

# CÉLULAS-TRONCO DERIVADAS DA POLPA DENTÁRIA - DIFERENCIAÇÃO, PROLIFERAÇÃO E MEDIADORES QUÍMICOS ENVOLVIDOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Stem cells derived from dental pulp - differentiation, proliferation, and chemical mediators involved: a literature review*

Anna Clara Gomes de Araújo<sup>1</sup>  
Rodrigo Gadelha Vasconcelos<sup>2</sup>  
Marcelo Gadelha Vasconcelos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduando(a) em Odontologia pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campus VIII, Araruna – Paraíba.

<sup>2</sup>Professor Doutor do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campus VIII, Araruna – Paraíba.

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

## RESUMO

*Introdução:* As células-tronco presentes na polpa dentária são células indiferenciadas com capacidade ilimitada de autorrenovação e diferenciação, representando grande potencial de uso na medicina regenerativa. *Objetivo:* Realizar uma revisão bibliográfica sobre as células-tronco derivadas da polpa dentária enfatizando seus mecanismos de diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos nesses processos. *Materiais e métodos:* Realizou-se uma revisão bibliográfica de estudos publicados nos últimos 20 anos (2000-2020) por meio de busca nas bases de dados: PubMed/MEDLINE, SciELO

*Autor correspondente:*

Rodrigo Gadelha Vasconcelos  
rodrigogadelhavasconcelos@yahoo.com.br

Recebido em: 22/06/2020

Aceito em: 23/08/2020

(Scientific Eletronic Library) e Google Acadêmico. Para a pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores: Células-tronco (*Stem cells*), polpa dentária (*dental pulp*) e engenharia tecidual (*tissue engineering*). Após criteriosa filtragem, foram selecionados 38 trabalhos para inclusão no estudo. *Resultados:* As células-tronco da polpa dentária demonstram capacidade de diferenciação nas linhagens mesodérmicas, ectodérmicas e endodérmicas, e expressam um padrão gênico similar ao das células-tronco da medula óssea. *Conclusão:* As células-tronco da polpa dentária apresentam elevado potencial de proliferação e capacidade de originar diferentes linhagens através da diferenciação. O conhecimento da expressão das moléculas envolvidas nestes processos é a chave para a aplicação dessas células em terapias celulares. São necessários mais estudos para que os mecanismos de diferenciação e proliferação sejam totalmente elucidados e aplicados com segurança na medicina regenerativa.

**Palavras-chave:** Células-tronco. Polpa dentária. Engenharia tecidual.

## ABSTRACT

*Introduction: The stem cells present in the dental pulp are undifferentiated cells with unlimited capacity for self-renewal and differentiation, representing a high potential for use in regenerative medicine Objective: Conduct a literature review on stem cells derived from dental pulp, emphasizing their differentiation, proliferation, and chemical mediators mechanisms involved in these processes. Material and Methods: A bibliographic review of studies published in the last 20 years (2000-2020), carried out by a search on the databases: PubMed/MEDLINE, SciELO (Scientific Electronic Library), and Google Scholar. The following descriptors were used for the research: stem cells, dental pulp, and tissue engineering. After careful filtering, 38 articles were selected for inclusion in the study. Results: The dental pulp stem cells demonstrate differentiation capacity in the mesodermal, ectodermal, and endodermal strains and express a genetic pattern similar to bone marrow stem cells. Conclusion: Dental pulp stem cells have a high potential for proliferation and capacity that originates from different cell lines of differentiation. The key to the application of these cells in these therapies is to know the expression of the molecules used in these processes. Further studies are needed so that the mechanisms of differentiation and proliferation are fully elucidated and used safely in regenerative medicine.*

**Keywords:** Stem cells. Dental pulp. Tissue engineering.

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

ARAÚJO, Anna  
Clara Gomes de,  
VASCONCELOS,  
Rodrigo Gadelha e  
VASCONCELOS, Marcelo  
Gadelha. Células-tronco  
derivadas da polpa  
dentária - diferenciação,  
proliferação e  
mediadores químicos  
envolvidos: uma revisão  
de literatura. *SALUSVITA*,  
Bauru, v. 39, n. 2,  
p. 435-458, 2020.

## INTRODUÇÃO

As células-tronco, objeto de estudo de várias pesquisas atuais, são tratadas por pesquisadores e diversos profissionais da área da saúde como um importante instrumento para combater muitas doenças, principalmente, aquelas que desafiam a ciência há muito tempo. A chave para a utilização das células-tronco é a sua capacidade de diferenciação em vários tipos celulares (KOLYA; CASTANHO, 2007).

O termo célula-tronco, em inglês “*stem cell*”, define as células precursoras que possuem capacidade de diferenciação e autorrenovação ilimitadas. Originam células progenitoras que podem formar uma variedade de tipos teciduais e, assim, regenerar um tecido após um trauma/lesão ou modular funções celulares envolvidas nesses processos (SOUZA, 2008; VASCONCELOS *et al.*, 2011; NASCIMENTO; GALVÃO, 2019). Ou seja, essas células têm capacidade de gerar uma cópia idêntica a si mesma e com potencial de diferenciar-se em vários tecidos (SILVA *et al.*, 2019). Deste modo, o papel principal das células-tronco é manter uma reserva constante de células que possam se diferenciar em células mais especializadas, de acordo com o tecido considerado (SEGUNDO; VASCONCELOS, 2007).

As células-tronco podem ser encontradas nos tecidos embrionários ou extraembrionários, sendo classificadas quanto à sua natureza em: adultas ou embrionárias (VASCONCELOS *et al.*, 2011; FEQUES *et al.*, 2014; STUEPP, 2014; SILVA *et al.*, 2019; NASCIMENTO; GALVÃO, 2019). As células-tronco embrionárias (do inglês: *Embryonic Stem Cell* - ESC) são encontradas na fase embrionária, na massa celular interna do blastócito, nas células germinais embrionárias. As células-tronco adultas ou somáticas (*Adult Stem Cells* - ASCs) são células indiferenciadas encontradas em tecidos especializados, como: hematopoiético, tecido neural, pele, retina, folículo piloso, fígado, medula óssea (SOUZA, 2008) e em diferentes porções da polpa do dente, que são tecidos menos invasivos e de fácil acesso (SILVA *et al.*, 2019).

O interesse nesse tipo celular cresceu vertiginosamente nos últimos anos devido ao seu grande potencial de uso na regeneração de tecidos e órgãos lesados (VASCONCELOS *et al.*, 2011). A utilização de células-tronco pode representar uma alternativa terapêutica para muitas doenças, como diabetes, anomalias congênitas, injúrias do tecido nervoso, mal de Parkinson, Alzheimer e outras alterações degenerativas, exposições pulpares, defeitos periodontais e a perda do órgão dentário (HAU *et al.*, 2006), pois apresentam capacidade clonogênica sob a orientação e os estímulos com fatores de diferenciação (NASCIMENTO; GALVÃO, 2019).

