

Células-tronco de dentes decíduos, fonte promissora de células-tronco: revisão de literatura narrativa

Deciduous teeth stem cells, promising source of stem cells: narrative literature review

Ana Luiza Maria Rodrigues Couto *, Mirna de Souza Freire 

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac, Brasília, DF, Brasil.

*draanaluzacouto@gmail.com

RESUMO

Entre os tipos mais progressistas de pesquisa médico-científica, destaca-se o estudo com células-tronco. A terapia com células-tronco emergiu como um modelo inovador no tratamento para doenças e lesões, apresentando inúmeras vantagens, o qual garante ter alcance futuramente sobre a população. A polpa de dentes decíduos, por se tratar de um tecido rico em células-tronco, é capaz de produzir diferentes tipos celulares e oferecer uma forma fácil e minimamente invasiva de obter células-tronco. Essas células podem ser isoladas, cultivadas e expandidas *in vitro*, diferenciadas *in vitro* e *in vivo* em odontoblastos, condrócitos, adipócitos, células endoteliais e células neurais. Além disso, apresentam baixas reações ou rejeição após transplante, podendo permanecer indiferenciadas e estáveis após a criopreservação a longo prazo. O objetivo deste estudo foi fazer uma revisão de literatura das células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos (SHED) e suas possíveis aplicações nas práticas clínicas. Realizou-se um levantamento bibliográfico considerando textos completos publicados entre 2000 e 2021 no banco de dados PUBMED. Nesta revisão, foi abordado o conhecimento atual sobre células-tronco obtidas de dentes decíduos esfoliados humanos, as abordagens de engenharia de tecidos que usam SHED e possíveis aplicações nas práticas clínicas. Ao se comparar SHED com células-tronco provenientes de outras fontes, tais como: células-tronco de dentes permanentes (DPSC), células-tronco da medula óssea e células-tronco do cordão umbilical, conclui-se que SHED possui uma maior taxa de proliferação e multiplicação, sem implicações éticas ou legais, representando uma nova abordagem em terapia regenerativa, sendo uma alternativa promissora de tratamento.

Palavras-chave: Células-tronco. Célula-tronco mesenquimal. Dente decíduo. Polpa dentária.

ABSTRACT

Among the most progressive types of medical-scientific research, the study with stem cells stands out. Stem cell therapy has emerged as an innovative model in the treatment of diseases and injuries, presenting numerous advantages, which guarantee it will reach the population in the future. The pulp of deciduous teeth, because it is a tissue rich in stem cells, is capable of producing different cell types and offers an easy and minimally invasive way to obtain stem cells. These cells can be isolated, cultured, and expanded *in vitro*, differentiated *in vitro* and *in vivo* into odontoblasts, chondrocytes, adipocytes, endothelial cells, and neural cells. In addition, they have low reactions or rejection after transplantation and may remain undifferentiated and stable after long-term cryopreservation. This study aimed to review the literature on stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) and their possible applications in clinical practice. A bibliographic survey was carried out considering full texts published between 2000 and 2021 in the PUBMED database. In this review, current knowledge about stem cells obtained from human exfoliated deciduous teeth, tissue engineering approaches that use SHED, and possible applications in clinical practice were addressed. When comparing SHED with stem cells from other sources, such as stem cells from permanent teeth (DPSC), bone marrow stem cells, and stem cells from the umbilical cord, it is concluded that SHED has a higher rate of proliferation and multiplication, without ethical or legal implications, representing a new approach in regenerative therapy, being a promising alternative treatment.

Keywords: Deciduous tooth. Dental pulp. Mesenchymal stem cells. Stem cells.

INTRODUÇÃO

A evolução da ciência em busca de melhorar a qualidade dos tratamentos odontológicos está acontecendo de forma rápida. As terapias com células-tronco consistem em uma alternativa de tratamento baseado na medicina regenerativa, na qual cada perda pode ser reparada. Essa evolução fez com que os profissionais da Odontologia despertassem o interesse em trazer a terapia baseada em células-tronco para os tratamentos odontológicos (Anoop & Datta, 2021).

As células-tronco são células clonogênicas, não especializadas, encontradas em todos os organismos multicelulares capazes de autorrenovação, se diferenciando em inúmeros tipos de células especializadas (Saez, Sasaki, Costa Neves & Silva, 2016; Popuri, 2018). Além de serem importantes no campo da medicina, como para a ampliação de terapias baseadas em células-tronco, podem ser também, empregadas na odontologia, com o intuito de reparar dente danificado ou defeitos mandibulares, por exemplo (Xiaoxia, Shi, Yuming, 2017; Popuri, 2018).

