Viti i XII^{te} i Botimit, Nr.1-2,
Dhjetor 2020

QELIZAT BURIMORE MEZENKIMALE, REAGIMI NDAJ SIPËRFAQEVE IMPLANTARE DREJT OSTEOINTEGRIMIT

Ilma Robo, * Saimir Heta, ** Dhimitri Papakozma, * Vera Ostreni***

*** Departamenti i Stomatologjisë, Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Tiranë, Albania**

**** Shërbimi i Kirurgjisë Pediatrike, Tiranë, Albania**

***** Klinikë private dentare, Tiranë, Albania**

Adresë Kontakti: ilmarobo@yahoo.com

Pëmbledhje

Ndryshimi në relief apo në përmbajtje të sipërfaqeve implantare ka si për qëllim të ndryshoj pozitivisht në reagimin e qelizave burimore rreth implanteve, për nxitjen e osteointegrimit implantar. Kjo ndërhyrje synon në përshpejtimin e procedurës së osteointegrimit të sukseshëm implantar me indet rrethuese, e më tej në futjen në funksion sa më të shpejtë të implanteve të vendosur. Në literaturë hasen gjerësisht artikuj që vënë theksin në mënyrat e ndryshme të modifikimeve të sipërfaqeve implantare të cilat kanë për qëllim modifikimin në relievin sipërfaqësor, kryer me lazer apo me ultratinguj, apo në përmbajtjen cilësore të këtij relievi, siç është shtimi i joneve të ndryshëm, apo i substancave nxitëse të procesit të integrimit kryesisht të proteinave rekombinante. Futja në treg i këtyre implanteve të prodhuar dhe përfundimi i rezultateve klinike janë një tjetër risi e artikujve të botuar tashmë në literaturë, që synojnë të tregojnë me të dhëna klinike edhe efektin e këtyre mikrondërhyrjeve në sipërfaqet implantare.

Mbështetur në hulumtimin në literaturë të botuar rreth reagimit të qelizave burimore mezenkimale ndaj sipërfaqeve implantare vihet re fakti se rëndësia e zbatimit me përpikmëri i etapave të protokollit të trajtimit implantar, është çelësi i suksesit në arritjen sa më të hershme të osteointegrimit implantar, pavarësisht ndryshimeve sipërfaqësore implantare. Osteointegrimi është procedurë që duhet të iniciojë fiziologjikisht, pavarësisht llojit të materialit veshës së implanteve.

Fjalë çelës: *qeliza mezenkimale, sipërfaqe implantare, review*

MESENCHYMAL STEM CELLS, REACTION TO IMPLANT SURFACES TOWARDS OSTEOINTEGRATION

Abstract

Change in relief or content of the implant surfaces is intended to positively alter the response of implant stem cells to promote implant osteointegration. This intervention aims at accelerating the procedure of successful implant osteointegration with the surrounding tissues, and further at the faster functions of the implants. There are many articles in the literature that emphasize the different ways of modification of implant surfaces which aim at modification in the surface relief, performed by laser or ultrasound, or in the qualitative content of this relief, such as the addition of different ions, or application of stimulants of the integration process, mainly recombinant proteins. The introduction of these manufactured implants on the market and the acquisition of clinical results are another novelty of the articles already published in the literature, which aim to show with clinical data the effect of these micro-interventions on implant surfaces.

Based on research in the published literature on the response of mesenchymal stem cells to implant surfaces, it is noted that the importance of accurately implementing the stages of the implant treatment protocol, is the key to success, at achieving implant osteointegration as early as possible, regardless of type of implant. Osteointegration is a procedure that must be initiated physiologically regardless of the type of implant material.

Keywords: *mesenchymal cell, implant surface, review*

HYRJE

Literatura është e pasur me artikuj kryesisht të botuar me qëllimin e mirë të arritjes së osë teointegrimit implantar dhe mënyrave sesi mund të arrihet ai, sa më shpejtë në kohë dhe sa më i tërësishëm si procedurë. Ndryshimet në sipërfaqet implantare të regjistruara në disa artikuj të botuar në literaturë dhe tashmë të mirë njohura për implantologët, fillojnë nga vetëm ashpërsimi i sipërfaqes implantare, e deri tek shtimi i substancave të ndryshme mbi këto sipërfaqe. Këto substanca variojnë duke filluar nga jonet e ndryshme, proteina rekombinante, fibrinë. Modifikimi i sipërfaqes implantare kryhet edhe me aplikimin e thjeshtë të ultratingujve për të përfituar ashpërsi sipërfaqësore që nxitin osteointegrimin, aktivizimin fillestar të qelizave mezenkimale e më pas edhe kockëzimin e dëshiruar rreth implantit, me qëllim stabilitetin implantar. ^(1,2,3,4,5) Nxitja e qelizave mezenkimale në qeliza osteoblastike,

