

# Importância dos Tecidos Dentais e Periodontais como Fontes de Células-Tronco

## Importance of Dental and Periodontal Tissues as Sources of Stem Cells

RODRIGO GADELHA VASCONCELOS<sup>1</sup>  
MARCELO GADELHA VASCONCELOS<sup>2</sup>  
FERNANDA GINANI<sup>3</sup>  
LÉLIA MARIA GUEDES QUEIROZ<sup>4</sup>  
CARLOS AUGUSTO GALVÃO BARBOZA<sup>5</sup>

### RESUMO

*Objetivo:* o presente estudo consiste de uma revisão sistemática sobre os estudos com células-tronco dentais e periodontais, relatando os resultados obtidos nos experimentos, bem como seu potencial de aplicação na Odontologia. *Material e Métodos:* a pesquisa bibliográfica deste trabalho foi realizada nos bancos de dados eletrônicos (Pubmed, Science Direct e Scielo), complementada pela busca manual de artigos referenciados. *Resultados:* a literatura consultada mostrou que os tecidos dentais e periodontais podem ser uma fonte autógena fácil e eficiente de células-tronco, com capacidade de expansão e de diferenciação em fibroblastos, cementoblastos e osteoblastos. Entre as células-tronco dentais e periodontais, as células-tronco da polpa de dentes decíduos (SHED) são as que apresentam maior potencial de diferenciação celular. *Conclusão:* existe um grande avanço nos experimentos com células-tronco adultas provenientes de tecidos bucais; o seu fácil acesso e o fato de não serem órgãos vitais constituem um atrativo para uso em técnicas da bioengenharia, além do potencial clínico na regeneração tecidual.

### DESCRIPTORIOS

Células-tronco. Ligamento Periodontal. Polpa Dentária. Papila Dentária.

### SUMMARY

*Objective:* This study consists on a systematic review of literature on dental and periodontal stem cells. Results obtained from the experiments are reported as well as the potential application of stem cells in Dentistry. *Material and Methods:* literature search was performed in electronic databases (Pubmed, Science Direct and Scielo), together with manual search of references from retrieved articles. *Results:* literature shows that dental and periodontal tissues may be easy and efficient autologous sources of stem cells, which are capable of expansion and differentiation into fibroblasts, cementoblasts and osteoblasts. Among the dental and periodontal stem cells, the ones from deciduous teeth pulp (SHED) are considered to have the highest potential for differentiation. *Conclusion:* there is a great progress in experiments with adult stem cells derived from oral tissues; their easy access and the fact that those are not vital organs are attractive for using them in bioengineering techniques, in addition to their clinical potential for tissue regeneration.

### DESCRIPTORS

Stem Cells. Periodontal Ligament. Dental Pulp. Dental Papilla.

1 Mestre em Odontologia; Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da UFRN.

2 Mestre em Patologia Oral; Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da UFRN.

3 Biomédica; Mestranda do Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFRN.

4 Doutora em Patologia Bucal; Professora do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral da UFRN.

5 Doutor em Patologia Bucal; Professor do Departamento de Morfologia e do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFRN.

O termo célula-tronco, em inglês *stem cell*, define as células precursoras que possuem a capacidade de diferenciação e auto-renovação ilimitadas, podendo originar uma variedade de tipos teciduais. Elas podem ser encontradas nos tecidos embrionários ou extra embrionários (GRONTHOS *et al.*, 2006).

A principal fonte de células-tronco adultas é a medula óssea. Essas células constituem uma pequena população celular que podem ser expandidas com eficiência e induzidas a se diferenciarem em múltiplas linhagens celulares em condições de cultura definidas. O interesse nesse tipo celular cresceu vertiginosamente nos últimos anos devido ao seu grande potencial de uso na regeneração de tecidos e órgãos lesados em virtude da sua elevada capacidade de diferenciação, o que demonstra sua alta plasticidade (BARRY, MURPHY, 2004).

