Current concepts. *J Periodontol* 1992, 63:338-55.
31. BIRKEDAL-HANSEN H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993, 64:424-84.
32. OVERALL C, SODEK J. Concanavalin A produces a matrix degradative phenotype in human fibroblasts: induction and endogenous activation of collagenase, 72-kDa gelatinase, and pump-1 is accompanied by the suppression of TIMP. *J Biol Chem* 1990, 265: 21141-51.

33. EVERTS V, BEERTSEN W. The cellular basis of tooth eruption: The role of collagen phagocytosis. In Davidovitch Z, ed. *Biological mechanisms of tooth eruption and root resorption*. Birmingham: EBSCO Media 1988, 237-42.
34. EVERTS V, BEERTSEN W. Collagen phagocytosis in periodontal remodeling. In Davidovitch Z, ed. *The biological mechanisms of tooth movement and craniofacial adaptation*. Birmingham: EBSCO Media 1992, 261-7.
35. EVERTS V, BEERTSEN W. The digestion of phagocytosed collagen is inhibited by the proteinase inhibitors leupeptin and E64. *Collagen Rel Res* 1985, 5:315-36.
36. EVERTS V, CREEMERS LB, VAN DER ZEE E, BEERTSEN W. Phagocytosis and intracellular digestion of collagen. A review. *Histochem J* 1996, 28:229-45.
37. EVERTS V, HEMBRY RM, REYNOLDS JJ, BEERTSEN W. Metalloproteinases are not involved in the phagocytosis of collagen fibrils by fibroblasts. *Matrix* 1989, 9:266-76.
38. DAVIDSON D, McCULLOCH CAG. Proliferative behavior of periodontal ligament cell populations. *J Periodontal Res* 1986, 21:414-28.
39. McCULLOCH CAG, MELCHER AH. Cell migration in the periodontal ligament of mice. *J Periodontal Res* 1983b, 18:339-52.
40. FUNK SE, SAGE EH. Differential effects of SPARC and cationic SPARC peptides on DNA synthesis by endothelial cells and fibroblasts. *J Cell Physiol* 1993, 154:53-63.
41. BELLOWS CG, MELCHER AH, AUBIN JE. Contraction and organization of collagen gels by cells cultured from periodontal ligament, gingiva and bone suggest functional differences between cell types. *J Cell Sci* 1981, 50:299-314.
42. BELLOWS CG, MELCHER AH, BRUNETTE DM. Orientation of calvaria and periodontal ligament cells *in vitro* by pairs of demineralized dentin particles. *J Cell Sci* 1980, 44:59-73.
43. McCULLOCH CAG, MELCHER AH. Cell density and cell generation in the periodontal ligament of mice. *Am J Anat* 1983, 167:43-58.
44. PENDER N, McCULLOCH CAG. Quantitation of actin polymerization in two human fibroblast subtypes responding to mechanical stretching. *J Cell Sci* 1991, 100:187-93.
45. WATT FM. The extracellular matrix and cell shape. *Trends Biol Sci* 1986, 11:482-5.
46. KOVACS EJ. Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol Today* 1991, 12:17-23.
47. CHO MI, LIN WL, GARANT PR. Occurrence of epidermal growth factor-binding sites during differentiation of cementoblasts and periodontal ligament fibroblasts of the young rat: a light and electron microscopic radioautographic study. *Anat Rec* 1991, 231:14-24.
48. MATSUDA N, KUMAR NM, RAMAKRISHNAN PR, LIN WL, GENCO RJ, CHO MI. Evidence of up-regulation of epidermal growth factor receptors on rat periodontal ligament fibroblastic cells associated with stabilization of phenotype *in vitro*. *Arch Oral Biol* 1993, 38:559-69.
49. LIMEBACK H, SODEK J, AUBIN JE. Variation in collagen expression by cloned periodontal ligament cells. *J Periodontal Res* 1983, 18:242-8.
50. ROSE GG, YAMASAKI A, PINERO GJ, MAHAN CJ. Human periodontal ligament cells *in vitro*. *J Periodontal Res* 1987, 22:20-8.