A cavidade bucal se tornou uma importante fonte de células-tronco mesenquimais (CTM) devido ao fácil acesso e remoção dessas células (Saez et al., 2016). A polpa dentária apresenta diversos aglomerados de células-tronco, que é responsável pela formação de dentina reparadora e renovação do tecido pulpar. Além disso, possuem capacidade de se diferenciar em linhagens multicelulares, como adipócitos, condrócitos, osteoblastos, odontoblastos e células neurais (Xiaoxia et al., 2017). Entre as diferentes populações de células-tronco disponíveis na polpa dentária podemos citar as células-tronco de dentes permanentes (DPSC) e células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos (SHED), sendo o SHED o candidato a exercer um papel de liderança na engenharia de tecidos e na medicina regenerativa (Rosa, Dubey, Islam, Min & Nör, 2016; Saez et al., 2016).

As SHEDs são encontradas nos dentes decíduos, são células-tronco imaturas e não especializadas, com capacidade de se diferenciar em vários tipos de células especializadas (V. Arora, Arora & Munshi, 2009). Apresentam-se na 6.^a semana da fase embrionária do desenvolvimento humano, expressam marcadores de superfície de células-tronco mesenquimais, além de apresentar capacidade de alta proliferação e autorrenovação (Arora et al., 2009; Xiaoxia et al., 2017).

Diante do exposto, o objetivo desta revisão foi descrever o conhecimento atual sobre a SHED, o seu uso para a engenharia de tecidos e terapias de medicina regenerativa baseada em células e suas aplicabilidades no âmbito odontológico, compreendendo suas vantagens em relação à outras populações de células-tronco no que se refere ao seu potencial proliferativo, obtenção minimamente invasiva e preocupações éticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura considerando artigos científicos com texto completo publicados entre 2000 e 2021 no banco de dados PUBMED, com base na palavra-chave e/ou abreviações: células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos (SHED), células-tronco mesenquimal, dentes decíduos e polpa dentária.

Foram selecionados 38 artigos para análise e revisão. Foram incluídos 33 artigos publicados no idioma Inglês que abordassem sobre células-tronco de dentes decíduos, suas possíveis aplicações clínicas e vantagens em relação às células-tronco coletadas de outra fonte. Foram excluídos artigos que não fizessem referência às células-tronco de dentes decíduos e os que foram publicados anteriormente ao ano de 2000.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Células-tronco

Células-tronco são células indiferenciadas, não especializadas, capazes de autorrenovação contínua e diferenciação, tendo potencial de dar origem a diferentes tipos de células especializadas

(Telles et al., 2011; Aydin & Şahin, 2019). Sua principal função é reparar tecidos lesionados, sendo pesquisadas como uma nova opção terapêutica para o tratamento de diversas doenças, incluindo, doenças neurodegenerativas, doenças autoimunes, doença hepática, diabetes, doenças cardiovasculares e distúrbios musculoesqueléticos (Arora et al., 2009; Telles et al., 2011). A utilização de células-tronco próprias exclui o potencial de adquirir doenças das células doadoras, além de apresentar pequeno risco para o desenvolvimento de respostas imunológicas após o transplante (Saez et al., 2016). Essas células podem ser isoladas a partir de diversos tecidos, como medula óssea, folículos capilares, cérebro, cordão umbilical e polpa dentária (Miura et al., 2003; Daltoé, Mendonça, Mantesso & Deboni, 2014).

Na cavidade bucal foi identificada uma variedade de células-tronco mesenquimais (CTM) que auxiliam no reparo e homeostase de diversos tecidos do corpo (Saez et al., 2016; Sharpe, 2016). As CTMs orais podem ser classificadas em células-tronco dentais, incluindo células-tronco da polpa dentária (DPSC) (Gronthos, Mankani, Brahim, Robey & Shi, 2000); células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos (SHED) (Miura et al., 2003); células-tronco da papila apical (SCAP) (Sonoyama et al., 2006); bem como células-tronco não dentais, incluindo células-tronco do ligamento periodontal (PDLSCs) (Seo et al., 2004); células-tronco do folículo dentário (PC) (Morsczeck et al., 2005); células-tronco mesenquimais gengivais (GMSCs) (Zhang et al., 2009); células-tronco do periosteio oral (Cicconetti et al., 2007), e, recentemente, CTM de cistos periapicais humanos (Marrelli, Paduano & Tatullo, 2013). As SHEDs são as células que apresentam melhores resultados na capacidade multipotencial e proliferativa (Saez et al., 2016).