Na Odontologia, seu uso teve início com características peculiares encontradas na polpa de dentes permanentes. Essas células eram altamente proliferativas, clonogênicas e apresentavam capacidade de se autorrenovar e de gerar diferentes tecidos (FEQUES *et. al.*, 2014). Quando comparadas com as células-tronco da medula óssea, essas apresentavam maior potencial de proliferação e diferenciação (SILVA *et. al.*, 2019). Além disso, a extração do tecido pulpar é altamente eficiente, o local de coleta é fácil e as células possuem ampla capacidade de interatividade com biomateriais (TAUMATURGO; VASQUES; FIGUEIREDO, 2016) e não apresentam os conflitos de natureza ética em suas aplicações (SOARES *et al.*, 2007; SOUZA, 2008; STUEPP, 2014), sugerindo fortemente suas possíveis aplicações na medicina regenerativa (SILVA *et al.*, 2019).

O uso clínico das terapias com células-tronco somente poderá ser efetivado quando os procedimentos estiverem estabelecidos com eficiência, eficácia e segurança. Para isso, é necessário entender as etapas do processo de diferenciação e proliferação, assim como as moléculas envolvidas (ARAÚJO, 2011).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo descrever, por meio de uma revisão atualizada da literatura, características das células-tronco derivadas da polpa dentária, tendo em foco seus mecanismos de diferenciação, proliferação e os mediadores químicos envolvidos nesses processos, especificamente, os marcadores celulares e os fatores de crescimento. Além disso, o trabalho tem o objetivo de demonstrar a importância da odontologia nas terapias celulares e nos avanços da medicina regenerativa.

## METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica de estudos disponíveis na literatura, publicados nos últimos 20 anos (2000-2020), por meio de busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, SciELO (Scientific Electronic Library) e Google Acadêmico. Para a pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores: Células-tronco (*Stem cells*), polpa dentária (*dental pulp*) e engenharia tecidual (*tissue engineering*). Os cruzamentos entre os descritores eram sempre realizados entre “células tronco” (*stem cells*) e um dos outros dois descritores, utilizando o operador booleano “AND”.

Como critérios de inclusão, foram adotados os artigos escritos em inglês, espanhol e português; aqueles que se enquadravam no enfoque e objetivo do trabalho e os mais relevantes em termos de delineamento das informações desejadas. Foram observados e de-

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

ARAÚJO, Anna  
Clara Gomes de,  
VASCONCELOS,  
Rodrigo Gadelha e  
VASCONCELOS, Marcelo  
Gadelha. Células-tronco  
derivadas da polpa  
dentária - diferenciação,  
proliferação e  
mediadores químicos  
envolvidos: uma revisão  
de literatura. *SALUSVITA*,  
Bauru, v. 39, n. 2,  
p. 435-458, 2020.

terminados alguns aspectos para a inclusão dos estudos na revisão, como a significância, a confiabilidade e clareza no detalhamento metodológico das informações apresentadas. Além disso foi indispensável a disponibilidade integral do texto para sua inclusão no estudo.

Foram excluídos da amostra, os trabalhos que não apresentaram relevância sobre o tema abordado e que não se enquadraram nos critérios de inclusão. Desta forma, após criteriosa filtragem, foram selecionados 38 trabalhos para inclusão na revisão.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Células-tronco da polpa dentária

A polpa dentária apresenta funções importantes para a manutenção de um dente. São elas: inervação, formação de dentina, resposta imunológica, suprimentos de nutrientes e oxigênio (SILVA *et al.*, 2019; OKAJCEKOVA *et al.*, 2020). É constituída por um tecido conjuntivo frouxo e é dividida em quatro camadas: a primeira, mais externa, é composta por odontoblastos produzindo dentina; a segunda é pobre em células e rica em matriz extracelular; a terceira contém células progenitoras com plasticidade e pluripotência; e a quarta compreende a área vascular e plexo nervoso (VASCONCELOS *et al.*, 2011; TAUMATURGO; VASQUES; FIGUEIREDO, 2016; SILVA *et al.*, 2019).

A polpa dentária adulta contém várias células, entre elas: fibroblastos (as células mais numerosas da polpa dentária); células de defesa (macrófagos, linfócitos e células dendríticas); células neurais; células vasculares e perivasculares; e células mesenquimais indiferenciadas (SOUZA, 2008; ARAÚJO, 2011; VASCONCELOS *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2019; WEISS *et al.*, 2020). Algumas dessas células mantêm a capacidade de se diferenciar e participar do processo de reparação das estruturas dentais (SOUZA, 2008; VASCONCELOS *et al.*, 2011).

As células-tronco da polpa dentária foram descritas pela primeira vez no ano de 2000 em um estudo realizado por Gronthos e colaboradores. Eles isolaram as células da polpa do dente humano (terceiro molar) e compararam com as células-tronco de medula óssea. As células apresentaram heterogeneidade, multipotencialidade, capacidade de proliferação e de formação de colônias *in vitro*. Em seguida, também foi descoberta uma rica fonte de células-tronco mesenquimais (CTMs) na polpa do dente decíduo humano (dente de leite). Elas apresentam capacidade de proliferação e de diferenciação, po-

dendo reparar estruturas dentárias danificadas, induzir regeneração óssea e, possivelmente, tratar tecidos neurais lesados e ser utilizadas em terapia de doenças degenerativas. Deste modo, as células-tronco de origem dentária são caracterizadas por serem células indiferenciadas multipotentes com capacidade ilimitada de autorrenovação, formação de colônias e diferenciação; elas exibem um potencial de multidiferenciação com capacidade de originar diferentes linhagens celulares (ARAÚJO, 2011; SILVA *et al.*, 2019; GANCHEVA *et al.*, 2019; OKAJCEKOVA *et al.*, 2020).

As células-tronco da polpa dentária podem derivar da polpa dentária de dentes permanentes e de dentes decíduos esfoliados (OLIVEIRA, 2016). As células-tronco da polpa de dentes permanentes (DPSCs) representam menos que 1% da população de células presentes na polpa dentária. Acredita-se que essas células residem em várias regiões no interior da polpa, sendo que nos tecidos dentais adultos estão em repouso e são ativadas após agressão (SILVA *et al.*, 2019).

As DPSCs demonstraram possuir maior potencial de proliferação e maior capacidade clonogênica quando comparadas com aquelas encontradas na medula óssea. O potencial de diferenciação espontânea dessas células sugere fortemente suas possíveis aplicações na medicina regenerativa (GANCHEVA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019).

As células-tronco de dentes decíduos esfoliados (SHEDs) têm a capacidade de induzir a formação de osso, dentina e, gerar diferenciação em outros derivados de células mesenquimais não dentária *in vitro*. Elas apresentam taxas mais elevadas de proliferação, aumento de duplicações da população, além de capacidade osteo-indutiva *in vivo* e, uma alta plasticidade (SILVA *et al.*, 2019).

As SHEDs aparecem por volta da sexta semana do desenvolvimento pré-natal humano. Pesquisadores acreditam que essas células-tronco se comportam diferentemente das células-tronco adultas (pós-natal) por se multiplicarem rapidamente e se diferenciarem muito mais rápido do que as células estaminais adultas, sugerindo que elas são menos diferenciadas, e apresentam, então, potencial para se diferenciar em uma ampla variedade de tipos teciduais (SILVA *et al.*, 2019). SHEDs têm maior capacidade de diferenciação e proliferação do que as DPSCs (UEDA *et al.*, 2020). Essas células são altamente proliferativas, clonogênicas e multipotentes, com forte potencial osteogênico, adipogênico e de neurogênese (SILVA *et al.*, 2019).