Outros estudos demonstraram a presença de células-tronco nos tecidos orais, principalmente no ligamento periodontal (SEO *et al.*, 2004, AKIZUKI *et al.*, 2005, CHEN *et al.*, 2006, NAGATOMO *et al.*, 2006, GRONTHOS *et al.*, 2006), na polpa dentária (GRONTHOS *et al.*, 2000, GRONTHOS *et al.*, 2002, MIURA *et al.*, 2003, SEO *et al.*, 2008, ARORA, ARORA, MUNSHI, 2009) e na papila apical (SONOYAMA *et al.*, 2006, HUANG *et al.*, 2008, SONOYAMA *et al.*, 2008). A identificação dessa população celular nos tecidos dentais e periodontais tem estimulado o interesse no potencial regenerativo e na sua aplicabilidade na engenharia tecidual (CHEN *et al.*, 2006, CHEN, JIN, 2010).

O presente estudo constitui uma revisão de literatura acerca das diversas fontes de células-tronco dentárias, discutindo as mais importantes pesquisas a respeito da obtenção destas células e seu potencial de utilização na clínica odontológica.

## METODOLOGIA

Este estudo caracterizou-se por uma busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicos Pubmed, Science Direct, Scielo e Bireme. Os descritores utilizados para seleção dos artigos foram: dente (*tooth*); células-tronco (*stem cells*); ligamento periodontal (*periodontal ligment*); polpa dentária (*dental pulp*) e papila apical (*apical papilla*). Foi utilizado o sistema de formulário avançado “AND” para filtragem dos artigos relacionados ao tema. A busca manual em listas de referências dos artigos identificados/selecionados foi outra estratégia utilizada.

Os artigos obtidos através das estratégias de busca, que tiveram como temática principal “células

tronco de origem dental”, foram avaliados e classificados em elegíveis (estudos que apresentaram relevância e tinham possibilidade de ser incluídos na revisão) e não elegíveis (estudos sem relevância, sem possibilidade de inclusão na revisão). Dentre os critérios observados para a escolha dos artigos foram considerados os seguintes aspectos: disponibilidade do texto integral do estudo e clareza no detalhamento metodológico utilizado.

## Desenvolvimento

### *Células-tronco adultas*

Células-tronco mesenquimais ou células mesenquimais indiferenciadas adultas são células multipotentes capazes de originar células mesodérmicas, que irão fazer parte da estrutura óssea, da cartilagem, do tendão, do tecido adiposo e muscular, fazendo com que sejam candidatas promissoras a engenharia tecidual para a reparação dos tecidos maxilofaciais perdidos ou danificados. Até o momento, as células-tronco mesenquimais foram isoladas e caracterizadas a partir de uma ampla variedade de tecidos adultos e o seu potencial de diferenciação pode refletir em seu meio ambiente local. Sabe-se que as células-tronco mesenquimais apresentam expressão variável de inúmeras moléculas de superfície celular, como SH2 (CD105), SH3, SH4, CD44 e STRO-1. No entanto, nenhum desses epítomos é considerado marcador específico de células-tronco, pois eles também foram detectados em outras células mesenquimais, endoteliais e epiteliais. Por outro lado, as células-tronco mesenquimais que não expressarem marcadores de superfície típicos de células hematopoiéticas, ou seja, CD34, CD45 e CD14 não são consideradas como sendo células-tronco mesenquimais. Até o momento, nenhum marcador único que definitivamente designe as células-tronco mesenquimais *in vivo* foi identificado, levando a significativa controvérsia (SHANTI *et al.*, 2007).

A aplicabilidade clínica das células-tronco mesenquimais é reforçada por suas propriedades imunológicas. Elas são geralmente descritas como não imunogênicas, com base em seus fenótipos MHC Classe I, MHC Classe II, CD40, CD80 e CD86. Vários grupos de células-tronco mesenquimais foram co-cultivados *in vitro* com linfócitos T e relataram o papel do fenótipo na indução de tolerância imunológica. O mecanismo desta imunossupressão ainda permanece incerto (SHANTI *et al.*, 2007).

As células-tronco em processos de recuperação óssea são capazes de recrutar fatores de crescimento

ao foco da fratura, estimulando, assim, o recrutamento adicional de outras células-tronco presentes no tecido ósseo. Apesar dessa capacidade, a ação osteogênica das células-tronco é mais eficiente quando combinadas com fatores de crescimento em enxertos ósseos. Por outro lado, o ambiente tissular ou molecular desfavorável pode inibir ou mesmo alterar a função osteogênica das células-tronco, estimulando-as à produção de cicatriz (BARRY, MURPHY, 2004).