të cilat i fitojnë të gjitha karakteristikat e osteoblasteve ekzistuese përrreth dhëmbit, kryhet nga prania e hidroksiapatitit, i joneve zink, magneziu. Që të kalojmë në këtë procedurë, të gjitha substancat që aplikohen në sipërfaqen implantare duhet të kenë veti antibakteriale, angiogenike dhe më pas induktuese të diferencimit qelizor nga qelizë burimore, tek qeliza e përshtatshme për osteointegrimin, në osteoblaste aktive. ^(5,6,7,8)Lloji i materialit veshës të sipërfaqeve implantare ka karakteristikat e tij, duke ndikuar ndjeshëm në strukturën mikro-arkitekturore të sipërfaqes implantare, e cila është karakteristika e firmës prodhuese të implanteve, që e shoqëron me strukturën makro-arkitekturore të implanteve, kjo në varësi të shpeshtësisë dhe formës së viaskave të implanteve. ⁽⁷⁻¹²⁾ Funkzioni dhe estetika janë elementët kryesorë që tentojmë të arrijmë me anë të zëvendësimit të mungesave dhëmbore me implante. Pretentojmë që jo vetëm funksioni mastikator, por edhe ai estetik në radhitjen e dhëmbëve dhe arritjen e okluzionit, të kryhen sëbashku, gjatë arritjes së osteointegritetit të sukseshëm. Llogjika e mësipërme është llogjika bazë e prodhimit të implanteve dhe e teknologjisë së prodhimit të tyre. Kjo fazë është gjithmonë e në zhvillim krahas zhvillimit të vazhdueshëm të teknologjisë në përgjithësi dhe zhvillimit të njohurive mbi vetitë bazë të materialeve të përdorur, veti që ndryshojnë në varësi të kombinimit të materialeve të ndryshëm. Duke ndjekur këtë këndvështrim shikojmë edhe rekomandime të ndryshme të fabrikave të ndryshme të prodhimit të implanteve, rekomandime që me domosdoshmëri duhet të aplikohen përpara vendosjes së implanteve, duke respektuar kombinimin e materialeve që ka përdorur fabrika e prodhimit për markën e caktuar të implanteve. ⁽¹²⁻²¹⁾ Nëse osteointegrimin implantar tashmë ia besojmë më tepër llojit dhe vetive të materialit veshës të implanteve, funksionalitetin dhe fiksimin fillestar të implantit të sapovendosur në kavitetin oral, ia besojmë kryesisht formës së implantit, duke respektuar përsëri përzgjedhjen e teknologjisë së prodhimit, që implanti të respektojë formën e rrënjës së dhëmbit apo të jetë cilindrik, me numër viaskash të shpeshta apo të rralla. ^(1,22, 23, 24) Faktet e botuara në literaturë i mësojnë mënyrës sesi plani sipërfaqësor dhe ndryshimi i indikuar i relievit ndikon në diferencimin e orientuar të osteoblasteve.

METODOLOGJIA

Mënyra sesi ndikon ndryshimi sipërfaqësor sasior dhe cilësor implantar, ka qenë qëllimi i studimit.

Ky studim është i llojit review me qëllim gjetjen e artikujve që flasin mbi reagimin e qelizave mezenkimale ndaj sipërfaqeve implantare. Kërkimi elektronik është kryer për gjetjen e artikujve duke përdorur kryesisht “PubMed” në periudhë kohore 2011 deri në vitin 2020.

Etapë e parë: Përfshinte gjetjen e termave kryesorë, nxjerrë nga artikujt që kanë folur mbi

qelizat mezenkimale dhe sipërfaqet implantare. Këto terma, në databazën e “PubMed”, ishin:

1. Qeliza mezenkimale (66120)
2. Sipërfaqe implantare (46057)
3. Sipërfaqe implantare, qeliza mezenkimale (1429).

Etapë e dytë: Kur u tentua të flisnim specifikisht mbi ndërlidhjen e aktivitetit të qelizave mezenkimale në lidhje me sipërfaqet implantare në kontakt, u vu re se ishin rreth 27 artikuj, të ndarë specifikisht si më poshtë:

1. osteoinduksioni i qelizave mezenkimale
2. modifikimi i sipërfaqes implantare.

Etapë e tretë: termat specifike të etapës së dytë u aplikuan me tej, për të ekstraktuar artikujt që flasin specifikisht për ndërlidhjen e aktivitetit të qelizave mezenkimale dhe sipërfaqeve implantare:

1. aktiviteti i qelizave mezenkimale të stimuluar nga sipërfaqet implantare (6)
2. qelizat mezenkimale të stimuluar nga titani (38)
3. qelizat orale mezenkimale stimuluar nga implantet prej titaniumi (8)
4. aktiviteti biologjik i qelizave mezenkimale të stimuluar nga sipërfaqet implantare (3)

Etapë e katërt: Pas analizimit të abstrakteve dhe të artikujve të mbledhur deri në këtë etapë, u përzgjedhën kriteret e përfshirjes dhe të mospërfshirjes në analizim. Në këtë etapë u përzgjedhën 41 artikuj. Kriteri i përfshirjes në analizim ishin të gjithë artikujt që vlerësonin direkt ndikimin e sipërfaqeve implantare ndaj direfencimit të qelizave mezenkimale. Kriteret e mospërfshirjes ishin:

