บทความปริทัศน์
Review Article

Chemokines and Orthodontic Tooth Movement

Supunsa Pongtiwattanakul* Peungchaleoy Thammanichanon** Chidchanok Leethanakul***

Abstract

Orthodontic tooth movement is caused by the force acting on the periodontal tissue surrounding the tooth that divides by the affected area into two sides: the side that a tooth moves toward is called the pressure side; the other side is the opposite side that a tooth moves away from, is called the tension side. These sides present periodontal tissue remodeling from the stimulation of various mediators such as cytokines, growth factors, and chemokines. Chemokines are small molecules that are important for bone remodeling processes in orthodontic tooth movement. This review article aims to present the role and importance of chemokines in orthodontic tooth movement.

Keywords: Bone remodeling, Chemokines, Osteoblasts, Osteoclasts

Received: 21-Feb-2023 **Revised:** 26-July-2023 **Accepted:** 4-Aug-2023

Corresponding author: Chidchanok Leethanakul
E-mail: chidchanok.l@psu.ac.th

* Dentist, Professional Level, Ranong Hospital, Mueang Ranong, Ranong, Thailand
** Lecturer, Institute of Dentistry, Suranaree University of Technology, Mueag, Nakhon Ratchasima, Thailand
*** Professor, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, Thailand

คีโมไคน์กับการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน

สุพรรษา พงศ์ติวัฒนากุล* เพิ่งเฉลย ธรรมาณิชานนท์ ชิดชนก ลีธนะกุล*****

บทคัดย่อ

การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันเกิดจากการตอบสนองต่อแรงที่มากระทำของเนื้อเยื่อปริทันต์ที่อยู่รอบ ๆ ฟัน โดยแบ่งบริเวณที่ได้รับแรงเป็น 2 ด้าน คือ ด้านที่ฟันเคลื่อนเข้าหา เรียกว่า ด้านกด ส่วนอีกด้านคือ ด้านตรงข้ามที่ฟันเคลื่อนออกห่าง เรียกว่า ด้านดึง ซึ่งเกิดการปรับรูปของเนื้อเยื่อปริทันต์ต่าง ๆ จากการกระตุ้นของสารตัวกลางมากมายที่หลั่งออกมา ได้แก่ ไซโตไคน์ โกรทแฟคเตอร์ คีโมไคน์ ฯลฯ โดยสารดังกล่าวมีบทบาทสำคัญต่อการเคลื่อนฟัน โดยเฉพาะคีโมไคน์ที่เป็นสารโมเลกุลเล็กที่มีส่วนสำคัญต่อกระบวนการปรับรูปกระดูกในทางทันตกรรมจัดฟันได้ บทความปริทัศน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอบทบาทและความสำคัญของคีโมไคน์ชนิดต่าง ๆ ต่อการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน

คำสำคัญ: การปรับรูปกระดูก คีโมไคน์ เซลล์สร้างกระดูก เซลล์สลายกระดูก

ผู้ติดต่อบทความ ชิดชนก ลีธนะกุล
อีเมล chidchanok.l@psu.ac.th

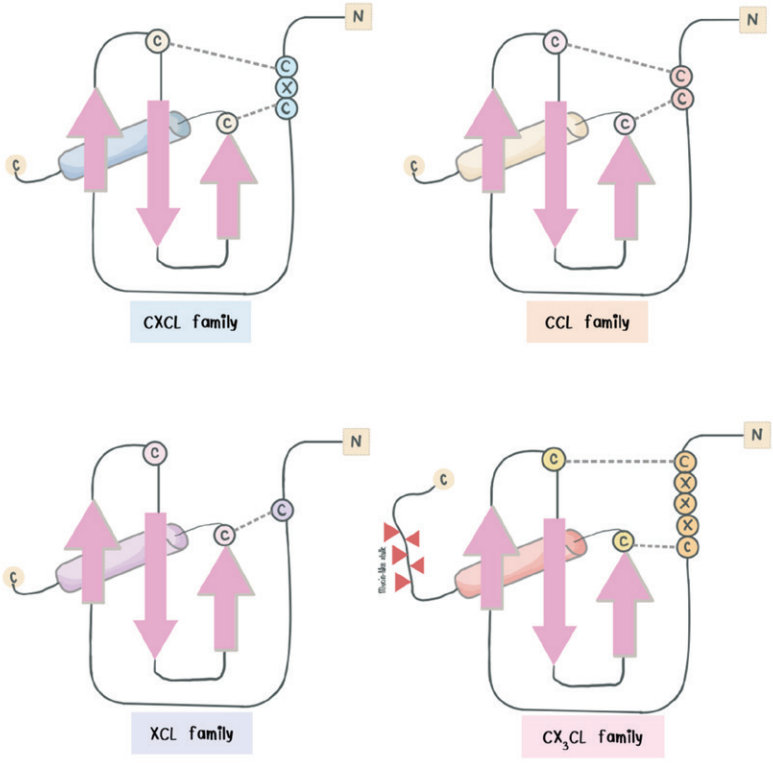
* ทันตแพทย์ระดับชำนาญการ โรงพยาบาลระนอง อำเภอเมืองระนอง จังหวัดระนอง ประเทศไทย
** อาจารย์ สำนักวิชาทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี อำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา ประเทศไทย
*** ศาสตราจารย์ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา ประเทศไทย

บทนำ

เมื่อฟันได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟันจะเกิดการเปลี่ยนแปลงทันที สามารถจำแนกบริเวณที่ได้รับแรงออกเป็น 2 ด้าน คือ ด้านกด (pressure side) และด้านดึง (tension side)[1-4] การเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ในด้านกดภายหลังได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน เริ่มจากหลอดเลือดถูกกดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือด คือ มีภาวะขาดเลือด (ischemia) และขาดออกซิเจน (hypoxia) ที่นำไปสู่การอักเสบเฉียบพลัน (acute inflammation) นอกจากนี้เส้นใยประสาทยังมีการหลั่งสารสื่อประสาทต่าง ๆ จำนวนมาก (neurotransmitters) ในขณะที่เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament cells) หลั่งไซโตไคน์ (cytokines) คีโมไคน์ (chemokines) และโกรทแฟคเตอร์ (growth factors) กระตุ้นให้หลอดเลือดขยาย (vasodilation) ทำให้เซลล์รั่วออกจากหลอดเลือดและเกิดการเคลื่อนผ่านของเม็ดเลือดขาวมายังบริเวณอักเสบ นอกจากนี้ผลของแรงทางทันตกรรมจัดฟันทำให้เกิดความเสียหายระดับจุลภาค (microdamage) ส่งผลทำให้เซลล์ภายในกระดูกเบ้าฟันได้รับการกระตุ้นและมีการหลั่งสารออกมาจำนวนมากและเกิดกระบวนการสลายกระดูก (bone resorption) ตามมา[1,2]

ส่วนด้านตรงข้ามเป็นด้านดึง คือ เมื่อเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ถูกยืดออก จะมีการหลั่งโกรทแฟคเตอร์ออกมา เช่น วาสคิวลาร์เอนโดธีเลียล โกรทแฟคเตอร์ (vascular endothelial growth factor, VEGF) เพื่อสร้างหลอดเลือดและหลั่งคีโมไคน์ต่าง ๆ ที่ส่งเสริมให้มีการเคลื่อนตัวของเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast precursors) ไปยังบริเวณที่มีการสร้างกระดูก เกิดการพัฒนาและเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกตัวเต็มวัย (mature osteoblasts) เพื่อทำหน้าที่สร้างกระดูกโดยการสร้างออสทิออยด์ (osteoid) และสะสมแร่ธาตุ จนเกิดเป็นการสร้างกระดูก (bone deposition)[1,2]