A explicação relevante para a regeneração tecidual após aplicação de células-tronco deve-se a liberação de citocinas e fatores tróficos no local da lesão. A maioria das células-tronco apresenta a capacidade de identificar e migrar até o local lesionado, demonstrando o seu potencial de responder a fatores quimiotáticos (liberados pelo tecido lesionado). Existem ainda evidências de que essas células, por sua vez, podem ser capazes de liberar outras moléculas em resposta aos estímulos quimiotáticos recebidos. Há várias hipóteses quanto às supostas funções de tais fatores na lesão, dentre elas: liberação de moléculas que previnem a morte celular, recrutamento de células-tronco adjacentes do próprio tecido (com subsequente diferenciação), interferência na inflamação provocada pelo dano tecidual (modulando a resposta do sistema imune), suporte de moléculas ou enzimas que suprem defeitos metabólicos (SCHWINDT, BARNABÉ, MELLO, 2005).

Nesse contexto, supõe-se que as células-tronco permaneçam quiescentes nos tecidos que constituem seu habitat, até que sejam ativadas por doenças, inclusive tumores ou traumatismos, e também para fazer a reposição de células “gastas” no organismo ao longo da vida através da liberação no sangue circulante de células progenitoras, que seriam mobilizadas através de substâncias liberadas no local da lesão para os locais onde se fizessem necessárias (ASAHARA *et al.*, 1999).

As células-tronco dentárias são consideradas como células-tronco mesenquimais e possuem diferentes níveis de capacidade para se tornar um determinado tecido, além de serem facilmente acessíveis e oferecem uma maneira fácil e minimamente invasiva para sua obtenção e armazenamento para uso futuro (CHEN, JIN, 2010).

Tanto as pesquisas *in vitro*, quanto as *in vivo* utilizando modelos animais, têm mostrado que células-tronco adultas provenientes de tecidos dentais e periodontais podem ser usadas para regenerar raízes dentárias, na presença de fatores de crescimento apropriados e de um arcabouço biologicamente compatível. A terapia regenerativa é menos invasiva do que a cirurgia de implante; o início dos estudos em modelos animais sugere resultados semelhantes quando se compara implante tradicional e implante dentário

biológico submetidos a estados de função e força (SHI *et al.*, 2005, ABBAS, DIAKONOV, SHARPE, 2008, SEO *et al.*, 2008).

Assim, observa-se que as células-tronco de origem dentária podem, potencialmente, ser utilizadas para a regeneração dos tecidos do complexo dentino-pulpal e periodontal. Além disso, a identificação dessas células fornece uma melhor compreensão da biologia pulpular e do ligamento periodontal como potencial de regeneração após uma lesão tecidual (HUANG, 2008).

#### *Células-tronco do ligamento periodontal*

No ligamento periodontal do dente formado existe uma população de células ectomesenquimais (células-tronco) que permite diferenciação, quando necessário, em novas células de natureza conjuntiva. Estruturalmente, por serem células muito pequenas e fusiformes, apresentam aspecto de fibroblastos inativos localizando-se próximos aos vasos sanguíneos. É provável que essas células originadas a partir do espaço endosteal do osso alveolar, continuem como precursoras dos fibroblastos do ligamento, bem como cementoblastos e osteoblastos no dente formado; podendo diferenciar-se em qualquer das células do tecido caso as populações celulares sejam danificadas (CHEN *et al.*, 2006).

O conceito de que células-tronco podem estar presentes no ligamento periodontal foi inicialmente proposto por MELCHER, (1976) ao observar que as células presentes no ligamento periodontal eram capazes de formar fibroblastos, cementoblastos e osteoblastos. A partir de então, a capacidade regenerativa das células do ligamento periodontal tem sido pesquisada através de vários estudos (CHEN, JIN, 2010).

SEO *et al.*, (2004) sugeriram a hipótese de que o ligamento periodontal poderia apresentar células indiferenciadas multipotentes e que essas células poderiam ser utilizadas para regenerar cimento e ligamento periodontal *in vivo*. Os autores isolaram células do ligamento periodontal de terceiros molares extraídos de humanos e analisaram através da imunohistoquímica, objetivando identificar marcadores de células-tronco. Quando foram transplantadas em ratos imunocomprometidos, as mesmas mostraram a capacidade de formar estruturas como cimento e ligamento periodontal, contribuindo, desta forma, para o reparo tecidual periodontal. Os resultados da pesquisa mostraram que células do ligamento periodontal expressaram os marcadores de células-tronco mesenquimais: STRO-1 e CD146/MUC18.