1. Studimet që nuk vlerësonin direkt relacionin midis efektit të sipërfaqes implantare dhe aktivitetit të qelizave mezenkimale.
2. Studimet në formën e case - report.
3. Studimet që ekzaminimin më pak se 10 raste.^(25,26)

REZULTATE

Nga analizimi i artikujve të përzgjedhur si më lartë, preferuam ndarjen në fasha 3 vjeçare të viteve të botimit të artikujve. Në intervalin kohor 2011-2013 në total ishin 4 artikuj të botuar mbi temën e studimit, nga të cilët 2 flisnin rreth vlerësimit të vetivë osteoinduktuese implantare në eksperimente tek minjtë dhe 2 ishin rezultate nga ndërhyrja in vitro tek pacientët.

Në intervalin kohor 2014-2016 totali i artikujve të botuar ishte 13, ndër të cilët theksojmë se pjesa më e madhe e tyre, 7 artikuj përfshiheshin nën kupolën e rezultateve in vitro tek pacientët. Fasha 2017-2020 në total përfshinte 24 artikuj të cilët vlen të përmendet që 6 prej tyre kalojnë tek kategoria in vivo tek minjtë dhe 11 artikuj in vitro tek pacientët. Këto të dhëna janë paraqitur tek grafiku 1.

Grafiku 1. Në këtë tabelë paraqiten artikujt e përzgjedhur organizuar mbi bazën e vitit të botimit, llojit të artikullit dhe numrit të bashkëautorëve të përfshirë në artikull.

Në varësi të llojit të ndryshimit të sipërfaqes implantare dhe si ndikon në suksesin implantar janë të dhëna të regjistruara në tabelën nr.2.

Dihet që modifikimet më të shpeshta, të propozuara nga literatura, mbi sipërfaqen implantare janë:

aplikimi i proteinave rekombinante, lazer, jone, nanotubulat e titaniumit, substanca të ndryshme dhe ultratingujt.

Më poshtë po paraqesim **41** artikujt e përzgjedhur:

Artikuj ku është vlerësuar efekti i modulimit të sipërfaqes implantare in vitro tek mostra grup qelizash të marra nga minjtë, në total janë **9** artikuj.^(27-33,34,35,36)

Artikuj ku është vlerësuar efekti i modulimit të sipërfaqes implantare in vivo tek mostra grup qelizash të marra nga minjtë, në total janë **8** artikuj.^(37-41, 42, 43)

Artikuj ku është vlerësuar efekti i modulimit të sipërfaqes implante in vitro tek mostra grup qelizash të marra nga pacientët, në total janë **20** artikuj.⁽⁴⁴⁻⁶⁴⁾

Artikuj ku është vlerësuar efekti i modulimit të sipërfaqes implante in vivo tek pacientët, në total janë **4** artikuj.⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾

Në përmbledhje të artikujve të përzgjedhur kundrejt faktit se cila metodë është përdorur për të ndryshuar përmbajtjen sipërfaqësore implantare listojmë:

Protein rekombinante: në total janë 12 artikuj të cilët 4 janë vlerësimi in vitro tek minjtë, 2 in vivo tek minjtë, 4 in vitro tek pacientët dhe 2 in vivo tek pacientët.

Aplikimi i lazerit: në total janë 2 artikuj me të dhëna mbi veprimin in vitro tek pacientët.

Jone Zn, Co, Sr, Mg, Li: në total 7 artikuj, 2 janë in vitro tek minjtë, 2 in vivo tek minjtë, 3 in vitro tek pacientët.

Nanotubulat e titaniumit: në total 5 artikuj, 1 in vitro tek minjtë, 4 in vitro tek pacientët.

Substanca të ndryshme: 14 artikuj, 2 in vitro tek minjtë, 3 in vivo tek minjtë, 7 in vitro tek pacientët dhe 2 in vivo tek pacientët.

Ultratinguj: 1 artikull in vivo tek minjtë.

DISKUTIME

Aftësitë e larta rigjeneruese të qelizave mezenkimale janë të pranishme pavarësisht bruimit të qelizave mezenkimale. Këto aftësi shprehen në shkallën e mundësisë për diferencim të po këtyre qelizave në varësi të markerave lokalë, që i orientojnë në varësi të nevojave indore lokale. Gjatë fazave të vlerësimit të arritjes ose jo të osteointegrimit lokal tek sipërfaqe të ndryshme implantare, vlerësohet aftësia e qelizave mezenkimale për të diferencuar në ostoblaste.⁽²⁴⁻³⁰⁾ Suksesi implantar duhet të përcaktohet mbi bazën e kritereve të paracaktuar.