A polpa dentária é um tecido conjuntivo altamente vascularizado, responsável pela homeostase do órgão dental, capaz de fornecer células com características de células-tronco mesenquimais (Gronthos et al., 2000; Telles et al., 2011; Rosa et al., 2016). É possível identificar diferentes amostras de células-tronco na polpa dentária, como células-tronco da polpa dental (DPSC) em dentes permanentes e células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos (SHED) (Gronthos et al., 2000). As SHED são isoladas de dentes decíduos, que são descartados naturalmente, de forma fácil e segura, assim a coleta evita qualquer tipo de considerações éticas sobre o uso dessas células (Gronthos et al., 2000).

A substituição da dentição decídua para permanente é um fenômeno fisiológico, no qual o desenvolvimento e a erupção dos dentes permanentes são sincronizados com a reabsorção das raízes dos seus antecessores (Telles et al., 2011; Baniebrahimi, Khanmohammadi & Mir, 2019). Assim, os dentes decíduos além de fornecerem orientação para a erupção dos dentes permanentes, induzem a formação óssea durante a erupção dos permanentes (Wang et al., 2010). Entretanto, os dentes decíduos diferem dos dentes permanentes em relação à sua estrutura tecidual, função e desenvolvimento (Huang, Gronthos & Shi, 2009). Da mesma forma, as SHED são diferentes das DPSCs no que se refere à sua maior taxa de proliferação, aumento da duplicação da população de células, formação de aglomerados de células em forma de esfera e capacidade osteoindutora *in vivo* (Wang et al., 2010; Kerkis & Caplan, 2012; Xiaoxia et al., 2017).

De acordo com Rosa et al. (2016), as SHED foram isolados pela primeira vez a partir de incisivos decíduos humanos esfoliados, os quais apresentaram expressão positiva para marcadores de células-tronco embrionárias, marcadores de células-tronco mesenquimais, antígenos embrionários de estágio específico, antígenos de reconhecimento de tumor, e negativos para a expressão de marcadores hematopoiéticos (Rosa et al., 2016). Além disso, as SHED são capazes de diferenciar-se em adipócitos (Arora et al., 2009); células neurais (Arora et al., 2009); células endoteliais (Gronthos et al., 2000); polpa dentária (Arora et al., 2009); assim como, em osteoblastos e odontoblastos (Saez et al., 2016); após estimulação apropriada, transformando essas células interessantes para o reparo do tecido ósseo (Kerkis & Caplan, 2012).

As SHED são classificadas como células-tronco adultas, e oferecem vantagens atraentes como: proporciona um doador compatível seguro (transplante autólogo) para toda a vida, sem risco de rejeição e menor risco de doenças transmissíveis; a fonte é facilmente disponível e não invasiva; menor custo de armazenamento quando comparado com armazenamento de sangue do cordão

umbilical; podem ser usados por familiares como pais e avós; caso os pais não tenham escolhido por armazenar células-tronco do cordão umbilical, SHED será tido como segunda chance (Arora et al., 2009; Kerkis & Caplan, 2012; Yu, Volponi, Babb, An & Sharpe, 2015).

Potencial Osteogênico

A SHED pode sofrer diferenciação osteogênica e formar osso *in vivo*, transformando essas células em um modelo atraente para a regeneração do tecido ósseo. Isso foi evidenciado por um estudo em que a SHED misturada com *scaffolds* de β -fosfato tricálcico promoveu a regeneração óssea em defeitos mandibulares em suínos (Gronthos et al., 2000). Do mesmo modo, SHED combinado com plasma rico em plaquetas (PRP) foi capaz de desenvolver a formação de tecido ósseo maduro vascularizado em defeitos na mandíbula de cães (Kerkis & Caplan, 2012). Além disso, Seo et al. (2008) explica que SHED pode ser um modelo promissor para a reconstrução de grandes defeitos cranianos/esqueléticos humanos na cirurgia craniofacial, através de um estudo utilizando essas células para reparar defeitos na calota craniana de tamanho crítico em ratos (Seo et al., 2008).