ดังนั้นการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันเกิดจากการตอบสนองของเซลล์และเนื้อเยื่อที่ล้อมรอบฟัน และหลั่งสารสื่อกลาง (mediators) ต่าง ๆ[3] โดยเฉพาะอย่างยิ่งคีโมไคน์ที่จัดเป็นไซโตไคน์ชนิดหนึ่งที่มีขนาดเล็กและมีบทบาทต่อการทำงานของเซลล์จำนวนมากที่ทำหน้าที่ในบริเวณเนื้อเยื่อปริทันต์ เพื่อให้



รูปที่ 1 โครงสร้างประเภทของคีโมไคน์ (ดัดแปลงภาพมาจาก Vinader V. และคณะ ปี 2012)
Figure 1 Chemokine structure, modified from Vinader V. et al, 2012

เกิดการปรับรูปของกระดูกและเนื้อเยื่อปริทันต์ และส่งผลให้เกิดการเคลื่อนฟันในเวลาต่อมา[5,6]

ประเภทของคีโมไคน์

คีโมไคน์เป็นโปรตีนขนาดเล็ก (6-14 กิโลดาลตัน) อยู่ในกลุ่มไซโตไคน์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการเคลื่อนที่ของเซลล์ (chemoattractant cytokines) และเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองของเซลล์ได้อย่างหลากหลาย

คีโมไคน์สามารถแบ่งได้หลายแบบ[7-11] ได้แก่

1. การแบ่งตามตำแหน่งของกรดอะมิโนซิสเตอีน (cysteine) ที่อยู่ทางด้านปลายเอ็น (N-terminal) ของสายโมเลกุลและจำนวนพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bridge) ที่เกิดขึ้นสามารถจำแนกได้เป็น 4 กลุ่ม (รูปที่ 1) คือ 1) คีโมไคน์ CXCL จะประกอบด้วยคู่ของกรดอะมิโนซิสเตอีน 2 คู่ (cysteine residue pairs) ที่มีกรดอะมิโนชนิดอื่น 1 โมเลกุลแทรกอยู่ตรงกลางระหว่างกรดอะมิโนซิสเตอีน (ตำแหน่ง X) และมีพันธะไดซัลไฟด์ 2 พันธะ 2) คีโมไคน์ CCL เป็นกลุ่มที่มีกรดอะมิโนซิสเตอีนอยู่ติดกัน 2 โมเลกุล และมีพันธะไดซัลไฟด์ 2 พันธะ 3) คีโมไคน์ XCL เป็นกลุ่มที่มีพันธะไดซัลไฟด์เพียง 1 พันธะ และ 4) คีโมไคน์ CX_3CL ปัจจุบันพบคีโมไคน์กลุ่มนี้ได้เพียง 1 ชนิดเท่านั้น[7,9,12-15]

โครงสร้างที่แตกต่างกัน บ่งบอกความจำเพาะของคีโมไคน์แต่ละชนิดต่อการจับกับตัวรับที่จำเพาะของคีโมไคน์ชนิดนั้น ๆ โดยตัวรับจะแบ่งคล้ายกับการแบ่งตามชนิดของคีโมไคน์ เช่น CCL จับกับ CCR หรือ CXCLจับกับ CXCR โดยคีโมไคน์ต่างชนิดกันจะไม่สามารถจับกับตัวรับข้ามกลุ่มกันได้ โดยการเกิดพันธะไดซัลไฟด์ในคีโมไคน์แต่ละชนิดที่แบ่งตามตำแหน่งของกรดอะมิโนซิสเตอีน มีบทบาทต่อการม้วนพับของโปรตีน (protein folding) และเสถียรภาพของคีโมไคน์ (stability) คือ เกิดความคงตัวของสารเชิงซ้อนเพื่อป้องกันการแยกตัวที่เกิดขึ้นเองได้[16]

2. การแบ่งตามหน้าที่ (function)[7,11,13] สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ 1) คีโมไคน์ที่มีบทบาทในการเกิดการอักเสบ (inflammatory chemokines) ซึ่งถูกสร้างหรือหลั่งมาจากเนื้อเยื่อที่เกิดการอักเสบโดยมีบทบาททำให้เม็ดเลือดขาวเกิดการรวมตัวกัน และ 2) คีโมไคน์ที่มีบทบาทในการรักษาสมดุลของร่างกาย (homeostatic chemokines) มีความสำคัญต่อการเคลื่อนตัวของแอนติเจนพรีเซนติ้งเซลล์ (antigen presenting cells: APC) และเซลล์เม็ดเลือดขาวต่าง ๆ มาสู่ต่อมน้ำเหลือง[11,17] นอกจากนี้คีโมไคน์ทุกตัวมีบทบาทได้ทั้งเกิดการอักเสบและการรักษาสมดุลของร่างกาย ทั้งนี้

ขึ้นอยู่กับ 1) สิ่งกระตุ้น (stimuli) ที่กระทำต่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้น ๆ กล่าวคือ คีโมไคน์นั้น ๆ หลั่งมาจากเซลล์ชนิดไหนและหลั่งมาจากบริเวณใด และ 2) การเปลี่ยนแปลงภายในสภาพแวดล้อมของเนื้อเยื่อเฉพาะที่ (local tissue environment) โดยเอนไซม์ที่เกิดขึ้น เช่น ไดเพปทิดิลเพปทิเดส (dipeptidyl peptidase) ที่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในส่วนของศักยภาพทางชีวภาพ (biological potency) ของคีโมไคน์ได้[11,18]