⁽³⁰⁻³⁴⁾ Eksperimente të shumtë janë kryer në kafshë për të parë sesi ndikon modifikimi i sipërfaqes implantare në arritjen e osteointegritimit të nevojshëm për stabilitet implantar. Tek këto studime të sponsorizuara nga fimrat e prodhimit të implanteve, vihet re theksi tek materiali i përdorur mbi sipërfaqen e implanteve. Aplikimi i joneve magnezium, i joneve kobalt apo i materialit hidroksiapatit, apo aplikimi i joneve me ngarkesa negative dhe positive janë ndër elementet më të përdorur nga fabrikat e prodhimit të implanteve me qëllim arritjen e osteointegritimit mes implantit dhe kockës. Vlerësimi i osteointegritimit të arritur zakonisht kryhet duke vlerësuar aktivitetin e fosfatazës alkaline si proteinë induktive tek qelizat mezenkimale të diferencuara në osteoblaste aktive.^(35,3,5,36,37,38)

Ndryshime sipërfaqësore mund të ndodhin edhe nga aplikimi i lazerit apo i ultratingujve, efekte që mund të çojnë edhe në induksione të shfaqes së mutacioneve tek qelizat e diferencuara tashmë me qëllimin e prodhimit të proteinave që shërbejnë si markera të pro apo anti-inflamacionit, si fazë fillestare e shërimit dhe më pas e shfaqes së osteointegritimit.

Një tjetër ndarje e artikujve të botuar në literaturë mbetet edhe tek fakti nëse eksperimentimet e kryera janë aplikuar in vivo, apo in vitro. Dihet se reagimet in vitro ndaj ndryshimeve të cituara vonojnë në kohë dhe kanë elemente të tjerë vlerësimi. Vlerësimi e shkëput pacienti si një element që ndikon ndjeshëm në rritjen ose jo të procesit të osteointegritimit. Pacienti është me nivelin e tij imunitar, me veset apo zakonet jetësore siç është duhanpirja që mund të ndikojë në shërimin lokal apo në markesat sistemike të inflamacionit në gjak.⁽³⁹⁻⁴⁴⁾ Elementi tjetër njerëzor që ndikon ndjeshëm në suksesin apo insuksesin implantar, është edhe mjeku stomatolog i cili me vendimet apo mos-vendimet në aplikimet apo mos-aplikimet siç duhet, të protokollit të vendosjes implantare, ndikon ndjeshëm në fillimin akut apo të mëvonë të procesit të osteointegritimit.^(22,34,45,44,45,26)

Citojmë: *”Vihet re aplikimi i implanteve të shkurtër dhe të hollë në rastet e mungesës së kockës apo në raste të atrofisë të rënda kockore duke rezultuar me mos-sukses implantar dhe duke nxjerr jashtë përdorimit këtë kategori implantesh. Por, nga këndvështrimi i veprimit të të gjithë faktorëve të përmendur më lart, literatura ka të dhëna rreth mundësisë së ndikimit në të gjithë etapat e procedurës së osteointegritimit. Ky ka qenë edhe orientimi kryesor i studimit”*.⁽²⁶⁾

PËRFUNDIME

Numri në rritje i artikujve të botuar në vite rreth qelizave mezenkimale dhe mundësisë së diferencimit të tyre në osteoblaste, tregon për interesin në rritje të nxitjes së këtij efekti duke

aplikuar elemente të ndryshëm cilësor dhe sasi, në sipërfaqet implantare. Gjithmonë është në përpjeke në vazhdim për të arritur në konkluzionin se cili është materiali apo ndërhyrja e duhur tek sipërfaqja implantare, që mund të nxis induksionin e procesit të diferencimit në osteoblaste të qelizave mezenkimale. Por, nuk ka dalë akoma një përfundim i tillë për të lënë të lirë rrugën e kërkimeve të mëtejshme.

Suksesi implantar ndikohet nga disa faktorë, ku njëri më kryesor është përzgjedhja e implantit në varësi të kreshtës alveolare, të statusit shëndetësor të pacientit, e më pas nga materiali shtesë biokompaktibël që aplikohet mbi sipërfaqen implantare, që nga të dhënat e literaturës janë të shumta në numër.

Referenca

1. B.D. Boyan, A. Cheng, R. Olivares-Navarrete, Z. Schwartz; "Implant Surface Design Regulates Mesenchymal Stem Cell Differentiation and Maturation"; *Adv Dent Res.* 2016 Mar; 28(1): 10–17.
2. Francisca Alcayaga-Miranda, Jimena Cuenca, Maroun Khoury; "Antimicrobial Activity of Mesenchymal Stem Cells: Current Status and New Perspectives of Antimicrobial Peptide-Based Therapies"; *Front Immunol.* 2017; 8: 339. Published online 2017 Mar 30. doi: [10.3389/fimmu.2017.00339]; PMCID: PMC5371613; PMID: 28424688.
3. Prockop DJ, Kota DJ, Bazhanov N, Reger RL; "Evolving paradigms for repair of tissues by adult stem/ progenitor cells (MSCs)"; *J Cell Mol Med* (2010) 14:2190–9.10.1111/j.1582-4934.2010.01151.
4. Luz-Crawford P, Torres MJ, Nowl D, Fernandez A, Toupet K, Alcayaga-Miranda F, et al. The immunosuppressive signature of menstrual blood mesenchymal stem cells entails opposite effects on experimental arthritis and graft versus host diseases. *Stem Cells* (2016) 3:456–69.10.1002/stem.2244.
5. Ren H, Sang Y, Zhang F, Liu Z, Qi N, Chen Y. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from umbilical cord, dental pulp, and menstrual blood as sources for cell therapy. *Stem Cells Int* (2016) 2016:3516574.10.1155/2016/3516574.
6. Khoury M, Alcayaga-Miranda F, Illanes SE, Figueroa FE. The promising potential of menstrual stem cells for antenatal diagnosis and cell therapy. *Front Immunol* (2014) 5:1–8.10.3389/fimmu.2014.00205.