Outro estudo objetivando avaliar a capacidade de SHED reconstruir defeitos ósseos cranianos constataram a formação óssea um mês após a cirurgia, os resultados sugeriram que a SHED é um artifício celular complementar para reparar grandes defeitos cranianos em ratos (Mendonça Costa et al., 2008). Zheng et al. (2009) utilizaram SHED para regenerar defeitos ósseos orofaciais em porcos. Os resultados indicaram que SHED são uma fonte de células-tronco autólogas que são capazes de regenerar osso para reparar defeitos mandibulares (Zheng et al., 2009).

No ano seguinte, Yamada et al. (2010) ressalta que SHED combinado com plasma rico em plaquetas (PRP) tem a capacidade de formar tecido ósseo e essa ação de formação de osso pode ser utilizável para implantes dentários revestidos com hidroxiapatita osseointegrada com adequados graus de contato osso-implante (Yamada et al., 2010). Por meio desses estudos, é possível afirmar que SHED consiste em um modelo propício para a reconstrução de grandes defeitos cranianos humanos em cirurgia craniofacial (Costa et al., 2008).

Potencial Neurogênico

Para elucidar o potencial neurogênico, foi realizada injeção de SHED no cérebro de camundongos imunocomprometidos (Miura et al., 2003). O exame histopatológico mostrou que o SHED sobreviveu por mais de 10 dias no cérebro dos camundongos, e expressou marcadores neurais (Miura et al., 2003). Estes resultados relacionados ao potencial de diferenciação neuronal da SHED aumentam o interesse em utilizar essas células como uma opção para o tratamento de lesões e doenças neurológicas (Gronthos et al., 2000).

Diferenciação em células secretoras de hormônios

Além disso, o potencial de diferenciação da SHED em células hormonais foi estudado. Os estudos fornecem evidências de que a SHED é capaz de diferenciar-se em células hepáticas, ou seja, sob estímulo apropriado, a SHED expressa marcadores hepáticos (Yu et al., 2015). O transplante de SHED no fígado de ratos com fibrose induzida por tetracloreto de carbono revelou que as células podem participar da recuperação hepática (Yu et al., 2015). Do mesmo modo, o SHED é capaz de diferenciar-se *in vitro* em agregados celulares do tipo ilhota, e pode reverter os sintomas da doença do diabetes e proporcionar a recuperação dos níveis normais de glicose no sangue em ratos (Gronthos et al., 2000; Kerkis & Caplan, 2012).

Apresentadas as amplas aplicações terapêuticas e a tecnologia atualmente disponível para a criopreservação das SHEDs, é possível afirmar que a terapia com células-tronco surgiu como um tipo revolucionário de tratamento para doenças e lesões, com grandes benefícios, o qual promete ter imenso alcance futuramente sobre a população (Arora et al., 2009; Popuri, 2018). Os resultados

obtidos nas pesquisas com SHED exemplificaram sua utilidade clínica na Odontologia Regenerativa, com terapias oferecendo regeneração de tecidos orais danificados substituindo as abordagens convencionais (Bakopoulou & About, 2016). Sabe-se, portanto, que são necessários mais ensaios *in vitro* e *in vivo*, e estudos clínicos para comprovar a sua efetividade na terapia regenerativa (Arora et al., 2009; Saez et al., 2016). No entanto, cirurgiões-dentistas devem ter conhecimento da utilização de células-tronco para realização de procedimentos terapêuticos, e dessa forma, explicar para seus pacientes e responsáveis sobre essa possibilidade, ressaltando a facilidade e conveniência de coleta da SHED (Popuri, 2018).

Regeneração da polpa dentária e dentina

A engenharia de tecidos é uma ciência multidisciplinar que desenvolve novos tecidos e órgãos e pode ser um novo método para reparar dentes (Telles et al., 2011). A engenharia de tecidos da polpa dentária tem o objetivo de substituir a polpa inflamada ou necrosada por um tecido saudável e funcional, com capacidade de formação de nova dentina (Telles et al., 2011). A engenharia da polpa dentária é considerada o primeiro passo para a regeneração da dentina em dentes com necrose, e uma possibilidade além do tratamento endodôntico convencional, oferecendo a vantagem de restabelecer a vitalidade pulpar.