บทบาทและความสำคัญของคีโมไคน์

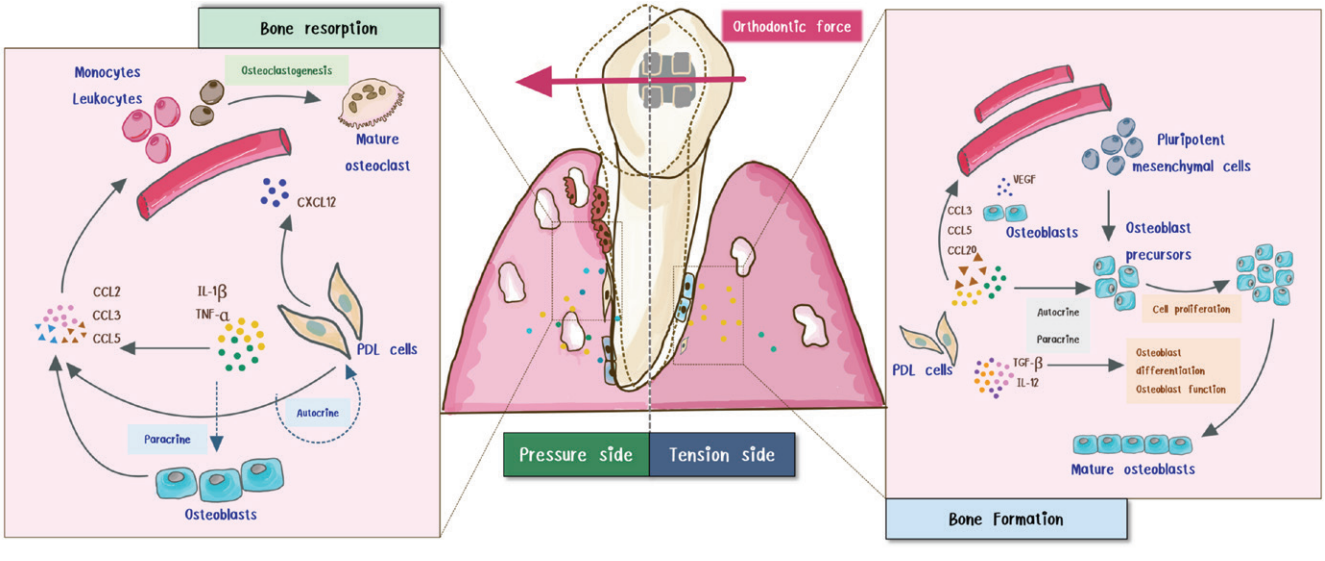
เมื่อคีโมไคน์ถูกถอดรหัสหรือไปจับกับตัวรับเฉพาะ (specific receptor) จะกระตุ้นการแปลงสัญญาณนำไปสู่การตอบสนองของเซลล์จำนวนมาก ได้แก่ คีโมแทซิส (chemotaxis) หรือคีโมไคน์ที่เหนี่ยวนำเซลล์เกิดการเคลื่อนที่ไปสู่เนื้อเยื่อที่จำเพาะ กระตุ้นการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) กระตุ้นเซลล์กระดูกและเซลล์เกี่ยวข้องกับการอักเสบให้ทำหน้าที่ (cell activation) ช่วยส่งเสริมการสร้างภูมิคุ้มกัน (host defense) กระตุ้นการรวมตัวของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ (cell recruitment) เช่น แมกโครฟาจ โมโนไซต์ และส่งเสริมการเกิดกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก (osteoclastogenesis)

นอกจากนี้คีโมไคน์สามารถช่วยเปลี่ยนสภาพและการทำงานของเซลล์ระบบภูมิคุ้มกัน (immune cells) และเซลล์กระดูก (bone cells) โดยคีโมไคน์มีส่วนช่วยในการเคลื่อนตัวของเซลล์ซึ่งเป็นคุณสมบัติอย่างหนึ่งที่สำคัญที่ใช้แยกคีโมไคน์ออกจากไซโตไคน์ได้[6,19] คีโมไคน์สามารถจับกับตัวรับได้มากกว่า 1 ตัว (redundancy) ส่งผลให้เกิดการตอบสนองที่แตกต่างกัน[11]

คีโมไคน์ที่สำคัญและมีบทบาทในทางทันตกรรมจัดฟัน ได้แก่ กลุ่มคีโมไคน์ไลแกนด์ (chemokine ligand, CCL) ต่าง ๆ คือ CCL2, CCL3, CCL5, CCL20, CXCL8 และ CXCL12 ฯลฯ ที่เกี่ยวข้องกับการปรับรูปกระดูกระหว่างให้แรงทางทันตกรรมจัดฟัน[5,6,9,20]

คีโมไคน์และการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน

กระบวนการรับรู้และตอบสนองต่อแรงทางทันตกรรมจัดฟันเหนี่ยวนำให้เกิดการรับและส่งสัญญาณเชิงกลและการตอบสนองระดับเซลล์ โดยเริ่มจากเซลล์รับความรู้สึกเชิงกล (mechanosensory cells) ได้แก่ เซลล์ที่ไวต่อการเปลี่ยนโครงสร้างในสารเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) ส่งผ่านสัญญาณดังกล่าว (mechanotransduction) เพื่อทำให้เกิดการตอบสนองระดับเซลล์ โดยเริ่มจากการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือด และเกิดการปรับรูปของสารเมทริกซ์นอกเซลล์ของเนื้อเยื่อปริทันต์ (periodontal ligament tissue) เหงือก และกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone) ซึ่งกระบวนการปรับรูปร่างนี้ช่วยส่งเสริมการเพิ่มจำนวน (proliferation) การเปลี่ยนสภาพเซลล์ (differentiation) และการขจัดตัวเอง (apoptosis) ของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์และเซลล์กระดูกตั้งต้น (bone cell precursors) รวมทั้งช่วยส่งเสริมการอพยพของเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เข้ามาในตำแหน่งนั้น ทำให้เกิดการตอบสนองต่อการอักเสบแบบเฉียบพลันในช่วงระยะเริ่มต้นของการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของโมโนไซต์และเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ ที่มีลักษณะนิวเคลียสหลายแบบ (polymorphonuclear



รูปที่ 2 คีโมไคน์และการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน

Figure 2 Chemokines and orthodontic tooth movement

leukocytes) เคลื่อนย้ายมาจากหลอดเลือดเข้าสู่ช่องว่างนอกหลอดเลือด (extravascular space) เซลล์ที่เคลื่อนย้ายอพยพออกมาข้างนอกนี้สามารถสร้างสารตัวกลางต่าง ๆ ที่เกิดผลทางตรงหรือทางอ้อมกับเซลล์หรือเนื้อเยื่อข้างเคียงต่าง ๆ ได้ เช่น คีโมไคน์ ไซโตไคน์ และ โกรทแฟคเตอร์ ที่สามารถแบ่งได้ 2 แบบ คือ การส่งผลภายในเซลล์เอง (autocrine) หรือการส่งผลไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียง (paracrine) ในการกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเซลล์ต่าง ๆ ในด้านกดหรือด้านดึง โดยเกิดการสลายกระดูกและการสร้างกระดูก ตามลำดับ[1,3,5] (รูปที่ 2)