7. Billing AM, Ben Hamidane H, Dib SS, Cotton RJ, Bhagwat AM, Kumar P, et al. Comprehensive transcriptomic and proteomic characterization of human
8. mesenchymal stem cells reveals source specific cellular markers. *Sci Rep* (2016) 6(21507):1–15.10.1038/srep21507.
9. Bhaskar B, Mekala NK, Baadhe RR, Rao PS; “Role of signaling pathways in mesenchymal stem cell differentiation”; *Curr Stem Cell Res Ther.* 2014;9(6):508-12.
10. M. Noelle Knight, Kurt D. Hankenson; “Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration”; *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2013 Jul; 2(6): 306–316.; doi: 10.1089/wound.2012.0420; PMID: PMC3842877; PMID: 24527352.
11. <https://resources.rndsystems.com/images/Pathways/full-pathway-image/mesenchymal-stem-cell-differentiation-pathways-lineage-specific-markers-rnd-systems.png>
12. Q Chen, P Shou, C Zheng, M Jiang, G Cao, Q Yang, J Cao, N Xie, T Velletri, X Zhang, C Xu, L Zhang, H Yang, J Hou, Y Wang & Y Shi; “Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts?” *Cell Death and Differentiation* volume 23, pages 1128–1139 (2016).
13. <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/osteointegration>
14. L. Zhao, P. K. Chu, Y. Zhang and Z. Wu, *J. Biomed. Mater. Res., Part B*, 2009, 91 , 470 -480 CrossRef PubMed.
15. M. Godoy-Gallardo , C. Mas-Moruno , M. C. Fernandez-Calderon , C. Perez-Giraldo , J. M. Manero , F. Albericio , F. J. Gil and D. Rodriguez , *Acta Biomater.*, 2014, 10 , 3522 -3534 CrossRef CAS PubMed.
16. A. Maho , S. Linden , C. Arnould , S. Detriche , J. Delhalle and Z. Mekhalif , *J. Colloid Interface Sci.*, 2012, 371 , 150 -158 CrossRef CAS PubMed.
17. Y. Xie, X. Liu , A. Huang , C. Ding and P. K. Chu , *Biomaterials*, 2005, 26 , 6129 -6135 CrossRef CAS PubMed.
18. H. Cao, Y. Qiao , X. Liu , T. Lu , T. Cui , F. Meng and P. K. Chu , *Acta Biomater.*, 2013, 9 , 5100 -5110 CrossRef CAS PubMed.
19. V. K. Balla, S. Banerjee , S. Bose and A. Bandyopadhyay, *Acta Biomater.*, 2010, 6 , 2329 -2334 CrossRef CAS PubMed .
20. T. A. Schildhauer, B. Robie, G. Muhr and M. Köller, *J. Orthop. Trauma.*, 2006, 20 , 476 -484 CrossRef PubMed .

21. D. M. Findlay , K. Welldon , G. J. Atkins , D. W. Howie , A. C. Zannettino and D. Bobyn , *Biomaterials*, 2004, 25 , 2215 -2227 CrossRef CAS PubMed.
22. S. M. Jafari, B. Bender, C. Coyle, J. Parvizi, P. F. Sharkey and W. J. Hozack , *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2010, 468 , 459 -465 CrossRef PubMed.
23. J. Black *Clin. Mater.*, 1994, 16 , 167 -173 CrossRef CAS PubMed.
24. K. B. Sagomonyants, M. Hakim-Zargar, A. Jhaveri, M. S. Aronow and G. Gronowicz, *J. Orthop. Res.*, 2011, 29 , 609 -616 CrossRef PubMed.
26. J. D. Bobyn , G. J. Stackpool , S. A. Hacking , M. Tanzer and J. J. Krygier , *J. Bone Jt. Surg., Br. Vol.*, 1999, 81 , 907 -914 CrossRef CAS.
27. Vahid Esfahanian, Mehrnaz Sadighi Shamami, Mehrnoosh Sadighi Shamami; “Relationship between osteoporosis and periodontal disease: Review of the literature”; *JDent (Terhan)*; 2012 Autumn: 9(4): 256-264.
28. I.Robo, S. Heta, Dh. Papakozma, V. Ostreni; “Biological activity of mesenchymal stem cells in the surface of implants”; *International Journal of Dental Sciences*; Volume 1; Issue 1;2019; Page No. 43-50.
29. Yusa K, Yamamoto O, Fukuda M, Koyota S, Koizumi Y, Sugiyama T.; “In vitro prominent bone regeneration by release zinc ion from Zn-modified implant”; *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Aug 26;412(2):273-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.07.082. Epub 2011 Jul 28.
30. Galli C, Piemontese M, Lumetti S, Manfredi E, Macaluso GM, Passeri G;”GSK3b-inhibitor lithium chloride enhances activation of Wnt canonical signaling and osteoblast differentiation on hydrophilic titanium surfaces.”; *Clin Oral Implants Res.* 2013 Aug;24(8):921-7. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02488.x. Epub 2012 May 25.
31. Manfredi E, Lumetti S, Rivara F, Toffoli A, Calciolari E, Cacchioli A, Ravanetti F, Ghiacci G, Macaluso G, Galli C; “Role of prostaglandin E2 in the modulation of Wnt canonical signaling in cells on microstructured titanium surfaces.”; *J Appl Biomater Funct Mater.* 2016 May 18;14(2):e181-8. doi: 10.5301/jabfm.5000267.
32. Herranz-Diez C, Mas-Moruno C, Neubauer S, Kessler H, Gil FJ, Pegueroles M, Manero JM, Guillem-Marti J;” Tuning Mesenchymal Stem Cell Response onto Titanium-Niobium-Hafnium Alloy by Recombinant Fibronectin Fragments.”; *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016 Feb 3;8(4):2517-25. doi: 10.1021/acsami.5b09576. Epub 2016 Jan 20.