51. SALONEN J, DOMENICUCCI C, GOLDBERG HA, SODEK J. Immunohistochemical localization of SPARC (osteonectin) and denaturated collagen and their relationship to remodeling in rat dental tissues. *Arch Oral Biol* 1990, 35:337-46.
52. GOULD TRL. Ultrastructural characteristics of progenitor cell populations in the periodontal ligament. *J Dent Res* 1983, 62:873-6.
53. GOULD TRL, MELCHER AH, BRUNETTE DM. Migration and division of progenitor cell populations in periodontal ligament after wounding. *J Periodontal Res* 1980, 15:20-42.
54. McCULLOCH CAG, BORDIN S. Role of fibroblast subpopulations in periodontal physiology and pathology. *J Periodontal Res* 1991, 26:144-54.
55. POTTEN CS, LOEFFLER M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development* 1990, 110:1001-20.
56. McCULLOCH CAG. Progenitor cell populations in the periodontal ligament of mice. *Anat Rec* 1985, 211:258-62.
57. SEO BM, MIURA M, GRONTHOS S, BARTOLD PM, BATOULI S, BRAHIM J et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004, 364:149-55.
58. NAGATOMO K, KOMAKI M, SEKIYA Y, SAKAGUCHI Y, NOGUCHI K, ODA S et al. Stem cell properties of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res* 2006, 41:303-10.
59. McCULLOCH CAG. Basic considerations in periodontal wound healing to achieve regeneration. *Periodontol* 2000, 1993, 1:16-25.

60. CHO MI, MATSUDA N, LIN WL, MOSHIER A, RAMAKRISHNAN PR. In vitro formation of mineralized nodules by periodontal ligament cells from the rat. *Calcif tissue Int* 1992, 50:459-67.
61. NOJIMA N, KOBAYASHI M, SHIONOME M, TAKAHASHI N, SUDA T, HASEGAWA K. Fibroblastic cells derived from bovine periodontal ligaments have the phenotypes of osteoblasts. *J Periodontal Res* 1990, 25:179-85.
62. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΣ ΙΑ. Κύτταρα και εξωκυττάρια ουσία του περιοδοντίου: δυναμικές αλληλεπιδράσεις και μηχανισμοί κατά τη διάπληση και την επούλωση. *Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία* 1999, 52-61.
63. LEKIC P, ROJAS J, BIREK C, TENENBAUM H, McCULLOCH CA. Phenotypic comparison of periodontal ligament cells in vivo and in vitro. *J Periodontal Res* 2001, 36:71-9.
64. LEKIC P, SODEK J, McCULLOCH CAG. Relationship of cellular proliferation to expression of osteopontin and bone sialoprotein in regenerating rat periodontium. *Cell Tissue Res* 1996, 285:491-500.
65. GROENVELD MC, EVERTS V, BEERTSEN W. A quantitative enzyme histochemical analysis of the distribution of alkaline phosphatase activity in the periodontal ligament of the rat incisor. *J Dent Res* 1993, 72:1344-50.
66. PITARU S, PRITZKI A, BAR-KANA I, GROSSKOPF A, SAVION N, NARAYANAN AS. Bone morphogenetic protein 2 induces the expression of cementum attachment protein in human periodontal ligament clones. *Connect Tissue Res* 2002, 43:257-64.
67. OUYANG H, McCAULEY LK, BERRY JE, D'ERRICO JA, STRAYHORN CL, SOMERMAN MJ. Response of immortalized murine cementoblasts/periodontal ligament cells to parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein in vitro. *Arch Oral Biol* 2000, 45:293-303.
68. MARCOPOULOU CE, VAVOURAKI HN, DEREKA XE, VROTSOS IA. Proliferative effect of growth factors TGF-beta 1, PDGF-BB and rhBMP-2 on human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *J Int Acad Periodontol* 2003, 5:63-70.
69. MELCHER AH. On the repair potential of the periodontal tissues. *J Periodontol* 1976, 47:156-60.
70. EVANS GS, POTTEN CS. Stem cells and the elixir of life. *Bioassays* 1991, 13:135-8.