As células-tronco provenientes da polpa dentária têm maior facilidade de obtenção quando comparadas a outros tipos (GANCHEVA *et al.*, 2019; SHI; MAO; LIU, 2020). Existem diversas oportuni-

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

des de obter células-tronco da polpa dentária em diferentes estágios da vida, mas o melhor momento seria na infância, período da dentição decídua (dentes de leite), cuja época, as células se mostram mais fortes, saudáveis e proliferativas (SILVA *et al.*, 2019). As DPSCs podem ser obtidas a partir de dentes submetidos à exodontias, como terceiros molares impactados e de tratamentos ortodônticos, como também de dentes supranumerários (SHI; MAO; LIU, 2020). Os procedimentos para a sua obtenção são considerados simples quando comparados à aspiração invasiva da medula óssea para obtenção de BMSCs (GANCHEVA *et al.*, 2019). Do ponto de vista ético, as células tronco da polpa dentária são a fonte ideal de células-tronco (UEDA *et al.*, 2020).

Comparando a obtenção das DPSCs com as SHEDs, essas últimas apresentam vantagens por se tratar de um procedimento indolor e menos invasivo (BRUDER; SILVA, 2017; SHI; MAO; LIU, 2020). Toda criança perde os dentes decíduos, sendo essa uma oportunidade perfeita para recuperar e armazenar células-tronco para tratar doenças ou lesões futuras. Além disso, o uso autógeno dessas células reduz o risco de reações imunológicas ou rejeição de transplantes e elimina a possibilidade de contrair doenças de outro doador (SILVA *et al.*, 2019).

Para se isolar uma população de células-tronco em polpas dentárias, utiliza-se quatro técnicas: a primeira é a marcação das células com anticorpos específicos, para tal, utiliza-se citômetro de fluxo no processo de separação celular por anticorpo fluorescente; a segunda, é a seleção imunomagnética; a terceira, é a marcação imuno-histoquímica; e a quarta, é a avaliação histológica e fisiológica, que inclui o fenótipo, a quimiotaxia, a proliferação, a diferenciação e a atividade mineralizante (NASCIMENTO; GALVÃO, 2019). A abordagem para o isolamento de DPSC envolve um processo de digestão enzimática (PILBAUEROVÁ *et al.*, 2019).

O uso clínico das terapias com células-tronco somente poderá ser efetivado quando os procedimentos estiverem estabelecidos com eficiência, eficácia e segurança. Para isso, as pesquisas são fundamentais nos seus vários estágios de testes. É necessário dominar todas as etapas do processo de coleta, armazenamento e diferenciação dessas células (ARAÚJO, 2011).

Entender os mecanismos de diferenciação, a proliferação e as moléculas envolvidas neste processo é chave para pôr em prática terapias celulares com células-tronco. A seguir, serão abordados alguns mecanismos e características das células-tronco provenientes da polpa dentária.

## Diferenciação e Proliferação

Um aspecto importante das células-tronco é a capacidade de manutenção da celularidade do tecido e de originar diferentes linhagens através da diferenciação. A proliferação celular é um processo cíclico que resulta na duplicação do DNA pela ativação gênica e de outras moléculas de ativação, que servem como indicadores da divisão celular. A diferenciação é um processo não cíclico, também por ativação gênica, resultando no aparecimento de marcadores de diferenciação. Tanto os mecanismos de autorregeneração e de diferenciação ainda não são totalmente conhecidos (SOUZA, 2008).

A diferenciação das células-tronco da polpa dentária é um processo modulado por vários agentes reguladores, incluindo fatores de crescimento de fibroblastos e citocinas, o que as identifica e classifica como células mesenquimais em potenciais; também chama a atenção a grande similaridade de perfil gênico entre as DPSCs e os precursores de osteoblastos presentes na matriz do estroma de medula óssea, as BMSSCs (SOUZA, 2008).

Em 2000, Gronthos *et al.*, ao identificarem as DPSCs, observaram que essas células se mostraram capazes de originar um tecido semelhante ao complexo dentino-pulpar, composto de matriz mineralizada e túbulos delimitados por células semelhantes a odontoblastos.

A concepção de que as células-tronco somáticas têm capacidade de diferenciação limitada a um único tecido tem sido desafiada recentemente. Numerosos experimentos têm apresentado evidências de que células-tronco de um tecido podem se diferenciar em células especializadas de outros tecidos (ZAGO; COVAS, 2004), por exemplo, diferenciação de DPSCs em células adiposas. Esta característica é conhecida como propriedade de transdiferenciação ou plasticidade celular (SOUZA, 2008).

A diferenciação das células-tronco da polpa dentária não é apenas típica para linhagens de células mesodérmicas, como linhagens osteogênicas, condrogênicas e adipogênicas, mas também para linhagens de células ectodérmicas e endodérmicas, como neurônios ativos, células semelhantes a hepatócitos, cardiomiócitos, melanócitos, miócitos (OKAJCEKOVA *et al.*, 2020), células hepáticas e células  $\beta$  da ilhota do pâncreas (BRUDER; SILVA, 2017). Possuem ainda potencial de regeneração óssea pela sua expressão de marcadores ósseos e habilidade de regenerar a polpa e a dentina composta de matriz mineralizada (GRONTHOS *et al.*, 2000).

As SHEDs foram identificadas como uma população de células clonogênicas com alta capacidade proliferativa, capazes de formar osso e dentina, apresentando habilidade de diferenciação em varie-

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.



ARAÚJO, Anna  
Clara Gomes de,  
VASCONCELOS,  
Rodrigo Gadelha e  
VASCONCELOS, Marcelo  
Gadelha. Células-tronco  
derivadas da polpa  
dentária - diferenciação,  
proliferação e  
mediadores químicos  
envolvidos: uma revisão  
de literatura. *SALUSVITA*,  
Bauru, v. 39, n. 2,  
p. 435-458, 2020.

dades celulares, incluindo células neurais, adipócitos e odontoblastos, mas não chegaram a reconstituir o complexo dentino-pulpar, como as DPSCs, sendo sugeridas como mais imaturas (SOUZA, 2008). DPSCs são capazes, *in vitro* e em transplantes *in vivo*, de formar dentina ectópica, impressionando pela habilidade de gerar um complexo dentino-pulpar, composto por matriz mineralizada, com túbulos dentinários alinhados e preenchidos por prolongamentos de odontoblastos, contendo tecido pulpar vascularizado, em arranjo similar encontrado nas estruturas dentárias humanas naturais (VASCONCELOS *et al.*, 2011).

Segundo Zhang *et al.* (2018), as DPSCs podem se diferenciar em osteoblastos, odontoblastos, adipócitos, células neuronais, células vasculares, células musculares e células epiteliais.

Vaca (2017), em seu trabalho intitulado “Avaliação da Eficácia de Obtenção, Proliferação, Senescência e Plasticidade das Células-tronco da Polpa de Dentes Permanentes Humanos em diferentes Faixas Etárias”, avaliou, entre outros parâmetros, a plasticidade das DPSCs. As polpas dentárias de molares extraídos foram divididas em três grupos conforme a faixa etária. Diariamente, durante 15 dias, foi observado por meio do microscópio, a análise da plasticidade celular, a qual foi realizada por meio da indução a diferenciação osteogênica, odontogênica e adipogênica. Vaca, em sua conclusão, afirmou que as células isoladas da polpa apresentavam plasticidade celular para diferenciar nas linhagens: osteogênicas, odontogênicas e adipogênicas.