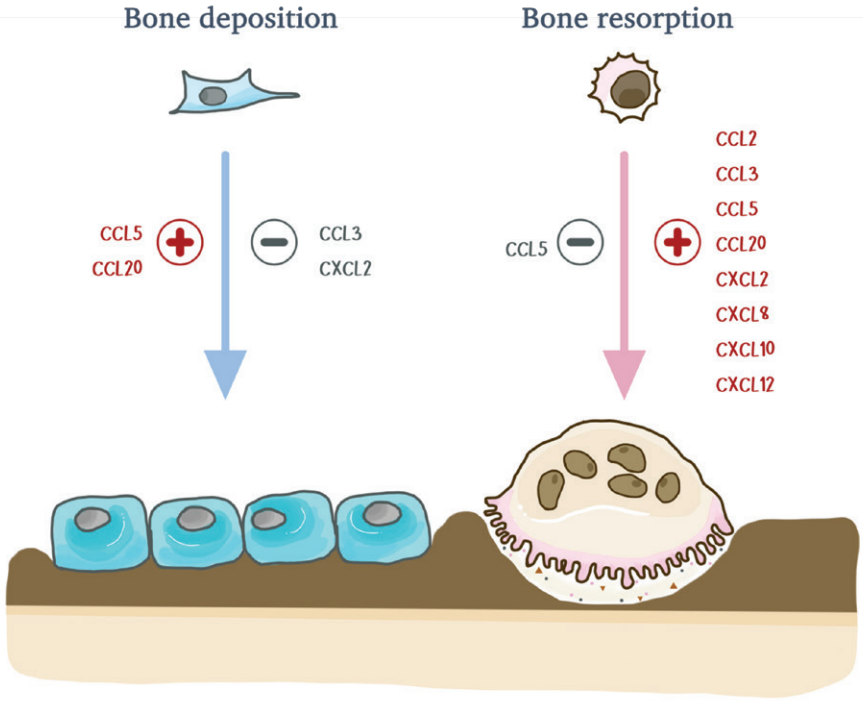
การกระตุ้นเซลล์ คีโมไคน์เชื่อมกับตัวรับที่มีชื่อว่า “ซีเลคทีฟ เซเว่น ทรานเมมเบรน โดเมน รีเซบเตอร์” (selective 7-transmembrane domain receptors) หลังจากคีโมไคน์เชื่อมกับตัวรับแล้ว ไม่จำเป็นต้องมีการแสดงออกของหน้าที่หรือผลทางชีวภาพ (biological outcome) เหมือนกันทุกครั้ง เนื่องจากคีโมไคน์ในเนื้อเยื่อที่แตกต่างกัน จึงตอบสนองหรือแสดงออกต่างกัน เพราะถูกควบคุมด้วยลักษณะทางกายภาพและเวลาที่แตกต่างกัน[7,8,10,14,15,19,21,22] ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาก่อนหน้าที่ศึกษาทั้งใน *in vitro* และ *in vivo* พบว่าในสภาวะที่มีการอักเสบของเนื้อเยื่อปริทันต์หรือภาวะที่มีเชื้อก่อโรคปริทันต์จะมีการแสดงออกของคีโมไคน์ต่าง ๆ ที่ก่อให้เกิดการอักเสบเพิ่มขึ้น เช่น CCL2, CCL5 ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในทางกลับกันหากได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟันเพียงอย่างเดียว อาจทำให้การแสดงออกของคีโมไคน์ข้างต้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญได้เมื่อเทียบกับภาวะที่มีเชื้อก่อโรคปริทันต์ เป็นต้น[23]

สำหรับแรงทางทันตกรรมจัดฟันส่งผลกระตุ้นเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ เซลล์สร้างกระดูก และเซลล์ข้างเคียงอื่น ๆ ให้ปลดปล่อยไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น อินเตอร์ลูคิน-1 บีต้า (Interleukin 1β , IL-1β) และ ทูเมอร์เนโครซิสแฟคเตอร์-อัลฟา (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α) ซึ่งไซโตไคน์เหล่านี้มีผลให้เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ เซลล์สร้างกระดูก หลั่งคีโมไคน์ ได้แก่ CCL2, CCL3 และ CCL5[24] นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่า CXCL12 ช่วยในการชักนำเซลล์ต้นกำเนิดเซลล์สลายกระดูก (osteoclast precursors) มายังบริเวณที่มีการสลายกระดูกและพัฒนาไปเป็นเซลล์สลายกระดูกตัวเต็มวัย (mature osteoclasts) ที่พร้อมทำหน้าที่ได้[9] โดย CXCL12 สามารถหลั่งได้จากเซลล์มากมายหลายชนิด เช่น เซลล์เอ็นยึดปริทันต์มีเซนไคน์ (periodontal ligament mesenchymal cells) เซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างกระดูก เซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibroblasts) ฯลฯ แต่ถูกหลั่งปริมาณมากจากเซลล์ซีเออาร์ (CXCL12-abundant reticular (CAR) cells) เช่น เซลล์ต่าง ๆ ที่อาศัยอยู่ในไขกระดูก ได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดของระบบเลือด (haematopoietic stem cells) เซลล์ต้นกำเนิดไขกระดูก (bone stromal bone marrow cells) เป็นต้น ซึ่งมีการแสดงออกของ CXCL12 ในปริมาณที่สูงและมากกว่าเซลล์อื่น ๆ[25,26]

การส่งสัญญาณโดยคีโมไคน์ในขณะเกิดการเคลื่อนไปสู่ปลายทางของเซลล์เม็ดเลือดขาว เซลล์ของภูมิคุ้มกันและเซลล์สโตรมัล (stromal cells) ที่เกิดระหว่างสภาวะทางสรีรวิทยา (physiological condition) พบคีโมไคน์ที่มีบทบาทในการรักษาสมดุลของร่างกาย ซึ่งคีโมไคน์เหล่านี้ส่งผลให้เกิดกระบวนการทางชีววิทยา (biological processes) ต่าง ๆ ตามมาจำนวนมาก ได้แก่ การสร้างหลอดเลือด การเพิ่มจำนวนเซลล์และการขจัดตัวเองของเซลล์และอีกสภาวะ คือ สภาวะที่มีการอักเสบ (Inflammatory condition) พบคีโมไคน์ที่มีบทบาทในการส่งเสริมการอักเสบ จะเริ่มมีการรวมตัวกันของเซลล์เมื่อมีไซโตไคน์เฉพาะที่ (local cytokines) จุลินทรีย์ก่อโรค (pathogens) โกรทแฟคเตอร์ คีโมไคน์และแรงกระตุ้นเชิงกล (mechanical stress) เช่น แรงทางทันตกรรมจัดฟัน สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้กระตุ้นให้เซลล์หลายชนิดเกิดการสร้างคีโมไคน์ที่มีบทบาทในการเกิดการอักเสบออกมาเชื่อมกับเยื่อบุผิวของผนังหลอดเลือดชั้นใน (vascular endothelium) และ/หรือสารเมทริกซ์นอกเซลล์ส่งผลให้เกิดการรวมตัวและกระตุ้นเซลล์ต่าง ๆ จำนวนมากให้หลั่งสารที่นำไปสู่การปรับรูปกระดูกและเนื้อเยื่อปริทันต์ระหว่างการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันต่อไป

บทบาทและหน้าที่ของคีโมไคน์ต่อการปรับรูปกระดูก

คีโมไคน์ที่หลั่งมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาวเป็นสัญญาณที่สำคัญในการเคลื่อนไปสู่เซลล์เป้าหมาย การแปรสภาพเซลล์ กิจกรรมของเซลล์กระดูกทั้งเซลล์สลายกระดูกและเซลล์สร้างกระดูก การศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า เซลล์เม็ดเลือดขาวมีการหลั่ง CCL2, CCL3, CCL5, และ CXCL9 ที่ส่งเสริมให้เกิดการคีโมแทซิสของเซลล์สลายกระดูก เมื่อมีการเชื่อมกันของคีโมไคน์ข้างต้นกับตัวรับที่จำเพาะที่อยู่บนผิวเซลล์ต้นกำเนิดเซลล์สลายกระดูก คือ ตัวรับที่จำเพาะต่อคีโมไคน์ (chemokine receptor: CCR1, CCR2, CCR3, CCR5 และ CXCR3) นอกจากนี้ CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CXCL12, และ IL-8 (CXCL8) สามารถส่งเสริมให้เกิดการแปรสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดเซลล์สลายกระดูกด้วยการเหนี่ยวนำด้วยรีเซบเตอร์ แอกติเวเตอร์ ออฟ นิวเคลียร์ แฟกเตอร์ แคปปา บี ไลแกนด์ (Receptor Activators of Nuclear factor Kappa B Ligand, RANKL; RANKL-induced differentiation) อีกทั้งยังเหนี่ยวนำให้เซลล์สลายกระดูกสร้าง CCL2, CCL3 และ CCL5 ที่สำคัญต่อกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูกและช่วยเพิ่มการสลายกระดูกในด้านกด