33. Zhou F, Shen Y, Liu B, Chen X, Wan L, Peng D.; "Gastrodin inhibits osteoclastogenesis via down-regulating the NFATc1 signaling pathway and stimulates osseointegration in vitro."; *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Mar 18;484(4):820-826. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.179. Epub 2017 Feb 2.
34. Tsuchiya S, Sugimoto K, Kamio H, Okabe K, Kuroda K, Okido M, Hibi H.; "Kaempferol-immobilized titanium dioxide promotes formation of new bone: effects of loading methods on bone marrow stromal cell differentiation in vivo and in vitro."; *Int J Nanomedicine*. 2018 Mar 19;13:1665-1676. doi: 10.2147/IJN.S150786. eCollection 2018.
35. Hao WX, Zheng Y, Liu F, Wang Y, Liu Y;" Osteogenic expression of rat mesenchymal stem cell on collagen and 20 α -hydroxycholesterol loaded on the apatite of titanium"; *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2016 Jun;25(3):275-80.
36. Xu X, Li Y, Wang L, Li Y, Pan J, Fu X, Luo Z, Sui Y, Zhang S, Wang L, Ni Y, Zhang L, Wei S.; "Triple-functional polyetheretherketone surface with enhanced bacteriostasis and anti-inflammatory and osseointegrative properties for implant application."; *Biomaterials*. 2019 Aug;212:98-114. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.05.014. Epub 2019 May 11.
37. Li Q, Wang Z."; *Int J Nanomedicine*. 2020 Jun 30;15:4659-4676. doi: 10.2147/IJN.S245608. eCollection 2020.
38. Quan C, Zhang Z, Liang P, Zheng J, Wang J, Hou Y, Tang Q.; "Bioactive gel self-assembled from phosphorylate biomimetic peptide: A potential scaffold for enhanced osteogenesis."; *Int J Biol Macromol*. 2019 Jan;121:1054-1060. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.148. Epub 2018 Oct 22.
39. Zhou J, Zhao L;" Multifunction Sr, Co and F co-doped microporous coating on titanium of antibacterial, angiogenic and osteogenic activities"; *Sci Rep*. 2016 Jun 29;6:29069. doi: 10.1038/srep29069.
40. Yu Y, Jin G, Xue Y, Wang D, Liu X, Sun J;"Multifunctions of dual Zn/Mg ion co-implanted titanium on osteogenesis, angiogenesis and bacteria inhibition for dental implants"; *Acta Biomater*. 2017 Feb;49:590-603. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.067. Epub 2016 Nov 30.
41. Ping Z, Hu X, Wang L, Shi J, Tao Y, Wu X, Hou Z, Guo X, Zhang W, Yang H, Xu Y, Wang Z, Geng D;"Melatonin attenuates titanium particle-induced osteolysis via activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway"; *Acta Biomater*. 2017 Mar 15;51:513-525. doi: 10.1016/j.actbio.2017.01.034. Epub 2017 Jan 11.