AKIZUKI *et al.*, (2005), em um estudo piloto, isolaram e cultivaram células do ligamento periodontal

de pré-molares extraídos de cães e, posteriormente, aplicaram essas células juntamente com condutor de ácido hialurônico em cinco defeitos ósseos em cães, comparando-se com as hemi-arcadas onde foram criados os mesmos defeitos e aplicados apenas o condutor de ácido hialurônico. Os resultados após oito semanas de enxertia mostraram ausência de inflamação clínica ou recessão gengival em ambos os lados. No grupo experimental, foi observada a cicatrização periodontal com formação de osso, ligamento periodontal e cimento em três dos cinco defeitos, enquanto no grupo controle não foi constatado a formação de tecido periodontal, exceto em apenas um defeito. A análise histométrica revelou que a formação de novo cimento no grupo experimental foi bastante significativa quando comparada à do grupo controle. Os autores concluíram que as células do ligamento periodontal têm o potencial de promover regeneração tecidual, sendo assim de grande importância para a terapia regenerativa.

NAGATOMO *et al.*, (2006) isolaram células do ligamento periodontal de pré-molares e terceiros molares extraídos de humanos a fim de verificar as propriedades de renovação, multiplicação e a expressão dos marcadores dessas células. A análise de fluorescência ativada revelou que essas células expressaram marcadores de células-tronco CD105, CD166, e STRO-1. Os resultados foram fortemente sugestivos de que as células do ligamento periodontal incluem células-tronco mesenquimais juntamente com outras células progenitoras.

Adicionalmente, CHEN *et al.*, (2006) realizaram um estudo com o objetivo de identificar e localizar células indiferenciadas no ligamento periodontal humano sadio e doente, usando marcadores de superfície celular. Para isso, os dentes afetados pela doença periodontal e os sadios foram coletados, fixados em formol a 10%, descalcificados e incluídos em parafina. Anticorpos contra STRO-1, CD146 e CD44 foram usados para identificar células-tronco, as quais estavam presentes tanto no ligamento periodontal sadio quanto no doente.

GAY, CHEN, MACDOUGALL, (2007) isolaram células do ligamento periodontal de humanos (PDLSC – *periodontal ligament stem cells*), as quais foram marcadas para STRO-1 e separadas em meio de cultura com o objetivo de analisar a sua capacidade de diferenciação em osso, cartilagem e tecido adiposo. Células da medula óssea foram usadas como controle nas mesmas condições de cultivo e indução. Os autores concluíram que entre as células do ligamento periodontal também estão presentes células mesenquimais com potencial de diferenciação em osteoblastos, condrócitos e adipócitos, semelhantes às células-tronco da medula óssea.

A fim de identificar e localizar células-tronco em

biópsias e em cultura celular de tecidos periodontais, LIN *et al.*, (2008) utilizaram a técnica de regeneração tecidual guiada com membranas em defeitos de furca e em superfície dentária de terceiros molares de voluntários humanos. Após o período de cicatrização de seis semanas, os dentes e os tecidos ao seu redor (tecidos regenerados, incluindo o osso alveolar) foram removidos cirurgicamente para o preparo das amostras em bloco, as quais foram processadas para análise imunohistoquímica e para a obtenção de células para cultura. Os tecidos regenerados demonstraram positividade para os marcadores de células-tronco mesenquimais STRO-1, CD146 e CD44. A mineralização, a concentração de cálcio e o potencial adipogênico das células dos tecidos regenerados foram comparados com aqueles das células mesenquimais do ligamento periodontal, das células-tronco da medula óssea e dos fibroblastos gengivais. Os resultados evidenciaram a capacidade destes tecidos de formar depósitos minerais e adipócitos.

Células-tronco multipotentes que residem nos espaços perivasculares da polpa madura, do ligamento periodontal ou da medula óssea têm o potencial de se diferenciarem em fibroblastos maduros, cementoblastos e osteoblastos para a regeneração funcional dos tecidos periodontais. Progressos nas técnicas de expansão de células-tronco e o controle de sua linhagem em vários tipos de células acabarão por levar ao desenvolvimento de células-tronco imunocompatíveis para a regeneração dos tecidos periodontais (CHEN, JIN, 2010).