Hau e colaboradores (2006) realizaram um levantamento bibliográfico sobre as possibilidades de utilização de células-tronco de origem dentária para a regeneração tecidual. Obtiveram-se 43 artigos que foram submetidos à análise. Foram localizados cinco artigos que investigaram as possibilidades de células-tronco de dentes originarem tecidos não dentários; dentre esses, três artigos analisaram essa possibilidade de células-tronco da polpa dentária, cujas características metodológicas e conclusões estão resumidas na figura 1.

Figura 1 - Características metodológicas e resultados dos estudos experimentais sobre células-tronco de dentes e formação de tecidos não dentários

Artigo	Tipo de estudo	Localização das células tronco	Tecidos/ células formadas (os)
Gronthos et al., 2000	Experimental in vitro e in vivo.	Polpa dentária de 3º molares humanos.	Complexo dentina-polpa.
Gronthos et al., 2002	Experimental in vitro e in vivo.	Polpa dentária de 3º molares humanos.	Complexo dentina-polpa; adipócitos; células neurais.
Miura et al., 2003	Experimental in vitro e in vivo.	Polpa dentária de dentes decíduos esfoliados.	Dentina (sem polpa); adipócitos, células neurais; indução de osteogênese no hospedeiro.
Seo et al., 2004	Experimental in vitro e in vivo.	Ligamento periodontal de 3º molares humanos.	Cemento/ligamento periodontal; adipócitos.
Reynolds et al., 2004	Experimental in vitro e in vivo.	Papila dentária e foliculos pilosos de ratos recém natos e com 3 semanas; polpa dentária de molares humanos permanentes.	Restabelecimento dos foliculos pilosos e crescimento do pelo para ambos; indução de tecido ósseo no hospedeiro a partir da papila dentária de ratos.

FONTE: Hau *et al.* (2006).

Sob condições indutivas neuronais definidas, as DPSCs humanas são capazes de se diferenciarem em células neuronais funcionalmente ativas (GANCHEVA *et al.*, 2019; UEDA *et al.*, 2020). Segundo relatos, elas adquirem uma morfologia neuronal, exibindo um corpo celular arredondado com extensões citoplasmáticas e mostram um imunofenótipo que consiste em marcadores neuronais associados (GANCHEVA *et al.*, 2019). Esses neurônios diferenciados, possuem canais de sódio dependentes de voltagem que desempenham um papel importante na geração de potenciais de ação. Outros grupos de pesquisa, descobriram que é possível diferenciar DPSCs em outros tipos específicos, como neurônios dopaminérgicos (UEDA *et al.*, 2020).

Uma característica muito interessante das células-tronco da polpa dentária é que elas se originam da crista neural, sendo ela própria

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

ARAÚJO, Anna  
Clara Gomes de,  
VASCONCELOS,  
Rodrigo Gadelha e  
VASCONCELOS, Marcelo  
Gadelha. Células-tronco  
derivadas da polpa  
dentária - diferenciação,  
proliferação e  
mediadores químicos  
envolvidos: uma revisão  
de literatura. *SALUSVITA*,  
Bauru, v. 39, n. 2,  
p. 435-458, 2020.

de origem ectodérmica. As células da crista neural são um ingrediente fascinante da embriogênese, tendo em vista sua capacidade única de migrar durante a embriogênese para quase qualquer tecido e de participar de seu desenvolvimento, além de apresentar um padrão específico de espécie. No contexto atual, elas servem como um lembrete da natureza heterogênea das CTMs, que podem derivar de duas camadas germinativas embrionárias diferentes - mesoderma e ectoderma - e explicam por que as células-tronco da polpa dentária podem dar origem a neurônios funcionais (HÄFNER, 2020).

As células-tronco da polpa dentária apresentam uma elevada taxa de proliferação (OKAJCEKOVA *et al.*, 2020). Miura *et al.* (2003) realizaram um estudo clínico com células mesenquimais da polpa de incisivos decíduos. Depois de isoladas e cultivadas, essas células foram transplantadas em camundongos imunocomprometidos. Após oito semanas do transplante, as células da polpa dentária se diferenciaram em odontoblastos responsáveis pela formação da estrutura dentinária. A análise revelou vários marcadores ósseos e sialoproteína de osso, capazes de induzir a formação de osso. No entanto, foram incapazes de regenerar um complexo dentina-polpa por completo *in vivo*. Quando comparadas com estroma de células da medula óssea adulta, as células estaminais da polpa dentária mostraram uma taxa de proliferação mais elevada e um maior número de duplicações da população.

Sabe-se que as células da polpa de dentes decíduos têm maiores taxas de proliferação celular quando comparadas às células da polpa de dente permanente (STUEPP, 2014). Souza (2008), em sua pesquisa, comparou o perfil morfológico e proliferativo dos tecidos celulares cultivados para caracterizar as células-tronco pulpares em dentes permanentes e decíduos em relação a dois métodos de isolamento. Os tecidos pulpares foram removidos e cultivados, e, em seguida, submetidos a métodos de isolamento por digestão enzimática com solução de 3mg/ml de colagenase tipo I e 4mg/ml de dispase e pela cultura direta do fragmento do tecido pulpar. Para caracterizar o perfil imunofenotípico, utilizou-se anticorpos monoclonais anti-CD117, CD34, CD45 RA e avaliação em citometria de fluxo. Os resultados obtidos indicaram potencial proliferativo *in vitro* de células-tronco pulpares de dentes decíduos e permanentes, tendo maior potencial, as células da polpa dos dentes decíduos.

Entretanto, é necessário lembrar que os mecanismos de diferenciação e proliferação das células-tronco só acontecem na presença de mediadores químicos capazes de desencadear esses processos.

## Mediadores Químicos

### Fatores de crescimento

O desenvolvimento dos vertebrados, desde o início até o término da diferenciação das células-tronco, depende de interações indutivas entre o epitélio e o mesênquima adjacente. Essas interações possuem duas características principais: a capacidade do tecido de produzir estímulos e a de receber e responder a eles. Na esfera molecular, essas interações envolvem uma complexa rede sinalizadora composta de várias moléculas de sinalização, de seus receptores e dos sistemas de controle transcricional (KOLYA; CASTANHO, 2007). Deste modo, para que ocorra crescimento celular através de células-tronco, devem ser utilizados fatores de crescimento para o desenvolvimento desse tipo de células (TAUMATURGO; VASQUES; FIGUEIREDO, 2016).

Também chamados de morfógenos, esses fatores compreendem algumas famílias de proteínas: *bone morphogenetic protein* (proteínas morfogenéticas do osso, BMP), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), proteínas Hedgehog (Hh) e proteínas *wing-less* e *int* (Wnt). Essas proteínas exibem uma sinalização redundante, cada uma com expressão temporal e espacial distintas no início do padrão de formação da morfogênese e da citodiferenciação. No complexo craniofacial, elas governam o modelamento e a morfogênese do dente e as estruturas periodontais associadas, que incluem o osso alveolar, o cimento, o ligamento periodontal e a gengiva (KOLYA; CASTANHO, 2017).