Vários estudos têm demonstrado que SHED tem potencial de regenerar o complexo dentina-polpa. Gronthos et al. (2000) e Miura et al. (2003) misturaram DPSC (Dental Pulp StemCell) e SHED, respectivamente, com hidroxiapatita / fosfato tricálcico e transplantaram em camundongos imunocomprometidos. Os resultados mostraram uma estrutura semelhante a dentina revestida com células semelhantes a odontoblastos.

O ensaio *in vitro* constatou diversos tipos de tecidos relacionados ao complexo dentina-polpa, tecido neural, endotélio, osso e músculo liso. Além disso, transplantes de DPSC ou SHED com hidroxiapatita/fosfato tricálcico foram avaliados, e foi possível observar tecidos com diferentes camadas de odontoblastos e uma estrutura de matriz dentinária mineralizada foram formados (Shi et al., 2005). De acordo com os autores, foi concluído que é possível regenerar estruturas dentais com a presença de diferentes populações de células-tronco dentais associada a arcabouços.

Dois estudos relacionaram SHED à engenharia de tecido da polpa dentária. Em um estudo foi analisado as características morfológicas dos tecidos produzidos quando arcabouços biodegradáveis semeados com SHEDs em fatias de dentes foram transplantados em camundongos imunossuprimidos. Foi observado que os tecidos resultantes expressam arquitetura e celularidade análogos ao tecido pulpar (Kaneko et al., 2018). Além disso, constatou-se que SHED se diferenciou em células similares a odontoblastos *in vivo*. Assim, o estudo sugere que dentes decíduos esfoliados são uma fonte usual de células-tronco para engenharia de tecido da polpa dental, poupando a necessidade de tratamento endodôntico (Cordeiro et al., 2008; Arora et al., 2009).

À vista disso, é essencial a identificação de células-tronco apropriadas, o desenvolvimento de arcabouços e a utilização de diversos fatores de crescimento (Telles et al., 2011). Rosa, Zhang, Grande e Nör (2013) mostraram que SHED foi capaz de sobreviver e se diferenciar quando transplantado em canais radiculares humanos de comprimento total com arcabouços. Foi formado odontoblastos funcionais capazes de promover a regeneração da dentina tubular (Rosa et al., 2013). As SHEDs, portanto, podem reparar estruturas dentais danificadas, induzir a regeneração óssea e, possivelmente, para tratar lesões do tecido neuronal ou doenças degenerativas (Miura et al., 2003).

Obtenção da SHED e sua aplicação clínica

As células-tronco mesenquimais podem ser obtidas por meio da dentição decídua, também conhecidos como dentes de leite e possuem capacidade de se diferenciar em linhagens multicelulares, como adipócitos, condrócitos, osteoblastos, odontoblastos e células neurais (Miura et al., 2003; Xiaoxia et al., 2017). Dentre as diversas fontes de células-tronco mesenquimais orais, as células-

tronco da polpa de dentes decíduos (SHED) são as células que apresentam melhores resultados na capacidade proliferativas e multipotencial, por isso a importância de estudos mais avançados nesta área (Saez et al., 2016).

Miura et al. (2003) mostraram que o dente decíduo naturalmente esfoliado abriga uma população de células clonogênicas completamente distintas das células-tronco previamente identificadas, capazes de diferenciar-se em diversos tipos de celulares, e proporcionar células suficientes para prática clínica (Miura et al., 2003).

A aplicação na prática clínica da SHED é dada sobretudo ao seu isolamento, que é feito de forma fácil e segura, e pode substituir as células-tronco obtidas de outras fontes de tecido (Gronthos et al., 2000; Baniebrahimi et al., 2019). À vista disso, essas células são interessantes para o banco de células-tronco, os quais coletam, processam, preservam células-tronco (Baniebrahimi et al., 2019).

Potencial Angiogênico

Outro estudo investigou a possibilidade de SHED se diferenciar em células endoteliais angiogênicas e odontoblastos capazes de gerar dentina tubular. SHED semeadas em fatias de elementos dentários (arcabouço celular) foram implantadas em camundongos imunocomprometidos. Foi concluído que SHED se diferencia em odontoblastos, que tem a capacidade de originarem dentina tubular e de células endoteliais, proporcionando o processo de angiogênese (Sakai et al., 2010).