#### *Células-tronco da polpa de dentes permanentes*

A polpa dentária apresenta funções importantes para a manutenção de um dente. São elas: inervação, formação de dentina, resposta imunológica e suprimento de nutrientes e oxigênio. Na polpa dental adulta, uma mistura de células é identificada como células semelhantes a fibroblastos (também chamados de pulpo-blastos), células implicadas na resposta imune (macrófagos, linfócitos, células dendríticas), células neurais, células vasculares e perivasculares (pericitos), além de células mesenquimais indiferenciadas denominadas de DPSCs (*dental pulp stem cells*). Algumas dessas células são capazes de se diferenciar e participam do processo de reparação das estruturas dentais (NAKASHIMA, IOHARA, SUGIYAMA, 2009).

Essa população celular foi isolada primeiramente em meados dos anos 90 (STANISLAWSKI *et al.*, 1997), mas apenas na década seguinte foi possível comprovar a existência de células-tronco na polpa dental de terceiros molares humanos (GRONTHOS *et al.*, 2000). Para isso, foi necessário comparar essas células com as

do estroma de medula óssea (BMSCs – *bone marrow mesenchymal stem cells*) tendo em vista que essa população celular já era bastante conhecida e estudada na literatura especializada em células-tronco (GRONTHOS *et al.*, 2000, SHI, ROBEY, GRONTHOS, 2001).

Comparando a expressão gênica entre essas duas populações celulares, observa-se uma semelhança de 4.000 genes, onde ambas as populações exibem os mesmos marcadores perivasculares como o CD106, CD146, 3G5 e STRO-1 (SHI *et al.*, 2005, SHI, ROBEY, GRONTHOS, 2001). 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 (GRONTHOS *et al.*, 2000, MIURA *et al.*, 2003).

Recentemente, algumas pesquisas mostraram que as células-tronco da polpa de dente permanente também possuem a capacidade de formar tecidos distintos daqueles encontrados na região dentino-maxilofacial. Assim, essa população celular tem sido estudada para tratamento de doenças degenerativas, problemas cardíacos, doença de Parkinson, entre outras (APEL *et al.*, 2009, GANDIA *et al.*, 2008, NOSRAT *et al.*, 2004).

#### *Células-tronco da polpa de dentes decíduos esfoliados*

A obtenção de células-tronco da polpa de dentes decíduos humanos esfoliados (SHED *stem cells from human exfoliated deciduous teeth*) é um processo simples, conveniente e com pouco ou nenhum trauma. Toda criança perde os dentes decíduos, sendo esta uma oportunidade perfeita para recuperar e armazenar células-tronco para tratar doenças ou lesões futuras. Além disso, o uso autólogo destas células reduz o risco de reações imunológicas ou rejeição de transplantes e também elimina a possibilidade de contrair doenças de outro doador (ARORA, ARORA, MUNSHI, 2009).

As SHED aparecem por volta da sexta semana do desenvolvimento pré-natal humano. Os cientistas acreditam que estas 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 maduras (diferenciadas), e então com potencial para se diferenciar em uma ampla variedade de tipos teciduais (MIURA *et al.*, 2003, SEO *et al.*, 2008, ARORA, ARORA, MUNSHI, 2009).

SHI *et al.*, (2005) realizaram um estudo utilizando células-tronco adultas da polpa dentária humana (DPSC), polpa de dentes decíduos humanos esfoliados (SHED) e do ligamento periodontal (PDLSC) devido às suas capacidades de gerar grupos de células clonogênicas em cultura. O experimento *in vitro* demonstrou que as três linhagens celulares expressaram uma variedade de tecidos associados ao complexo dentina/polpa, osso, músculo liso, tecido neural, e endotélio. Transplantes xenógenos com carreador HA/TCP (fosfato tricálcico e hidroxiapatita - cerâmica em pó) com DPSC ou SHED geraram, no leito receptor, tecidos com diferentes camadas odontoblásticas e uma estrutura de matriz dentinária mineralizada. Os autores concluíram que a presença de populações distintas de células-tronco dentárias associada a carreadores têm o potencial para regenerar estruturas dentárias.