O processo de diferenciação das DPSCs é afetado pelos fatores de crescimento, como o fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF), o fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), o fator de crescimento nervoso (NGF), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e as proteínas morfogênicas ósseas (BMPs) e seus receptores (TSUTSUI, 2020). As evidências atuais indicam que os DPSCs secretam também vários fatores de crescimento associados ao reparo e imunomodulação tecidual, incluindo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), proteína quimioatraente de monócitos (MCP) -1 e inibidores teciduais de metaloproteinasas (TIMPs) (LO MONACO *et al.*, 2020).

A família BMP faz parte da superfamília TGF-B, que é composta de 25 fatores moleculares. As BMPs podem ser divididas em quatro subfamílias distintas: a primeira, BMP-2 e 4; a segunda, BMP-3 e BMP-3B, essa última também conhecida como fator de crescimento/

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

ARAÚJO, Anna  
Clara Gomes de,  
VASCONCELOS,  
Rodrigo Gadelha e  
VASCONCELOS, Marcelo  
Gadelha. Células-tronco  
derivadas da polpa  
dentária - diferenciação,  
proliferação e  
mediadores químicos  
envolvidos: uma revisão  
de literatura. *SALUSVITA*,  
Bauru, v. 39, n. 2,  
p. 435-458, 2020.

diferenciação 10 (GDF-10, sigla do inglês *growth/differentiation factor*); a terceira, BMPs 5, 6, 7 e 8; e a quarta, GDFs 5, 6 e 7, também conhecidas por proteínas morfogenéticas 1, 2 e 3 derivadas da cartilagem (SOARES *et al.*, 2007).

Os ligantes BMP e TGF-B possuem função de proteínas cinases e, embora se liguem a diferentes receptores, agem em colaboração durante a morfogênese do dente e do osso. Alguns estudos têm demonstrado que vários membros da superfamília do TGF-B são expressos no desenvolvimento dos dentes desde os estágios iniciais até a fase adulta. Entre eles, está o TGF-B1, que pode regular a diferenciação de odontoblastos e a síntese de matriz extracelular *in vitro*. Outro membro da família, o TGF-B3, mostrou-se capaz de induzir a mineralização ectópica da polpa dentária em germes dentais de fetos de camundongos, também *in vitro*, por meio do aumento dos níveis de osteocalcina e colágeno tipo I em células da polpa dentária. Assim, esses estudos mostram que o TGF-B3 é capaz de regular a diferenciação de células-tronco da polpa dentária em odontoblastos (KOLYA; CASTANHO, 2007).

Pesquisadores cultivaram células-tronco da medula óssea e da polpa humana, provenientes de terceiros molares impactados, e analisaram a expressão genética dessas células, através do método cDNA Microarray. Foi demonstrado um padrão gênico altamente similar entre esses dois tipos celulares, com exceção de alguns genes, incluindo o IGF-2 (fator de crescimento insulínico-2, sigla do inglês *insulinic growth factor-2*) e o colágeno tipo XVIII 1; no entanto, ainda é desconhecida a expressão dessa diferença (SOARES *et al.*, 2007).

As BMPs são suficientes para a formação de dentina terciária e estão associadas à diferenciação dos ameloblastos e odontoblastos (TAUMATURGO; VASQUES; FIGUEIREDO, 2016). O BMP-2 é conhecido por ser um fator capaz de induzir diferenciação osteogênica/odontogênica *in vitro* e formação óssea *in vivo* (TÓTH *et al.*, 2020).

## Marcadores Celulares

A diferenciação osteogênica dos DPSCs requer a atividade de fatores específicos de transcrição, que se ligam ao DNA das células-tronco e regulam sua expressão gênica durante a formação óssea. Esses fatores de transcrição são expressos funcionalmente em momentos distintos durante a diferenciação, e referem-se à vários

estágios de desenvolvimento da linhagem de osteoblastos (OKAJCEKOVA *et al.*, 2020).

Células-tronco praticamente não expressam ou expressam poucos marcadores específicos, por isso são tão difíceis de serem caracterizadas (SOUZA, 2008). Esses marcadores são produtos proteicos que identificam uma célula única multipotente capaz de replicar (SHETTY *et al.*, 2018).

A identificação de marcadores de células-tronco é um pré-requisito para selecionar a população celular apropriada para alcançar a eficácia terapêutica. Considerando que as células do mesmo órgão ou tecido terão as mesmas semelhanças, os DPSCs e o SHED compartilham um perfil fenotípico de células-tronco mesenquimais e expressam vários marcadores convencionais das mesmas, incluindo, entre outros, CD13, CD29, CD44, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146, CD166, CD271, STRO-1 e STRO-3, enquanto negativos para CD3, CD8, CD11b (ou CD14), CD15, CD19 (ou CD79 $\alpha$ ), CD33, CD34, CD45, CD71, CD117 e HLA- DR (VASCONCELOS *et al.*, 2011; SHI; MAO; LIU, 2020).

Os antígenos STRO-1 e CD146 expressos pelas DPSCs, normalmente, são capazes de diferenciar-se em neurônios, cardiomiócitos, condrócitos, osteoblastos, células hepáticas e células  $\beta$  da ilhota do pâncreas (BU *et al.*, 2020).

Nestina e proteína glial fibrilar ácida (GFAP, sigla do inglês *glial fibrillar acid protein*), também expressos pelas células-tronco da polpa dentária, são marcadores de precursores neurais e células gliais, respectivamente (SOARES *et al.*, 2007; TAUMATURGO; VASQUES; FIGUEIREDO, 2016). Além desses, segundo Gancheva *et al.* (2019), as células-tronco da polpa dentária também podem expressar o receptor do fator de crescimento do nervo de baixa afinidade conhecido como p75, marcadores de linhagem neuronal mais maduros, como a tubulina  $\beta$ -III e antígeno nuclear neuronal. Este imunofenótipo reflete sua origem e alto nível de heterogeneidade (GANCHEVA *et al.*, 2019).

Em um estudo realizado por Pilbauerová e colaboradores (2019), foram isoladas as populações de DPSC usando o método de digestão enzimática, caracterizando suas propriedades biológicas, capacidade de proliferação e diferenciação. As DPSCs isoladas expressaram intensamente os marcadores de CD: CD29, CD44, CD90, CD13, CD73 e CD166. Por outro lado, os marcadores CD31, CD106, CD34 e CD45, foram negativos ou apresentaram baixa intensidade. Os autores confirmaram o alto potencial osteogênico e condrogênico das células-tronco isoladas. As DPSCs isoladas não mostraram sinais de degeneração celular ou diferenciação espontânea durante todo o cultivo.

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

ARAÚJO, Anna  
Clara Gomes de,  
VASCONCELOS,  
Rodrigo Gadelha e  
VASCONCELOS, Marcelo  
Gadelha. Células-tronco  
derivadas da polpa  
dentária - diferenciação,  
proliferação e  
mediadores químicos  
envolvidos: uma revisão  
de literatura. *SALUSVITA*,  
Bauru, v. 39, n. 2,  
p. 435-458, 2020.