รูปที่ 3 แสดงบทบาทและหน้าที่ของคีโมไคน์ต่อการปรับรูปกระดูก
Figure 3 The roles of chemokine in bone remodeling

ส่วนด้านตรงข้าม คือ ด้านดึง มีคีโมไคน์ที่ส่งเสริมการทำงานและกระตุ้นการสร้างเซลล์สร้างกระดูก เพื่อให้เกิดการสร้างกระดูกตามมา ได้แก่ CCL5, CXCL10, CCL20 เป็นต้น[1,6] (รูปที่ 3)

CCL2 หรือเรียกอีกชื่อว่า โมโนไซต์ คีโมแอทแทรคเทนท์ โปรตีน-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1) เป็นคีโมไคน์ตัวแรกที่ถูกค้นพบในมนุษย์ ซึ่งสร้างได้จากเซลล์หลายชนิด เช่น เซลล์ในเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บหรือเกิดการอักเสบ โมโนไซต์ แมกโครฟาจ เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ ฯลฯ[17,27,28] มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งต่อการปรับรูปกระดูก ซึ่งแสดงในการศึกษาในหนูที่ขาดการแสดงออกของ CCL2 และขาดการแสดงของตัวรับ CCL2 (CCR2) พบว่า หนูที่ขาดยีนดังกล่าวมีมวลกระดูกที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากการสลายของกระดูกลดลง จำนวนเซลล์สลายกระดูกลดลง และพบข้อบกพร่องในการสร้างและการทำงานของเซลล์สลายกระดูกด้วย[28,29] นอกจากนี้การแสดงออกของ CCL2 และรีเซบเตอร์ แอกติเวเตอร์ ออฟ นิวเคลียร์ แฟกเตอร์ แคปปา บี (Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B, RANK) ที่เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของการแปรสภาพเซลล์สลายกระดูกเป็นเซลล์สลายกระดูกตัวเต็มวัย และส่งผลให้การสลายกระดูกเพิ่มขึ้น[1,6,20,30]

CCL2 เป็นสารที่ส่งเสริมการเคลื่อนอพยพมายังบริเวณที่เกิดเหตุของเซลล์สลายกระดูก และช่วยกระตุ้นให้เซลล์เกิดการรวมตัวกัน (cell fusion) เพื่อเกิดเป็นเซลล์สลายกระดูกที่มีหลายนิวเคลียส (multinucleated osteoclasts) โดยจะทำหน้าที่ในการละลายกระดูกได้ต้องมี RANKL จึงจะเกิดเป็นเซลล์สลายกระดูกตัวเต็มวัยที่พร้อมทำงานต่อไป[20,30,31]

IL-1β และ TNF-α มีผลกระตุ้นแบบเสริมฤทธิ์ (synergistic) ต่อการแสดงออกของ CCL2 ในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ของมนุษย์[17,27,32] และสามารถพบการแสดงออกของ CCL2 เพิ่มขึ้นอย่างมากในเนื้อเยื่อปริทันต์ที่ได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟันเช่นเดียวกับเนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่เกิดการอักเสบ ในทางกลับกันหากขาด CCR2 จะเกิดการยับยั้งการรวมตัวกันของเซลล์สลายกระดูก และการละลายกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญ และส่งผลต่อการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันได้[13,28,33]

CCL3 หรือเรียกอีกชื่อว่า แมกโคฟาจ อินเฟรมมาทอรี โปรตีน-1 อัลฟา (Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha, MIP-1α) มีบทบาทสำคัญต่อการปรับรูปกระดูก สามารถเหนี่ยวนำการเกิดเซลล์สลายกระดูกตัวเต็มวัยได้ทั้งทางตรงหรือทางอ้อมขึ้นอยู่กับการแสดงออกของ RANKL[34-36] นอกจากนี้ CCL3 สามารถจับกับ CCR1 และ CCR5 ที่อยู่บนผิวของเซลล์สลายกระดูกและเซลล์สร้างกระดูก ทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ดังกล่าวได้[7,8,15,37] โดยพบว่าฟันที่ได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟันจะเกิดการปรับรูปกระดูกได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับ CCL3 ที่จับกับ CCR1[6,38] ในทางตรงข้ามเมื่อมีการหายไปของ CCR5 กลับไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ CCL3 อย่างมีนัยสำคัญ[39]

CCL5 หรือเรียกอีกชื่อว่า เรคกูเลทเตด ออน แอคทิเวชัน นอมอล ที-เซลล์ แอกเพรส แอนด์ ซีครีทเตด (Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted, RANTES) เป็นคีโมไคน์ที่สามารถจับกับ CCR5[14] และมีความเกี่ยวข้องต่อการปรับรูปของกระดูกและสัมพันธ์กับการอพยพของเซลล์สลายกระดูกและเซลล์สร้างกระดูกมายังบริเวณนั้น ๆ ซึ่งขึ้นกับชนิดของแรงที่กระทำ[24,37,40] คือ ถ้าเป็นแรงทางทันตกรรมจัดฟันที่เกิดด้านดึง (tension force) จะมีการแสดงออกของ CCR5 และ CCL5 ตามระยะเวลา โดยจะมีการแสดงออกนานถึง 48 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังพบว่าเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ยังมีการแสดงออกของยีนที่จำเพาะต่อการทำงานของเซลล์สร้างกระดูกเพิ่มขึ้นด้วย เช่น อัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase, ALP), รันท์ รีเลทเตท ทรานสคริปชัน แฟกเตอร์ 2 (Runt related transcription factor 2, Runx-2), ออสตีโอแคลซิน (osteocalcin), อินเตอร์ลูคิน-12 (IL-12)[40] ส่วนแรงในด้านตรงข้าม คือ ด้านกด (compression force) มีการแสดงออกของ CCR5 และ CCL5 ได้นาน 48 ชั่วโมง แต่มีปริมาณการแสดงออกของยีนดังกล่าวสูงสุด ณ 24 ชั่วโมง[40] นอกจากนี้ยังพบว่าการได้รับแรงเชิงกลทำให้มีการแสดงออกของยีนมากกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับแรงใด ๆ[24] อย่างไรก็ตาม บทบาทของ CCL5 ยังคงถกเถียงกันอยู่ เนื่องจากบางการศึกษาพบว่า CCL5 มีบทบาททั้งส่งเสริมและยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก นอกจากนี้ CCL5 สามารถส่งเสริมการเคลื่อนย้ายของเซลล์สร้างกระดูกได้[11,41]

CCL20 หรือเรียกอีกชื่อว่า แมกโคฟาจ อินเฟรมมาทอรี โปรตีน-3 อัลฟา (Macrophage Inflammatory Protein-3 alpha, MIP-3α) เป็นคีโมไคน์ที่มีบทบาททางสรีรวิทยาต่อการควบคุมการสร้างกระดูก โดยการควบคุมการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก อีกทั้งยังช่วยเพิ่มความมีชีวิตของเซลล์สร้างกระดูกด้วย ในทางกลับกัน CCL20 มีบทบาทต่อกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูกทางอ้อมได้[6,42]