ABBAS, DIAKONOV, SHARPE, (2008) investigaram a crista neural como possível origem das células-tronco da polpa de dentes decíduos esfoliados (SHED). As células da crista neural são células multipotentes que apresentam potencial de auto-renovação e de diferenciação em várias linhagens celulares além de desempenharem um importante papel no desenvolvimento dentário, pois originam os componentes mesenquimais dos dentes, incluindo odontoblastos, tecido pulpar, ligamento periodontal e vascularização apical. Os autores descobriram que as SHEDs são uma população heterogênea e que apresentam características moleculares *in vitro* semelhantes às células-tronco e as células da crista neural.

CORDEIRO *et al.*, (2008) avaliaram as características morfológicas dos tecidos que se formaram quando fragmentos de dente humano (arcabouços biodegradáveis) semeados com SHEDs foram transplantados em ratos imunossuprimidos. Os autores observaram que os tecidos resultantes apresentaram arquitetura e celularidade bem semelhante à de um tecido pulpar. SHEDs podem ser implantadas diretamente na câmara pulpar de um dente severamente danificado para regenerar a polpa em seu interior, evitando a necessidade de tratamento endodôntico (ARORA, ARORA, MUNSHI, 2009).

SAKAI *et al.*, (2010) objetivando estabelecer se

os vasos sanguíneos da papila dental são recrutados a partir do mesênquima vizinho, ou se as populações locais de células-tronco são capazes de formar estruturas vasculares (angiogênese), utilizaram SHEDs semeadas em fragmentos de elementos dentários (arcabouço celular) e implantaram subcutaneamente em camundongos imunocomprometidos. Os autores concluíram que as SHEDs se diferenciam em células endoteliais promovendo o processo de angiogênese e em odontoblastos capazes de gerarem dentina tubular.

#### *Células-tronco da Papila Apical*

Sabe-se que a papila apical é derivada do ectomesênquima induzido pela sobreposição da lâmina dentária durante o desenvolvimento dentário. Representa um tecido localizado no exterior do forame apical e existe enquanto o ápice dentário ainda encontra-se aberto durante o processo de desenvolvimento radicular até a completa erupção do dente na cavidade oral (DING *et al.*, 2010).

A porção apical da papila dental durante o estágio de desenvolvimento radicular não tem sido muito descrita na literatura. A maioria das informações sobre o desenvolvimento dos dentes vem de estudos com modelos animais. Os primeiros a isolar células-tronco da papila apical (SCAPs – *stem cells from apical papilla*) foram SONOYAMA *et al.*, (2006), utilizando mini-porcos com quatro meses de idade para isolar células de terceiros molares e de incisivos. Essas células foram analisadas com relação às propriedades de células-tronco e ficou comprovada sua capacidade de proliferação e diferenciação, tanto *in vitro*, quanto *in vivo*. Recentemente, esse mesmo grupo de pesquisadores descreveu as características físicas e histológicas da papila dentária localizada no ápice do desenvolvimento de dentes humanos permanentes (SONOYAMA *et al.*, 2008).

O tecido apical é fracamente ligado ao ápice da raiz em desenvolvimento e pode ser facilmente retirado com o auxílio de uma pinça ou cureta (DING *et al.*, 2010). No entanto, como se trata de um tecido embrionário, que se torna também polpa dental, suas células-tronco podem ser isoladas apenas em um determinado período do desenvolvimento dentário, enquanto a raiz ainda está aberta (HUANG *et al.*, 2008).

Como se originam de tecido embrionário, as SCAPs são menos diferenciadas do que as DPSCs. Além disso, representam uma fonte de odontoblastos que produz dentina primária para a raiz (SONOYAMA *et al.*, 2008), diferentemente das DPSCs, que constituem uma fonte de produção de dentina reparadora (GRONTHOS *et al.*, 2000). Assim, a organização estrutural da dentina formada pelas SCAPs é superior do que à da osteodentina originada pelas DPSCs e SHEDs.

Considerando a existência de terceiros molares que se desenvolvem em uma idade mais tardia da vida humana, a obtenção de células-tronco da papila apical torna-se uma prática acessível na clínica, podendo ser essas células coletadas e armazenadas para uso posterior (GIUDICE, SPERANDIO, MANTESSO, 2009). Alguns relatos de casos clínicos demonstraram que dentes permanentes imaturos com periodontite perirradicular ou abscessos podem sofrer apexogênese após tratamento endodôntico conservador. Com a descoberta das células-tronco da papila apical, é possível vislumbrar um novo protocolo para o manejo clínico destes casos onde a conservação dessas células, no tratamento de dentes jovens, pode contribuir para a maturação contínua da raiz e fechamento do ápice. Outro papel potencial para as SCAPs é sua utilização na regeneração da polpa/dentina e na engenharia tecidual (HUANG *et al.*, 2008).