Shetty *et al.* (2018) investigaram as células-tronco e os marcadores de diferenciação da polpa dentária dos dentes natais por imuno-histoquímica. O tecido pulpar dos dentes natais extraídos foi examinado quanto à expressão imuno-histoquímica das células-tronco (Oct-4 e SOX-2) e marcadores de diferenciação (nestina, CD 44, desmina, osteopontina e Ki-67). O tecido pulpar dos dentes natais expressou imunopositividade para nestina, CD 44 e SOX-2. No estudo de Luke *et al.* (2020), as células-tronco foram isoladas da polpa dentária e expressaram marcadores de células-tronco CD 19, CD 73, CD 90, CD 105 e negativos para CD 34, CD 45. Após sete dias de passagem, as células expressaram marcadores de células neurais oligodendrócitos e proteína ácida fibrilar glial.

É possível que as células-tronco da polpa humana e do ligamento periodontal estejam associadas à microvascularização. Atualmente, são utilizados os seguintes marcadores microvasculares para localização de tais células: STRO-1 (marcador de células do estroma), Factor Von Willebrand e CD146 (molécula da superfície de células endoteliais). A expressão da telomerase celular em tecidos normais parece estar associada à presença de células-tronco. Técnicas de detecção *in situ* dessa ribonucleoproteína têm a possibilidade de atuarem como marcadores celulares (SOARES *et al.*, 2007).

Também se demonstrou que as células-tronco da polpa dentária expressam os marcadores associados à pluripotência OCT4, SOX-2 e MYC, o que é incomum para as CTM (GANCHEVA *et al.*, 2019).

A descoberta de marcadores odontogênicos é de grande importância, uma vez que esses podem ser aplicados *in vivo*, como em polpas dentárias expostas por trauma, com o objetivo de induzir a diferenciação de células pulpares em odontoblastos para a formação de dentina sobre a região exposta. Fica claro, portanto, que o entendimento básico dos eventos biológicos envolvidos no processo de odontogênese deve fazer parte do conhecimento geral do clínico, uma vez que o desenvolvimento de materiais biotecnológicos, tais como proteínas sintéticas, é hoje uma realidade (LEAL, 2007).

A regulação da expressão do transgene na terapia gênica é frequentemente necessária no que diz respeito ao controle do tempo, duração e nível de expressão. Além disso, o aparecimento de terapias celulares na engenharia de tecidos e na medicina regenerativa, baseando-se na expressão regulada, é crucial para aplicações bem-sucedidas. Essa expressão controlável é uma parte muito importante da engenharia de tecidos ósseos baseada em células-tronco a fim de evitar possíveis efeitos colaterais da expressão incontrolável de genes de fatores de diferenciação osteogênicos, formação e regeneração óssea *in vivo* (TÓTH *et al.*, 2020).

## Pesquisas recentes envolvendo células-tronco da polpa dentária com perspectiva na medicina regenerativa

A seguir, serão descritas cinco pesquisas recentes utilizando células-tronco da polpa dentária em terapias regenerativas. O primeiro trabalho, é um relato de caso de um paciente que foi diagnosticado com pulpíte irreversível sintomática. Os outros dois estudos utilizaram ratos de laboratório, que apresentavam danos degenerativos induzidos por patologias, como cobaias. . As pesquisas estão resumidas na figura 2.

Um caso clínico, relatado por Meza e colaboradores (2019), descreveu uma terapia celular autóloga regenerativa usando células-tronco mesenquimais de polpa dentária inflamada e fibrina rica em plaquetas de leucócitos (L-PRF) em um dente maduro. Um homem saudável de 50 anos, que relatava dor dentária espontânea, foi encaminhado para tratamento endodôntico no dente 28, que foi diagnosticado com pulpíte irreversível sintomática. A polpa dentária inflamada foi extraída e transportada para um laboratório de boas práticas de fabricação para o isolamento e a cultura de DPSCs. O L-PRF foi obtido do sangue do paciente e introduzido no canal radicular instrumentado e desinfetado, e as DPSCs expandidas foram inoculadas no coágulo. A parte cervical do canal radicular foi selada com *Biodentino* (Septodont, Saint-Maur-des-Fosses, França) e uma resina composta. Os exames de acompanhamento (radiografias periapicais, tomografia computadorizada de feixe cônico, testes de sensibilidade e vitalidade) foram realizados seis meses e três anos depois. As avaliações clínicas revelaram respostas normais aos testes de percussão e palpação. O dente teve uma resposta tardia ao frio e o teste da polpa elétrica foi responsivo. As imagens das radiografias periapicais e da tomografia computadorizada de feixe cônico revelaram que a área periapical permaneceu normal. O teste de vitalidade realizado indicou unidades de baixa perfusão sanguínea. O estudo do caso revelou o potencial uso de DPSCs e L-PRF de um paciente como um procedimento alternativo para o tratamento de pulpíte em dentes permanentes maduros. Além disso, abre caminho para o projeto de ensaios clínicos personalizados, baseados em células em endodontia regenerativa.

Nito *et al.* (2018) examinaram os efeitos da administração intravenosa de DPSCs após oclusão transitória da artéria cerebral média em ratos. Ratos Sprague-Dawley machos receberam oclusão transitória da artéria cerebral média de 90 minutos. DPSC ou o veículo

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.



ARAÚJO, Anna  
Clara Gomes de,  
VASCONCELOS,  
Rodrigo Gadelha e  
VASCONCELOS, Marcelo  
Gadelha. Células-tronco  
derivadas da polpa  
dentária - diferenciação,  
proliferação e  
mediadores químicos  
envolvidos: uma revisão  
de literatura. *SALUSVITA*,  
Bauru, v. 39, n. 2,  
p. 435-458, 2020.

foram administrados através da veia femoral 0 horas ou três horas após isquemia-reperusão. O PKH26, um ligante de células fluorescentes vermelhas, foi usado para rastrear as células transplantadas no cérebro. Volume de infarto, déficits neurológicos e análises imunológicas foram realizadas 24 e 72 horas após a reperusão. Células positivas para PKH26 foram observadas com mais frequência no hemisfério ipsilateral do que no contralateral. As DPSCs transplantadas 0 horas após a reperusão reduziram significativamente o volume do infarto e reverteram os déficits motores nas 24 e 72 horas de recuperação. As DPSCs transplantadas três horas após a reperusão também reduziram significativamente o volume do infarto e melhoraram a função motora em comparação com os grupos de veículos nas 24 e 72 horas de recuperação. Além disso, o transplante de DPSCs inibiu significativamente a ativação microglial e a expressão de citocinas pró-inflamatórias em comparação com os controles realizados 72 horas após a reperusão. As DPSCs também atenuaram a degeneração neuronal na área limite cortical isquêmica. Os autores concluíram que a administração sistêmica de DPSCs de humanos, após reperusão, reduziu os danos isquêmicos e melhorou a recuperação funcional em um modelo de isquemia de roedores, com uma janela terapêutica clinicamente relevante. A ação neuroprotetora dos DPSCs pode estar relacionada à modulação da neuroinflamação durante a fase aguda do AVC.

Zhang *et al.* (2018) exploraram os efeitos terapêuticos das DPSCs na lesão esofágica aguda induzida por radiação; as DPSCs foram cultivadas e transplantadas em ratos com lesões esofágicas. Após o transplante de DPSCs, o esôfago lesado exibiu maior espessura. Além disso, a função esofágica e a inflamação se recuperaram mais rapidamente. Os resultados demonstraram que as DPSCs transplantadas, que se diferenciaram trans-células-tronco esofágicas *in vivo*, poderiam reparar o tecido esofágico danificado.