42. An Y, Song Y, Wang Z, Wang J, Wu G, Zhu G, Chen L; "Effect of low-intensity pulsed ultrasound on the biological behaviors of bone marrow mesenchymal stem cells on titanium with different surface topographies"; *Am J Transl Res.* 2018 Jan 15;10(1):67-76. eCollection 2018.
43. Shao D, Wang C, Sun Y, Cui L; "Effects of oral implants with miR122modified cell sheets on rat bone marrow mesenchymal stem cells"; *Mol Med Rep.* 2018 Jan;17(1):1537-1544. doi: 10.3892/mmr.2017.8094. Epub 2017 Nov 15.
44. Wang J, Wang M, Chen F, Wei Y, Chen X, Zhou Y, Yang X, Zhu X, Tu C, Zhang X.; "Nano-Hydroxyapatite Coating Promotes Porous Calcium Phosphate Ceramic-Induced Osteogenesis Via BMP/Smad Signaling Pathway."; *Int J Nanomedicine.* 2019 Oct 3;14:7987-8000. doi: 10.2147/IJN.S216182. eCollection 2019.
45. Zhang X, Li H, Liu J, Wang H, Sun W, Lin K, Wang X, Shen SG.; "Amorphous carbon modification on implant surface: a general strategy to enhance osteogenic differentiation for diverse biomaterials via FAK/ERK1/2 signaling pathways."; *J Mater Chem B.* 2019 Apr 21;7(15):2518-2533. doi: 10.1039/c8tb02850h. Epub 2019 Mar 19.
46. Calzado-Martín A, Méndez-Vilas A, Multigner M, Saldaña L, González-Carrasco JL, González-Martín ML, Vilaboa N; "On the role of RhoA/ROCK signaling in contact guidance of bone-forming cells on anisotropic Ti6Al4V surfaces"; *Acta Biomater.* 2011 Apr;7(4):1890-901. doi: 10.1016/j.actbio.2010.11.035. Epub 2010 Nov 27.
47. Omar OM, Granéli C, Ekström K, Karlsson C, Johansson A, Lausmaa J, Wexell CL, Thomsen P.; "The stimulation of an osteogenic response by classical monocyte activation"; *Bio*
48. *materials.* 2011 Nov;32(32):8190-204. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.07.055. Epub 2011 Aug 10.
49. Wang G, Li J, Zhang W, Xu L, Pan H, Wen J, Wu Q, She W, Jiao T, Liu X, Jiang X; "Magnesium ion implantation on a micro/nanostructured titanium surface promotes its bioactivity and osteogenic differentiation function"; *Int J Nanomedicine.* 2014 May 21;9:2387-98. doi: 10.2147/IJN.S58357. eCollection 2014.
50. Yang HW, Lin MH, Xu YZ, Shang GW, Wang RR, Chen K; "Osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells on strontium-substituted nano-hydroxyapatite coated roughened titanium surfaces"; *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jan 15;8(1):257-64. eCollection 2015.

Ilma Robo, Saimir Heta, Dhimitri Papakozma, Vera Ostreni

51. Yan Q, Li Y, Cheng N, Sun W, Shi B; "Effect of retinoic acid on the function of lipopoly-saccharide-stimulated bone marrow stromal cells grown on titanium surfaces"; *Inflamm Res*. 2015 Jan;64(1):63-70. doi: 10.1007/s00011-014-0784-7. Epub 2014 Nov 18.
52. Burghardt I, Lüthen F, Prinz C, Kreikemeyer B, Zietz C, Neumann HG; "A dual function of copper in designing regenerative implants"; *Rychly JBiomaterials*. 2015 Mar;44:36-44. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.12.022. Epub 2015 Jan 10.
53. Sisti KE, de Andrés MC, Johnston D, Almeida-Filho E, Guastaldi AC, Oreffo RO; "Skeletal stem cell and bone implant interactions are enhanced by LASER titanium modification"; *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 May 6;473(3):719-25. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.10.013. Epub 2015 Oct 9.
54. Yusa K, Yamamoto O, Iino M, Takano H, Fukuda M, Qiao Z, Sugiyama T; "Eluted zinc ions stimulate osteoblast differentiation and mineralization in human dental pulp stem cells for bone tissue engineering"; *Arch Oral Biol*. 2016 Nov;71:162-169. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.07.010. Epub 2016 Aug 5.
55. He J, Meng G, Yao R, Jiang B, Wu Y, Wu F; "The essential role of inorganic substrate in the migration and osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells"; *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016 Jun;59:353-365. doi: 10.1016/j.jmbbm.2016.02.013. Epub 2016 Feb 12.
56. Li G, Hu J, Chen H, Chen L, Zhang N, Zhao L, Wen N, Yang Y; "Enamel matrix derivative enhances the proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells on the titanium implant surface."; *Organogenesis*. 2017 Jul 3;13(3):103-113. doi: 10.1080/15476278.2017.1331196. Epub 2017 Jun 9.
57. Bressel TAB, de Queiroz JDF, Gomes Moreira SM, da Fonseca JT, Filho EA, Guastaldi AC, Batistuzzo de Medeiros SR; "Laser-modified titanium surfaces enhance the osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells"; *Stem Cell Res Ther*. 2017 Nov 28;8(1):269. doi: 10.1186/s13287-017-0717-9.
58. Hyzy SL, Olivares-Navarrete R, Ortman S, Boyan BD, Schwartz Z; "Bone Morphogenetic Protein 2 Alters Osteogenesis and Anti-Inflammatory Profiles of Mesenchymal Stem Cells Induced by Microtextured Titanium In Vitro<sup/>."; *Tissue Eng Part A*. 2017 Oct;23(19-20):1132-1141. doi: 10.1089/ten.TEA.2017.0003. Epub 2017 May 19.
59. D'Alimonte I, Mastrangelo F, Giuliani P, Pierdomenico L, Marchisio M, Zuccarini M, Di Iorio P, Quaresima R, Caciagli F, Ciccarelli R; "Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stromal Cells: A Comparative Analysis Between Human Subcutaneous Adipose Tissue and Dental Pulp"; *Stem Cells Dev*. 2017 Jun 1;26(11):843-855. doi: 10.1089/scd.2016.0190. Epub 2017 Mar 13.