## CONCLUSÃO

De acordo com a literatura, os tecidos dentais e periodontais podem ser uma fonte autógena fácil e eficiente de células-tronco, com capacidade de expansão e de diferenciação em células fibroblásticas, cementoblásticas e osteoblásticas. Os trabalhos demonstraram que as SHED têm maior potencial de diferenciação celular do que as demais células-tronco dentais. Existe um grande avanço nos experimentos com células-tronco adultas provenientes de tecidos dentais; o seu fácil acesso e o fato de não serem órgãos vitais constituem um atrativo para uso em técnicas da bioengenharia, além do potencial clínico na regeneração tecidual.

## REFERÊNCIAS

- 1- ABBAS A, DIAKONOV I, SHARPE P. Neural crest origin of dental stem cells. Pan European Federation of the International Association for Dental Research (PEF IADR). Seq #96 – *Oral Stem Cells: Abs*, 0917, 2008.
- 2- APEL C, FORLENZA OV, DE PAULA VJ, TALIB LL, DENECKE B, EDUARDO CP, GATTAZ WF. The neuroprotective effect of dental pulp cells in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 116(1):71-8, 2009.
- 3- ARORA V, ARORA P, MUNSHI AK. Banking stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED): saving for the future. *J Clin Pediatr Dent*, 33(4):285-90, 2009.
- 4- ASAHARA T, MASUDA H, TAKAHASHI T, KALKA C, PASTORE C, SILVER M, KEARNE M, MAGNER M, ISNER JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*, 85(3):221-8, 1999.
- 5- AKIZUKI T, ODA S, KOMAKI M, TSUCHIOKA H, KAWAKATSU N, KIKUCHI A, YAMATO M, OKANO T, ISHIKAWA I. Application of periodontal ligament cell sheet for periodontal regeneration: a pilot study in beagle dogs. *J Periodontal Res*, 40(3):245-51, 2005.
- 6- BARRY FP, MURPHY JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol*, 36(4):568-84, 2004.
- 7- CHEN SC, MARINO V, GRONTHOS S, BARTOLD PM. Location of putative stem cells in human periodontal ligament. *J Periodontal Res*, 41(6):547-53, 2006.
- 8- CHEN FM, JIN Y. Periodontal tissue engineering and regeneration: current approaches and expanding opportunities. *Tissue Eng Part B Rev*, 16(2):219-55, 2010.
- 9- CORDEIRO MM, DONG Z, KANEKO T, ZHANG Z, MIYAZAWA M, SHI S, SMITH AJ, NÖR JE. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. *J Endod*, 34(8):962-69, 2008.
- 10- DING G, WANG W, LIU Y, AN Y, ZHANG C, SHI S, WANG S. Effect of cryopreservation on biological and immunological properties of stem cells from apical papilla. *J Cell Physiol*, 223(2):415-22, 2010.
- 11- GANDIAC, ARMIÑANA, GARCÍA-VERDUGO JM, LLEDÓ E, RUIZA, MIÑANA MD, SANCHEZ-TORRIJOS J, PAYÁ R, MIRABET V, CARBONELL-UBEROS F, LLOP M, MONTERO JA, SEPÚLVEDA P. Human dental pulp stem cells improve left ventricular function, induce angiogenesis, and reduce infarct size in rats with acute myocardial infarction. *Stem Cells*, 26(3):638-45, 2008.
- 12- GAY IC, CHEN S, MACDOUGALL M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. *Orthod Craniofac Res*, 10(3):149-60, 2007.
- 13- GIUDICE FS, SPERANDIO FF, MANTESSO A. Células-tronco de origem dental – populações e características. *RPG Rev Pós Grad*, 16(4):160-7, 2009.
- 14- GRONTHOS S, BRAHIM J, LI W, FISHER LW, CHERMAN N, BOYDE A, DENBESTEN P, ROBEY PG, SHI S. Stem cells properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*, 81(8):531-5, 2002.
- 15- GRONTHOS S, MANKANI M, BAHIN J, ROBEY PG, SHI S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(25):13625-30, 2000.
- 16- GRONTHOS S, MROZIK M, SHI S, BARTOLD PM. Ovine periodontal ligament stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Calcif Tissue Int*, 79(5):310-17, 2006.
- 17- HUANG GT. A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration. *J Dent*, 36(6):379-86, 2008.
- 18- HUANG GT, SONOYAMA W, LIU Y, LIU H, WANG S, SHI S. The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bio-root engineering. *J Endod*, 34(6):645-51, 2008.
- 19- KERKIS I, KERKIS A, DOZORTSEV D, STUKART-PARSONS GC, GOMES MASSIRONI SM, PEREIRALV, CAPLAN AI, CERRUTI HF. Isolation and characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing OCT-4 and other embryonic stem cells markers. *Cells Tissues Organs*, 184(3-4):105-16, 2006.
- 20- LIN NH, MENICANIN D, MROZIK K, GRONTHOS S, BARTOLD PM. Putative stem cells in regenerating human periodontium. *J Periodontal Res*, 43(5):514-23, 2008.
- 21- MIURA M, GRONTHOS S, ZHAO M, LU B, FISHER LW, ROBEY PG. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(10):5807-12, 2003.
- 22- NAGATOMO K, KOMAKI M, SEKIYA I, SAKAGUCHI Y, NOGUCHI K, ODA S, MUNETA T, ISHIKAWA I. Stem cell properties of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*, 41(4):303-10, 2006.
- 23- NAKASHIMAM, IOHARAK, SUGIYAMAM. Human dental pulp stem cells with highly angiogenic and neurogenic potential for possible use in pulp regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev*, 20(5-6):435-40, 2009.
- 24- NOSRAT IV, SMITH CA, MULLALLY P, OLSON L, NOSRAT CS. Dental pulp cells provide neurotrophic support for dopaminergic neurons and differentiate into neurons in vitro: implications for tissue engineering and repair in the nervous system. *Eur J Neurosci*, 19(9):2388-98, 2004.
- 25- SAKAI VT, ZHANG Z, DONG Z, NEIVA KG, MACHADO MA, SHI S, SANTOS CF, NÖR JE. SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. *J Dent Res*, 89(8):791-96, 2010.
- 26- SCHWINDT TT, BARNABÉ GF, MELLO LEAM. Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco. *J Bras Neurocirurg*, 16(1):13-19, 2005.
- 27- SEO BM, MIURA M, GRONTHOS S, BARTOLD PM, BATOULI S, BRAHIM J, YOUNG M, ROBEY PG, WANG CY, SHI S. Investigation of multipotent stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*, 364(9429):149-55, 2004.
- 28- SEO BM, SONOYAMA W, YAMAZAT, COPPE C, KIKUIRI T, AKIYAMA K, LEE JS, SHI S. SHED repair critical-size calvarial defects in mice. *Oral Dis*, 14(5):428-34, 2008.
- 29- SHANTI RM, LI WJ, NESTI LJ, WANG X, TUAN RS. Adult mesenchymal stem cells: biological properties, characteristics, and applications in maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(8):1640-7, 2007.