Além disso, Bergamo, Zhang, Oliveira e Nör (2021) mostraram por meio da análise de citometria de fluxo que SHED apresenta altos níveis de VEGFR-1 (Receptor 1 do Fator de Crescimento Vascular Endotelial) quando comparado com DPSCs, ou seja, SHED consegue induzir uma maior vascularização (Bergamo et al., 2021). Ambos os estudos mostram que SHED tem um potencial importante na engenharia de tecidos e regeneração da polpa dentária, contudo é necessário explorar ainda mais a capacidade do SHED de mediar a regeneração dentino-pulpar no ambiente oral.

Já é de conhecimento que a SHED é extremamente importante no processo de regeneração dentro da Odontologia com inúmeras aplicabilidades clínicas. Ainda há muito estudo a ser realizado, mas os estudos existentes mostraram de forma clara que os dentes decíduos são uma fonte vantajosa de células-tronco.

CONCLUSÃO

As células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos possuem capacidade de se diferenciar em diversos tecidos do corpo humano, por serem células jovens e imaturas. São obtidas de forma natural e com preocupações éticas limitadas, apresentando-se como uma oportunidade de a Odontologia contribuir para o desenvolvimento da engenharia de tecidos e tornando-se uma alternativa viável frente outras fontes. Além disso, possuem uma maior taxa de proliferação em comparação à DPSC. Quando comparada com as células-tronco do cordão umbilical possui alto grau de analogia e maior taxa de multiplicação em relação às células-tronco da medula óssea. No entanto, para que as terapias baseadas nas SHED se tornem uma realidade clínica e proporcione qualidade de vida, são necessários mais estudos para obter informações sobre as características dessas células-tronco e examinar seu potencial de desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

Anoop, M., & Datta, I. (2021). Stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth (SHED) in neuronal disorders: a review. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 16(5), pp. 535–550. doi: 10.2174/1574888X16666201221151512

- Arora, V., Arora, P., & Munshi, A. (2009). Banking stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED): saving for the future. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 33(4), pp. 289–294. doi: 10.17796/jcpd.33.4.y887672r0j703654
- Aydin, S., & Şahin, F. (2019). Stem cells derived from dental tissues. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1144, pp. 123–132. doi: 10.1007/5584_2018_333
- Bakopoulou, A., & About, I. (2016). Stem cells of dental origin: Current research trends and key milestones towards clinical application. *Stem Cells International*. doi: 10.1155/2016/4209891
- Baniebrahimi, G., Khanmohammadi, R., & Mir, F. (2019). Teeth-derived stem cells: A source for cell therapy. *Journal of Cellular Physiology*, 234(3), pp. 2426–2435. doi: 10.1002/jcp.27270
- Bergamo, M. T., Zhang, Z., Oliveira, T. M., & Nör, J. E. (2021). Vegfr1 primes a unique cohort of dental pulp stem cells for vasculogenic differentiation. *European Cells and Materials*, 41, pp. 332–344. doi: 10.22203/eCM.v041a21
- Cicconetti, A., Sacchetti, B., Bartoli, A., Michienzi, S., Corsi, A., Funari, A.,... Riminucci, M. (2007). Human maxillary tuberosity and jaw periosteum as sources of osteoprogenitor cells for tissue engineering. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 104(5), 618.e1-618.e12. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.02.022
- Cordeiro, M. M., Dong, Z., Kaneko, T., Zhang, Z., Miyazawa, M., Shi, S., ... Nör, J. E. (2008). Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. *Journal of Endodontics*, 34(8), pp. 962–969. doi: 10.1016/j.joen.2008.04.009
- Daltoé, F. P., Mendonça, P. P., Mantesso, A., & Deboni, M. C. Z. (2014). Can SHED or DPSCs be used to repair/regenerate non-dental tissues? A systematic review of *in vivo* studies. *Brazilian Oral Research*, 28(1), pp. 1–7. doi: 10.1590/1807-3107bor-2014.vol28.0037
- Gronthos, S., Mankani, M., Brahimi, J., Robey, P. G., & Shi, S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(25), 13625–13630. doi: 10.1073/pnas.240309797
- Huang, G. T. J., Gronthos, S., & Shi, S. (2009). Critical reviews in oral biology & medicine: Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: Their biology and role in Regenerative Medicine. *Journal of Dental Research*, 88(9), 792–806. doi: 10.1177/0022034509340867
- Kaneko, T., Gu, B., Sone, P. P., Zaw, S. Y. M., Murano, H., Zaw, Z. C. T., & Okiji, T. (2018). Dental pulp tissue engineering using mesenchymal stem cells: A review with a protocol. *Stem Cell Reviews and Reports*, 14(5), 668–676. doi: 10.1007/s12015-018-9826-9
- Kerkis, I., & Caplan, A. I. (2012). Stem cells in dental pulp of deciduous teeth. *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, 18(2), 129–138. doi: 10.1089/ten.teb.2011.0327
- Marrelli, M., Paduano, F., & Tatullo, M. (2013). Cells isolated from human periapical cysts express mesenchymal stem cell-like properties. *International Journal of Biological Sciences*, 9(10), 1070–1078. doi: 10.7150/ijbs.6662
- Miura, M., Gronthos, S., Zhao, M., Lu, B., Fisher, L. W., Robey, P. G., & Shi, S. (2003). SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(10), 5807–5812. doi: 10.1073/pnas.0937635100