60. Zheng D, Neoh KG, Kang ET; “ Immobilization of alendronate on titanium via its different functional groups and the subsequent effects on cell functions.”; *J Colloid Interface Sci.* 2017 Feb 1;487:1-11. doi: 10.1016/j.jcis.2016.10.014. Epub 2016 Oct 8.
61. Lauria I, Höner M, Kant S, Davtalab R, Weik T, Sternberg K, Fischer H; ”Response of umbilical cord mesenchymal stromal cells to varying titanium topographical signals”; *J Biomed Mater Res A.* 2018 Jan;106(1):180-191. doi: 10.1002/jbm.a.36229. Epub 2017 Sep 26.
62. Kwon YS, Park JW; ” Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells modulated by a chemically modified super-hydrophilic titanium implant surface”; *J Biomater Appl.* 2018 Aug;33(2):205-215. doi: 10.1177/0885328218786873. Epub 2018 Jul 9.
63. Chao Deng, Yi Sun, Hai Liu, Wei Wang, Jingmen Wang, Feimin Zhang; ”Selective adipogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells stimulated with high doses of glucose”; *PLoS One.* 2018; 13(7): e0199603.; Published online 2018 Jul 6; doi: 10.1371/journal.pone.0199603; PMCID: PMC6034828; PMID: 29979705.
64. Chen J, Li M, Yang C, Yin X, Duan K, Wang J, Feng B; ”Macrophage phenotype switch by sequential action of immunomodulatory cytokines from hydrogel layers on titania nanotubes”; *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2018 Mar 1;163:336-345. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.01.007. Epub 2018 Jan 9.
65. Singhatanadgit W, Toso M, Pratheepsawangwong B, Pimpin A, Srituravanich W; “ Titanium dioxide nanotubes of defined diameter enhance mesenchymal stem cell proliferation via JNK- and ERK-dependent up-regulation of fibroblast growth factor-2 by T lymphocytes”; *J Biomater Appl.* 2019 Feb;33(7):997-1010. doi: 10.1177/0885328218816565. Epub 2018 Dec 5.
66. Wei F, Li M, Crawford R, Zhou Y, Xiao Y; “Exosome-integrated titanium oxide nanotubes for targeted bone regeneration”; *Acta Biomater.* 2019 Mar 1;86:480-492. doi: 10.1016/j.actbio.2019.01.006. Epub 2019 Jan 7.
67. J. D. Bobyn , R. A. Poggie , J. J. Krygier , D. G. Lewallen , A. D. Hanssen , R. J. Lewis , A. S. Unger , T. J. O’Keefe , M. J. Christie , S. Nasser , J. E. Wood , S. D. Stulberg and M. Tanzer , *J. Bone Jt. Surg., Am. Vol.*, 2004, 86 , 123 -129 CrossRef.
68. Maleki-Ghaleh H, Hafezi M, Hadipour M, Nadernezhad A, Aghaie E, Behnamian Y, Abu Osman NA; “Effect of Tricalcium Magnesium Silicate Coating on the Electrochemical and Biological Behavior of Ti-6Al-4V Alloys”; *PLoS One.* 2015 Sep 18;10(9):e0138454. doi: 10.1371/journal.pone.0138454. eCollection 2015.

Ilma Robo, Saimir Heta, Dhimitri Papakozma, Vera Ostreni

69. Yu-Chi Chang, Kuo-Ning Ho, Sheng-Wei Feng, Haw-Ming Huang, Chia-Hsun Chang, Che-Tong Lin, Nai-Chia Teng, Yu Hwa Pan, and Wei-Jen Chang; “Fibronectin-Grafted Titanium Dental Implants: An *In Vivo* Study”; Biomed Res Int. 2016; 2016: 2414809. “Published online 2016 Jun 6. doi: 10.1155/2016/2414809; PMCID: PMC4913050; PMID: 27366739
70. Guillem-Marti J, Gelabert M, Heras-Parets A, Pegueroles M, Ginebra MP, Manero JM; “RGD Mutation of the Heparin Binding II Fragment of Fibronectin for Guiding Mesenchymal Stem Cell Behavior on Titanium Surfaces”; ACS Appl Mater Interfaces. 2019 Jan 30;11(4):3666-3678. doi: 10.1021/acsami.8b17138. Epub 2019 Jan 16.
71. Smaranda Dana Buduru, Diana Gulei, Alina-Andreea Zimta, Adrian Bogdan Tigu, Diana Cenariu, Ioana Berindan-Neagoe; “The Potential of Different Origin Stem Cells in Modulating Oral Bone Regeneration Processes”; Cells 2019, 8(1), 29; <https://doi.org/10.3390/cells8010029>.