CXCL2 หรือเรียกอีกชื่อว่า แมกโคฟาจ อินเฟรมมาทอรี โปรตีน-2 อัลฟา (Macrophage Inflammatory Protein-2 alpha, MIP-2α) มีบทบาทหลักในการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวจำพวกนิวโตรฟิลและส่งเสริมการเคลื่อนตัวมารวมกัน อีกทั้งมีการศึกษาในห้องปฏิบัติการ รายงานว่า CXCL2 สามารถเร่งการรวมตัวของเซลล์สลายกระดูกได้[6,43] เมื่อ CXCL2 จับกับ CXCR2 ส่งผลต่อการเกิดการปรับรูปกระดูกโดยการส่งเสริมการเกิดเซลล์สลายกระดูกและยับยั้งการเกิดเซลล์สร้างกระดูกตัวเต็มวัย[43-45]

CXCL8 หรือเรียกอีกชื่อว่า IL-8 หลั่งมาจากเซลล์หลายชนิด ได้แก่ เซลล์สลายกระดูก เซลล์สร้างกระดูก เซลล์บุผนังหลอดเลือด เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ ฯลฯ โดยมีการหลั่ง CXCL8 มากขึ้น เมื่อได้รับการกระตุ้นจากสารตัวกลางที่เกิดการอักเสบต่าง ๆ เช่น IL-1β, TNF-α, พรอสตาแกลนดิน (prostaglandins) เป็นต้น[6,8,22,46-48] CXCL8 มีบทบาทในการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวจำพวกนิวโตรฟิลและส่งเสริมการเคลื่อนตัวมารวมกัน เช่นเดียวกับ CXCL2 เพื่อส่งเสริมการเกิดการละลายกระดูกโดยการกระตุ้นการเกิดเซลล์สลายกระดูกเพื่อการปรับรูปในทางทันตกรรมจัดฟันได้[9,46,49-51]

CXCL10 หรือเรียกอีกชื่อว่า อินเตอร์ฟีรอน แกมมา อินดิวซ์ โปรตีน-10 (Interferon gamma induced protein-10, IP-10) ยังมีการศึกษาคีโมไคน์ชนิดนี้ต่อการปรับรูปกระดูกไม่มากนัก มีบทบาทต่อการเกิดคีโมแทซิสของเซลล์เม็ดเลือดขาวและโมโนไซต์/แมกโคฟาจมายังบริเวณที่เกิดการอักเสบเพื่อให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน และกระตุ้นการหายของบาดแผล[52,53] อย่างไรก็ตาม CXCL10 ยังมีบทบาทของการเกิดการอักเสบและการทำลายเนื้อเยื่อได้[54]

CXCL12 หรือเรียกอีกชื่อว่า สโตรมัลเซลล์ ดีไรฟ์ แฟคเตอร์-1 (Stromal cell-derived factor-1, SDF-1) เซลล์ไฟโบรบลาสต์หลั่งสารชนิดนี้ได้ในปริมาณสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ไฟโบรบลาสต์ที่มาจากเนื้อเยื่อปริทันต์ ซึ่งหลั่ง CXCL12 ในปริมาณที่มากกว่าเซลล์ไฟโบรบลาสต์ที่มาจากผิวหนังในทุกสภาวะ[6,55-57] อีกทั้ง CXCL12 มีความเกี่ยวข้องกับการอพยพของเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์มายังบริเวณที่เกิดการอักเสบหรือติดเชื้อได้ และเหนี่ยวนำให้เพิ่มจำนวน และการแสดงออกของยีนต่าง ๆ ที่มีผลต่อการปรับรูปกระดูก เช่น ALP คอลลาเจนชนิดที่ 1 (collagen type I mRNA) ในเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ นอกจากนี้ CXCL12 มีบทบาทในการชักนำเซลล์ต้นกำเนิดสลายกระดูกเพื่อพัฒนาไปเป็นเซลล์สลายกระดูกตัวเต็มวัยที่พร้อมทำหน้าที่ได้[1,9,55]

บทวิจารณ์

คีโมไคน์เป็นสารขนาดเล็กชนิดหนึ่งที่มีหลายชนิด และสารหนึ่งตัวสามารถออกฤทธิ์ได้หลากหลายขึ้นอยู่กับตัวรับที่อยู่บนเซลล์นั้น ๆ หากมีตัวรับที่แตกต่างกัน แม้ว่าเป็นเซลล์ชนิดเดียวกันแต่มีการแสดงออกที่แตกต่างกัน[11,58] ทำให้สารชนิดนี้น่าสนใจและมีความซับซ้อนมากขึ้น ซึ่งจากการศึกษาต่าง ๆ ที่ผ่านมาแสดงให้เห็นถึงบทบาทหน้าที่ของคีโมไคน์ในแต่ละชนิดมีความคล้ายคลึงกัน ได้แก่ คีโมไคน์ที่มีบทบาทในการเกิดการอักเสบ เช่น CCL2, CXCL2, CXCL8 มีบทบาทในการกระตุ้นการรวมตัวของเซลล์ที่มีผลต่อการสลายกระดูก เป็นต้น[1,9,28,50]

ตารางที่ 1 แสดงบทบาทหน้าที่ของคีโมไคน์ชนิดต่าง ๆ ที่มีผลต่อการปรับรูปกระดูก

Table 1 shows chemokine functions related to bone remodeling

คีโมไคน์	ตัวรับ	บทบาทและหน้าที่ของคีโมไคน์ต่อการปรับรูปกระดูก (Bone remodeling)	การศึกษาก่อนหน้า
CCL2 (MCP-1)	CCR2	- ส่งเสริมการเกิดกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก	Kim MS และคณะ, ปี 2005, 2006[20,30] Miyamoto K และคณะ, ปี 2009[31] Silva TA และคณะ, ปี 2007[9] Andrade Jr I และคณะ, ปี 2012[1] BR Deschner และคณะ, ปี 2020[23]
CCL3 (MIP-1α)	CCR1, CCR5	- ส่งเสริม/ยับยั้งการเกิดกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก	Watanabe T และคณะ, ปี 2004[34] Lee JE และคณะ, ปี 2007[35] Brylka LJ และคณะ, ปี 2019[6]
		- ส่งเสริมการเคลื่อนย้ายของเซลล์สร้างกระดูกและการสร้างกระดูก	Madureira DF และคณะ, ปี 2012[37]
CCL5 (RANTES)	CCR1, CCR4, CCR5	- ส่งเสริม/ยับยั้งการเกิดกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก	Garlet TP และคณะ, ปี 2008[24] Lee SY TP และคณะ, ปี 2015[40] Brylka LJ และคณะ, ปี 2019[6] BR Deschner และคณะ, ปี 2020[23]
		- ส่งเสริมการเคลื่อนย้ายของเซลล์สร้างกระดูกและการสร้างกระดูก	
CCL20 (MIP-3α)	CCR6	- ควบคุมการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก - มีบทบาทต่อกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูกทางอ้อม	Doucet M และคณะ, ปี 2016[42]
CXCL2 (MIP-2α)	CXCR2	- ส่งเสริมการเกิดกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก	Ha J และคณะ, ปี 2010[45] Yang Y และคณะ, ปี 2019[44] BR Deschner และคณะ, ปี 2022[60]
		- มีผลเชิงลบในการสร้างกระดูก	Brylka LJ และคณะ, ปี 2019[6]
CXCL8 (IL-8)	CXCR1, CXCR2	- ส่งเสริมการเกิดกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก - ตอบสนองต่อการอักเสบและการกระตุ้นเชิงกล	Bendre MS และคณะ, ปี 2003[50] Asano M และคณะ, ปี 2011[49] Phusuntornsakul P และคณะ, ปี 2018[46] BR Deschner และคณะ, ปี 2021[53] Matsushima K และคณะ, ปี 2022[51]
CXCL10 (IP-10)	CXCR3	- เกิดคีโมแทซิสของโมโนไซต์/แมกโคฟาจมายังบริเวณที่เกิดการอักเสบ	BR Deschner และคณะ, ปี 2021[53]
CXCL12 (SDF-1)	CXCR4	- ส่งเสริมการเกิดกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก - ส่งเสริมการเกิดกระบวนการสร้างกระดูก	Yashiro Y และคณะ, ปี 2014[55] Brylka LJ และคณะ, ปี 2019[6]