- 30- SHI S, BARTOLD PM, MIURA M, SEO BM, ROBEY PG, GRONTHOS S. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofac Res*, 8(3):191-99, 2005.
- 31- SHI S, ROBEY PG, GRONTHOS S. Comparison of human dental pulp and bone marrow stromal stem cells by cDNA microarray analysis. *Bone*, 29(6):532-9, 2001.
- 32- SONOYAMA W, LIU Y, FANG D, YAMAZA T, SEO BM, ZHANG C, LIU H, GRONTHOS S, WANG CY, WANG S, SHI S. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One* 1(1):e79, 2006.
- 33- SONOYAMA W, LIU Y, YAMAZA T, TUAN RS, WANG S, SHI S, HUANG GT. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod*, 34(2):166-71, 2008.
- 34- STANISLAWSKI L, CARREAU JP, POUCHELET M, CHEN ZH, GOLDBERG M. In vitro culture of human dental pulp cells: some aspects of cells emerging early from the explant. *Clin Oral Investig*, 1(3):131-40, 1997.

**CORRESPONDÊNCIA**

Carlos Augusto Galvão Barboza  
UFRN – Centro de Biociências – Departamento de Morfologia  
Av. Salgado Filho, 3000 – Campus Universitário  
59072-970 Natal – Rio Grande do Norte – Brasil

**E-mail**

cbarboza@cb.ufrn.br