O estudo “Transplante de células-tronco da polpa dentária melhora a função motora e evita atrofia cerebelar no modelo de rato de ataxia cerebelar”, realizado por Aliaghaei e colaboradores (2019), foi desenhado para avaliar os efeitos neurorestaurativos/protetores do implante de células-tronco da polpa dentária (DPSC) em um modelo de ataxias cerebelares (CA) de ratos induzido por 3-acetilpiridina (3-AP) como neurotoxina. Ataxias cerebelares incluem uma série de distúrbios neurodegenerativos marcados pela deterioração do cerebelo. Para começar, as DPSCs humanas foram extraídas, cultivadas e caracterizadas fenotipicamente. Em seguida, a ataxia experimental foi induzida em 20 ratos adultos machos por uma única injeção de 3-AP e o transplante bilateral de DPSC foi realizado três dias após a

administração de 3-AP, seguido de análise estereológica das camadas cerebelares, juntamente com a avaliação das habilidades motoras e da resposta inflamatória. Os resultados mostraram que o transplante de DPSCs em um modelo 3-AP de ataxia melhorou a coordenação motora e a atividade muscular, aumentou os volumes cerebelares das camadas moleculares e granulares mais substância branca, reduziu os níveis de citocinas inflamatórias e impediu a degeneração das células de Purkinje contra a Toxicidade AP.

O estudo conduzido por Chen *et al.* (2019) procurou investigar se as DPSCs secretam certos fatores que podem melhorar o dano neural e outras manifestações em um modelo de aSAH de rato (hemorragia subaracnóide aneurismática - caracterizada pelo extravasamento de sangue para o espaço subaracnóideo causado por uma ruptura intracraniana do aneurisma, que pode levar a comprometimentos neurocognitivos e incapacidade permanente). Vinte e quatro horas após a indução de aSAH, microtrombose, vasoconstrição cortical e diminuição da microcirculação e pressão do oxigênio no tecido foram detectadas. A administração intratecal de meio condicionado derivado de DPSC (DPSC-CM) melhorou a vasoconstrição induzida por aSAH, a neuroinflamação e melhorou a oxigenação no cérebro lesionado. O teste do Rotarod revelou que as deficiências cognitivas e motoras induzidas pela aSAH foram significativamente melhoradas por essa administração do DPSC-CM. A matriz de citocinas indicou que o principal constituinte do DPSC-CM era, predominantemente, o fator de crescimento 1 da insulina (IGF-1). A coloração imuno-histoquímica do tecido cerebral lesionado revelou um aumento significativo nas células positivas para Iba1 (molécula adaptadora ionizada de ligação ao cálcio 1 - utilizada como biomarcador para ativação microglial e neuroinflamação), que também foram melhoradas pela administração de DPSC-CM. A neutralização do IGF-1, mediada por anticorpos, deteriorou moderadamente o efeito de resgate do DPSC-CM na microcirculação, células positivas para Iba1 na área cerebral lesada e comprometimentos cognitivos/motores. Tomados em conjunto, os fatores secretados do DPSC mostraram potencial terapêutico proeminente para aSAH. Essa eficácia terapêutica pode incluir melhora da microcirculação, alívio da neuroinflamação e ativação microglial; parcialmente por meio de mecanismos dependentes de IGF-1.

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

Figura 2 - Pesquisas recentes utilizando células-tronco da polpa dentária em terapias regenerativas

Autor	Pesquisa	Resultado do uso de células-tronco da polpa dentária para o tratamento
Meza et al. (2019)	Terapia celular personalizada para pulpíte usando células-tronco da polpa dentária autóloga e fibrina rica em plaquetas de leucócitos: relato de caso.	POSITIVO
Nito et al. (2018)	O transplante de células-tronco da polpa dentária humana melhora os danos cerebrais após isquemia cerebral aguda.	POSITIVO
Zhang et al. (2018)	Efeito terapêutico do transplante de células-tronco da polpa dentária em modelo de rato de lesão esofágica induzida por radioatividade.	POSITIVO
Aliaghaei et al. (2019)	O transplante de células-tronco da polpa dentária melhora a função motora e evita atrofia cerebelar em modelo de ataxia cerebelar em ratos.	POSITIVO
Chen et al. (2019)	Fatores derivados de células-tronco da polpa dentária aliviam a neuroinflamação induzida por hemorragia subaracnóideia e os déficits neurológicos isquêmicos.	POSITIVO

FONTE: O autor (2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fica claro que as células-tronco da polpa dentária apresentam enormes vantagens em sua utilização na área da terapia celular e bioengenharia tecidual devido à sua grande capacidade de diferenciação

e proliferação, aliada à facilidade de obtenção quando comparadas a outras fontes de células-tronco. Os mecanismos de diferenciação e proliferação ainda não estão totalmente conhecidos, esses processos são modulados por vários agentes reguladores, incluindo fatores de crescimento de fibroblastos, citocinas e outras moléculas. Apesar de alguns estudos já demonstrarem a expressão de proteínas, como da família BMP, e a presença de vários marcadores celulares envolvidos no processo de diferenciação celular em tecidos especializados, as pesquisas ainda não são suficientes. Essas pesquisas demonstram também grande similaridade do padrão gênico das células-tronco da polpa dentária com as células tronco da medula óssea, e, até mesmo, maior potencial de proliferação, diferenciação e capacidade regenerativa. São necessários mais estudos sobre os mecanismos que direcionam esses processos para que os mesmos sejam totalmente conhecidos e, assim, se possa estabelecer estratégias seguras na medicina regenerativa e bioengenharia tecidual.

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

ARAÚJO, Anna  
Clara Gomes de,  
VASCONCELOS,  
Rodrigo Gadelha e  
VASCONCELOS, Marcelo  
Gadelha. Células-tronco  
derivadas da polpa  
dentária - diferenciação,  
proliferação e  
mediadores químicos  
envolvidos: uma revisão  
de literatura. *SALUSVITA*,  
Bauru, v. 39, n. 2,  
p. 435-458, 2020.

## REFERÊNCIAS

ALIAGHAEI, A. et al. Dental pulp stem cell transplantation ameliorates motor function and prevents cerebellar atrophy in rat model of cerebellar ataxia. *Cell And Tissue Research*, Berlin, v. 376, n. 2, p. 179-187, jan. 2019

ARAÚJO, D. F. **Estudo da viabilidade e do potencial de utilização da polpa dentária como fonte de células-tronco**. 2011. 64 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

BRUDER, P.; SILVA, T. A. **Estudo das células-tronco mesenquimais da polpa dentária para tratamento de fissuras palatinas**. 2017. 26 f. Projeto de pesquisa apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade de Uberaba como exigência do componente curricular Orientação de Trabalho de Conclusão de Curso II. Universidade de Uberaba, Uberaba, 2017.

BU, N. et al. In Vitro Characterization of Dental Pulp Stem Cells Cultured in Two Microsphere-Forming Culture Plates. *Journal of Clinical Medicine*, Basel, v. 9, n. 1, p. 242, jan. 2020.

CHEN T.F. et al. Dental Pulp Stem Cell-Derived Factors Alleviate Subarachnoid Hemorrhage-Induced Neuroinflammation and Ischemic Neurological Deficits. *International Journal Of Molecular Sciences*, Basel, v. 20, n. 15, p. 3747, jul. 2019.