นอกจากนี้คีโมไคน์ยังมีความพิเศษ คือ คีโมไคน์ชนิดเดียวกันสามารถพบได้ทั้งในด้านกดและด้านดึงของการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน (ตารางที่ 1) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการรายงานว่า คีโมไคน์ชนิดนั้นมีบทบาทในด้านใดมากกว่ากัน ดังนั้นการศึกษาที่เกี่ยวกับคีโมไคน์ต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับงานทันตกรรมจัดฟันยังมีไม่มากนัก[24,28,31,37] หากมีการศึกษาเพิ่มเติมหรือต่อยอดในส่วนนี้จะมีประโยชน์ต่องานทันตกรรมจัดฟันได้ ซึ่งในอนาคตอาจมีการผลิตสารเคมีในรูปแบบต่าง ๆ ที่มีส่วนประกอบเป็นคีโมไคน์ชนิดที่มีฤทธิ์ส่งเสริมการสลายกระดูกเพื่อใช้สำหรับเร่งการเคลื่อนฟันได้[59]

บทสรุป

การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันต้องใช้สารสื่อกลางหลายชนิด ได้แก่ ไซโตไคน์ คีโมไคน์ โกรทแฟคเตอร์ ฯลฯ ซึ่งคีโมไคน์เป็นสารชนิดหนึ่งที่สำคัญต่อเซลล์ต่าง ๆ ในเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ในการตอบสนองต่อแรงทันตกรรมจัดฟันเพื่อให้เกิดการปรับรูปกระดูก ทั้งในส่วนของการสลายและการสร้างกระดูก ดังนั้นหากมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต อาจมีการพัฒนาผลิตสารที่ใช้ในการเร่งการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันได้ ซึ่งจะเป็นประโยชน์แก่วงการทันตกรรมจัดฟันได้

เอกสารอ้างอิง

1. Andrade Jr I, Taddei S, Souza P. Inflammation and tooth movement: the role of cytokines, chemokines, and growth factors. Semin Orthod 2012;18:257–69.
2. Zainal Ariffin SH, Yamamoto Z, Zainol Abidin LZ, Megat Abdul Wahab R, Zainal Ariffin Z. Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement. Sci World J 2011;11:761768.
3. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006;129(4):469.e1-32.
4. Dhanashree S, Shailja C, Prachi G, Jaspreet KB. Current knowledge of biological processes involved in the orthodontic movement of teeth. Int J Curr Res 2016; 8(12):43101-8.
5. Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. J Dent Res 2009;88(7):597-608.
6. Brylka LJ, Schinke T. Chemokines in physiological and pathological bone remodeling. Front Immunol 2019;10:2182.
7. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. Annu Rev Immunol 2000;18:217-42.
8. Juan M, Colobran R. Chemokines and chemokine receptors. Encyclopedia of Life Sciences 2009;2:a0020165.
9. Silva TA, Garlet GP, Fukada SY, Silva JS, Cunha FQ. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. J Dent Res 2007; 86(4):306-19.
10. Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. J Allergy Clin Immunol 2003;111(2, Supplement 2):S460-S75.
11. Esche C, Stellato C, Beck LA. Chemokines: key players in innate and adaptive immunity. J Invest Dermatol 2005; 125(4):615-28.
12. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Chemokines are upregulated during orthodontic tooth movement. J Interferon Cytokine Res 1999;19(9):1047-52.
13. Goto KT, Kajiya H, Nemoto T, Tsutsumi T, Tsuzuki T, Sato H, et al. Hyperocclusion stimulates osteoclastogenesis via CCL2 expression. J Dent Res 2011;90(6):793-8.
14. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. Immunity 2000;12(2):121-7.
15. Vinader V, Afarinkia K. A beginner's guide to chemokines. Future Med Chem 2012;4(7):845-52.
16. Kufareva I, Gustavsson M, Holden LG, Qin L, Zheng Y, Handel TM. Disulfide trapping for modeling and structure determination of receptor: chemokine complexes. Methods Enzymol 2016;570:389-420.
17. Yadav A, Saini V, Arora S. MCP-1: chemoattractant with a role beyond immunity: a review. Clin Chim Acta 2010; 411(21-22):1570-9.
18. Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS, Rothenberg ME. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. J Allergy Clin Immunol 2003;111(2):227-42.
19. Luster AD. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. N Engl J Med 1998;338(7):436-45.
20. Kim MS, Day CJ, Selinger CI, Magno CL, Stephens SR, Morrison NA. MCP-1-induced human osteoclast-like cells are tartrate-resistant acid phosphatase, NFATc1, and calcitonin receptor-positive but require receptor activator of NFkappaB ligand for bone resorption. J Biol Chem 2006; 281(2):1274-85.
21. Schall TJ. Biology of the RANTES/SIS cytokine family. Cytokine 1991;3(3):165-83.
22. Keane MP, Strieter RM. Chemokine signaling in inflammation. Crit Care Med 2000;28(4):N13-26.
23. Rath-Deschner B, Memmert S, Damanaki A, Nokhbehsaim M, Eick S, Cirelli JA, et al. CXCL1, CCL2, and CCL5 modulation by microbial and biomechanical signals in periodontal cells and tissues-in *vitro* and in *vivo* studies. Clin Oral Investig 2020;24(10):3661-70.
24. Garlet TP, Coelho U, Repeke CE, Silva JS, Cunha Fde Q, Garlet GP. Differential expression of osteoblast and osteoclast chemmoatractants in compression and tension sides during orthodontic movement. Cytokine 2008;42(3):330-5.
25. Greenbaum A, Hsu YM, Day RB, Schuettpelz LG, Christopher MJ, Borgerding JN, et al. CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance. Nature 2013;495(7440):227-30.

26. Sugiyama T, Kohara H, Noda M, Nagasawa T. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. Immunity 2006;25(6):977-88.
27. Ozaki K, Hanazawa S, Takeshita A, Chen Y, Watanabe A, Nishida K, et al. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha stimulate synergistically the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in fibroblastic cells derived from human periodontal ligament. Oral Microbiol Immunol 1996;11(2):109-14.
28. Taddei SR, Andrade I, Jr., Queiroz-Junior CM, Garlet TP, Garlet GP, Cunha Fde Q, et al. Role of CCR2 in orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2012;141(2):153-60.
29. Sul OJ, Ke K, Kim WK, Kim SH, Lee SC, Kim HJ, et al. Absence of MCP-1 leads to elevated bone mass via impaired actin ring formation. J Cell Physiol 2012;227(4):1619-27.
30. Kim MS, Day CJ, Morrison NA. MCP-1 is induced by receptor activator of nuclear factor-{kappa}B ligand, promotes human osteoclast fusion, and rescues granulocyte macrophage colony-stimulating factor suppression of osteoclast formation. J Biol Chem 2005;280(16):16163-9.
31. Miyamoto K, Ninomiya K, Sonoda KH, Miyauchi Y, Hoshi H, Iwasaki R, et al. MCP-1 expressed by osteoclasts stimulates osteoclastogenesis in an autocrine/paracrine manner. Biochem Biophys Res Commun 2009;383(3):373-7.
32. Jin J, Cao J. Upregulated expression of monocyte chemoattractant protein-1 in human periodontal ligament cells induced by interleukin-1β. Aust Dent J 2015;60(3):382-9.
33. Taylor BC, Lee CT, Amaro RE. Structural basis for ligand modulation of the CCR2 conformational landscape. Proceedings of the National Academy of Sciences 2019; 116(17):8131-6.
34. Watanabe T, Kukita T, Kukita A, Wada N, Toh K, Nagata K, et al. Direct stimulation of osteoclastogenesis by MIP-1alpha: evidence obtained from studies using RAW264 cell clone highly responsive to RANKL. J Endocrinol 2004;180(1):193-201.
35. Lee JE, Shin HH, Lee EA, Van Phan T, Choi HS. Stimulation of osteoclastogenesis by enhanced levels of MIP-1alpha in BALB/c mice in vitro. Exp Hematol 2007;35(7):1100-8.
36. Tsubaki M, Kato C, Manno M, Ogaki M, Satou T, Itoh T, et al. Macrophage inflammatory protein-1alpha (MIP-1alpha) enhances a receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) expression in mouse bone marrow stromal cells and osteoblasts through MAPK and PI3K/Akt pathways. Mol Cell Biochem 2007;304(1-2):53-60.
37. Madureira DF, Taddei Sde A, Abreu MH, Pretti H, Lages EM, da Silva TA. Kinetics of interleukin-6 and chemokine ligands 2 and 3 expression of periodontal tissues during orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2012;142(4):494-500.
38. Taddei SR, Queiroz-Junior CM, Moura AP, Andrade I Jr, Garlet GP, Proudfoot AE, et al. The effect of CCL3 and CCR1 in bone remodeling induced by mechanical loading during orthodontic tooth movement in mice. Bone 2013; 52(1):259-67.
39. Andrade I Jr, Taddei SR, Garlet GP, Garlet TP, Teixeira AL, Silva TA, et al. CCR5 down-regulates osteoclast function in orthodontic tooth movement. J Dent Res 2009;88 (11):1037-41.
40. Lee SY, Yoo HI, Kim SH. CCR5-CCL Axis in PDL during Orthodontic Biophysical Force Application. J Dent Res 2015;94(12):1715-23.
41. Yano S, Mentaverri R, Kanuparthi D, Bandyopadhyay S, Rivera A, Brown EM, et al. Functional expression of beta-chemokine receptors in osteoblasts: role of regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) in osteoblasts and regulation of its secretion by osteoblasts and osteoclasts. Endocrinol 2005;146(5):2324-35.
42. Doucet M, Jayaraman S, Swenson E, Tusing B, Weber KL, Kominsky SL. CCL20/CCR6 Signaling Regulates Bone Mass Accrual in Mice. J Bone Miner Res 2016;31(7):1381-90.
43. Hardaway AL, Herroon MK, Rajagurubandara E, Podgorski I. Marrow adipocyte-derived CXCL1 and CXCL2 contribute to osteolysis in metastatic prostate cancer. Clin Exp Metastasis 2015;32(4):353-68.
44. Yang Y, Zhou X, Li Y, Chen A, Liang W, Liang G, et al. CXCL2 attenuates osteoblast differentiation by inhibiting the ERK1/2 signaling pathway. J Cell Sci 2019;132(16).
45. Ha J, Choi H-S, Lee Y, Kwon H-J, Song YW, Kim H-H. CXC Chemokine Ligand 2 Induced by Receptor Activator of NF-κB Ligand Enhances Osteoclastogenesis. J Immunol 2010;184(9):4717-24.
46. Phusuntornsakul P, Jitpukdeebodintra S, Pavasant P, Leethanakul C. Vibration enhances PGE(2) , IL-6, and IL-8 expression in compressed hPDL cells via cyclooxygenase pathway. J Periodontol 2018;89(9):1131-41.
47. Chaudhary LR, Avioli LV. Dexamethasone regulates IL-1 beta and TNF-alpha-induced interleukin-8 production in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells. Calcif Tissue Int 1994;55(1):16-20.
48. Rothe L, Collin-Osdoby P, Chen Y, Sunyer T, Chaudhary L, Tsay A, et al. Human Osteoclasts and Osteoclast-Like

Cells Synthesize and Release High Basal and Inflammatory Stimulated Levels of the Potent Chemokine Interleukin-8. Endocrinology 1998;139(10):4353-63.

49. Asano M, Yamaguchi M, Nakajima R, Fujita S, Utsunomiya T, Yamamoto H, et al. IL-8 and MCP-1 induced by excessive orthodontic force mediates odontoclastogenesis in periodontal tissues. Oral Dis 2011;17(5):489-98.
50. Bendre MS, Montague DC, Peery T, Akel NS, Gaddy D, Suva LJ. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease. Bone 2003;33(1):28-37.
51. Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: An evolving chemokine. Cytokine 2022;153:155828.
52. Gotsch F, Romero R, Friel L, Kusanovic JP, Espinoza J, Erez O, et al. CXCL10/IP-10: a missing link between inflammation and anti-angiogenesis in preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2007;20(11):777-92.
53. Rath-Deschner B, Memmert S, Damanaki A, de Molon RS, Nokhbehsaim M, Eick S, et al. CXCL5, CXCL8, and CXCL10 regulation by bacteria and mechanical forces in periodontium. Ann Anat - Anat Anz 2021;234:151648.
54. Liu M, Guo S, Hibbert JM, Jain V, Singh N, Wilson NO, et al. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. Cytokine Growth Factor Rev 2011;22(3):121-30.
55. Yashiro Y, Nomura Y, Kanazashi M, Noda K, Hanada N, Nakamura Y. Function of chemokine (CXC motif) ligand 12 in periodontal ligament fibroblasts. PLoS One 2014; 9(5):e95676.
56. Havens AM, Chiu E, Taba M, Wang J, Shiozawa Y, Jung Y, et al. Stromal-derived factor-1alpha (CXCL12) levels increase in periodontal disease. J Periodontol 2008;79(5):845-53.
57. Morandini AC, Sipert CR, Gasparoto TH, Greghi SL, Passanezi E, Rezende ML, et al. Differential production of macrophage inflammatory protein-1alpha, stromal-derived factor-1, and IL-6 by human cultured periodontal ligament and gingival fibroblasts challenged with lipopolysaccharide from P. gingivalis. J Periodontol 2010;81(2):310-7.
58. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. Eur J Orthod 2006;28(3):221-40.
59. Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, Corona R. Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment--a frontier in orthodontics. Prog Orthod 2013;14:42.
60. Rath-Deschner B, Nogueira AVB, Beisel-Memmert S, Nokhbehsaim M, Eick S, Cirelli JA, et al. Interaction of periodontitis and orthodontic tooth movement-an in vitro and in vivo study. Clin Oral Investig 2022;26(1):171-81.