FEQUES, R. R. et al. Uso de células-tronco na odontologia: realidade ou utopia? *Braz J Periodontol-September*. Belo Horizonte, v. 24, n. 03, p. 24-30, set. 2014.

FREITAS, D. P. **Células-tronco mesenquimais derivadas da polpa de dente humano: caracterização e estudos funcionais em modelo experimental de epilepsia**. 2011. 73 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Salvador, 2011.

GANCHEVA, M. R. et al. Using Dental Pulp Stem Cells for Stroke Therapy. *Frontiers In Neurology*, Lausanne, v. 10, p. 422-439, abr. 2019.

GRONTHOS, S et al. Postnatal human dental stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, Washington, D.C, v. 97, n. 25, p. 13625-13630, nov. 2000.

HÄFNER, S. J. Bargain with the tooth fairy – The savings accounts for dental stem cells. *Biomedical Journal*, Mumbai, v. 43, n. 2, p. 99-106, abr. 2020.

HAU, G. R. et al. Revisão preliminar sobre a viabilidade de utilização de células-tronco provenientes de dentes humanos decíduos e permanentes na regeneração tecidual. **Rev. UEPG Ci. Biol. Saúde**, Ponta Grossa, v. 12, n. 1, p. 47-55, mar. 2006.

KOLYA, C. L.; CASTANHO, F. L. Células-tronco e a odontologia. **ConScientiae Saúde**, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 165-171, 2007.

LEAL, S. C. Células-tronco derivadas de polpa dentária humana: propriedades e perspectivas. **Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial**, Maringá, v. 12, n. 4, p. 17-18, 2007.

LO MONACO, M. et al. Therapeutic Potential of Dental Pulp Stem Cells and Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin for Osteoarthritis. **Cells**, Basel, v. 9, n. 4, p. 980, abr. 2020.

LUKE, A. M., et al. Human dental pulp stem cells differentiation to neural cells, osteocytes and adipocytes-An in vitro study. **Heliyon**, Londres, v. 6, n. 1, p.1-17, jan. 2020.

MEZA, G.; et al. Personalized Cell Therapy for Pulpitis Using Autologous Dental Pulp Stem Cells and Leukocyte Platelet-rich Fibrin: a case report. **Journal Of Endodontics**, Chicago, v. 45, n. 2, p. 144-149, fev. 2019.

MIURA, M. et. al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. **PNAS**, Washington, D.C, v. 100, n. 10, p. 5807-5812, mar. 2003

NASCIMENTO, F. M.; GALVÃO, L. A. **A importância das células-tronco em polpa de dentes decíduos: revisão de literatura**. 2019. 21 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, 2019.

NITO, C. et al. Transplantation of human dental pulp stem cells ameliorates brain damage following acute cerebral ischemia. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Paris, v. 108, p. 1005-1014, dez. 2018.

OKAJCEKOVA, T. et. al. A Comparative In Vitro Analysis of the Osteogenic Potential of Human Dental Pulp Stem Cells Using Various Differentiation Conditions. **International Journal Of Molecular Sciences**, Basileia, v. 21, n. 7, p. 2280, mar. 2020.

OLIVEIRA, N. K **Avaliação da viabilidade, proliferação e potencial osteogênico de células tronco de polpa dentária humana cultivadas sobre membranas de poli-ε-caprolactona/poli (rotaxano)**. 2016. 97 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas) – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.

PILBAUEROVÁ, N. et al. Enzymatic Isolation, Amplification and Characterization of Dental Pulp Stem Cells. *Folia biológica*, Praga, v. 65, n. 3, p. 124–133, 2019.

SEGUNDO, A. V. L.; VASCONCELOS, B. C. E. Células-tronco e engenharia tecidual: perspectivas de aplicação em odontologia. *Revista de Ciências Médicas*, Campinas, v. 16, n. 1, p. 23-30, jan./fev. 2012.

SHETTY, H. et al. Immunohistochemical characterization of stem cell and differentiation markers of the dental pulp of human natal teeth. *Future Science Oa*, Londres, v. 4, n. 10, p. 342-355, dez. 2018.

SHI, X; MAO, J; LIU, T. Pulp stem cells derived from human permanent and deciduous teeth: biological characteristics and therapeutic applications: Biological characteristics and therapeutic applications. *Stem Cells Translational Medicine*, Durham, v. 9, n. 4, p. 445-464, abr. 2020.

SILVA, C. N. et al. O TECIDO DA POLPA DENTARIA COMO FONTE DE CÉLULAS-TRONCO. *Revista Saúde em Foco*. Teresina, n. 11, p. 295-308, 2019.

SOARES, A, P. et al. Células-tronco em odontologia. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, Maringá, v. 12, n. 1, p. 33-40, 2007.

SOUZA, L. M. **Caracterização de células-tronco de polpa dental humana obtida de dentes decíduos e permanentes**. 2008. 126 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2008

STUEPP, R. T. **Utilização de células tronco da polpa de dentes permanentes humanos (DPSCs) na regeneração de defeitos ósseos mandibulares**. 2014. 80 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

TAUMATURGO, V. M.; VASQUES, E. F. L.; GONÇALVES, V. M. A importância da odontologia nas pesquisas em células-tronco. *Revista Bahiana de Odontologia*, Salvador, v. 7, n. 2, p. 166-171, jun. 2016.

TÓTH, F. et al. Effect of inducible bone morphogenetic protein 2 expression on the osteogenic differentiation of dental pulp stem cells in vitro. *Bone*, Elmsford, v. 132, p. 115214, mar. 2020.

TSUTSUI, W. T. Dental Pulp Stem Cells: advances to applications. *Stem Cells And Cloning: Advances and Applications*, Auckland, v. 13, p. 33-42, fev. 2020.

UEDA, T. et al. Characteristics and Therapeutic Potential of Dental Pulp Stem Cells on Neurodegenerative Diseases. **Frontiers In Neuroscience**, Lausanne, v. 14, p. 407, mai. 2020

VACA, M. M. G. **Avaliação da eficiência de obtenção, proliferação, senescência e plasticidade das células-tronco da polpa de dentes permanentes humanos em diferentes faixas etárias**. 2017. 50 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.

VASCONCELOS, R. G. et al. Importância dos tecidos dentais e periodontais como fontes de células-tronco. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. João Pessoa, v. 15, n. 2, p. 229-236, 2011.

WEISS, J. B. et al. Isolation and Characterization of Stem Cells Derived by Human Dental Pulp from Harvest Based in Rotary and Manual Techniques used in Endodontic Therapy. **Brazilian Dental Science**, São José dos Campos, v. 23, n. 1, p. 1-10, jan/mar. 2020.

ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. Pesquisas com células-tronco: Aspectos científicos, éticos e sociais. Seminário Instituto Fernando Henrique Cardoso, São Paulo, 2004.

ZHANG, C. et al. Therapeutic effect of dental pulp stem cell transplantation on a rat model of radioactivity-induced esophageal injury. **Cell Death & Disease**, Londres, v. 9, n. 7, p. 2-13, jul. 2018.

ARAÚJO, Anna Clara Gomes de, VASCONCELOS, Rodrigo Gadelha e VASCONCELOS, Marcelo Gadelha. Células-tronco derivadas da polpa dentária - diferenciação, proliferação e mediadores químicos envolvidos: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 39, n. 2, p. 435-458, 2020.