- Mendonça Costa, A., Bueno, D. F., Martins, M. T., Kerkis, I., Kerkis, A., Fanganiello, R. D., ... Passos-Bueno, M. R. (2008). Reconstruction of large cranial defects in nonimmunosuppressed experimental design with human dental pulp stem cells. *Journal of Craniofacial Surgery*, *19*(1), 204–210. doi: 10.1097/scs.0b013e31815c8a54
- Morsezeck, C., Götz, W., Schierholz, J., Zeilhofer, F., Kühn, U., Möhl, C., ... Hoffmann, K. H. (2005). Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biology*, *24*(2), 155–165. doi: 10.1016/j.matbio.2004.12.004
- Popuri, S. K. (2018). Concerns of a pediatric dentist in dental stem cells: An overview. *The Open Dentistry Journal*, *12*(1), 596–604. doi: 10.2174/1745017901814010596
- Rosa, V., Zhang, Z., Grande, R. H. M., & Nör, J. E. (2013). Dental pulp tissue engineering in full-length human root canals. *Journal of Dental Research*, *92*(11), 970–975. doi: 10.1177/0022034513505772
- Rosa, V., Dubey, N., Islam, I., Min, K. S., & Nör, J. E. (2016). Pluripotency of stem cells from human exfoliated deciduous teeth for tissue engineering. *Stem Cells International*, *2016*. doi: 10.1155/2016/5957806
- Saez, D. M., Sasaki, R. T., Costa Neves, A., & Silva, M. C. P. (2016). Stem cells from human exfoliated deciduous teeth: A growing literature. *Cells Tissues Organs*, *202*(5–6), 269–280. doi: 10.1159/000447055
- Sakai, V. T., Zhang, Z., Dong, Z., Neiva, K. G., Machado, M. A. A. M., Shi, S., ... Nör, J. E. (2010). SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. *Journal of Dental Research*, *89*(8), 791–796. doi: 10.1177/0022034510368647
- Seo, B. M., Sonoyama, W., Yamaza, T., Coppe, C., Kikuri, T., Akiyama, K., ... Shi, S. (2008). SHED repair critical-size calvarial defects in mice. *Oral Diseases*, *14*(5), 428–434. doi: 10.1111/j.1601-0825.2007.01396.x
- Seo, B. M., Miura, M., Gronthos, S., Bartold, P. M., Batouli, S., Brahimi, J., ... Shi, S. (2004). Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*, *364*(9429), 149–155. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16627-0
- Sharpe, P. T. (2016). Dental mesenchymal stem cells. *Development (Cambridge)*, *143*(13), 2273–2280. doi: 10.1242/dev.134189
- Shi, S., Miura, M., Seo, B. M., Robey, P. G., Bartold, P. M., & Gronthos, S. (2005). The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthodontics and Craniofacial Research*, *8*(3), 191–199. doi: 10.1111/j.1601-6343.2005.00331.x
- Sonoyama, W., Liu, Y., Fang, D., Yamaza, T., Seo, B. M., Zhang, C., ... Wang, S. (2006). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in Swine. *PLoS ONE*, *1*(1), 1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0000079
- Telles, P. D., Machado, M. A. de A. M., Sakai, V. T., & Nör, J. E. (2011). Pulp tissue from primary teeth: New source of stem cells. *Journal of Applied Oral Science*, *19*(3), 189–194. doi: 10.1590/S1678-77572011000300002

- Wang, J., Wei, X., Ling, J., Huang, Y., Huo, Y., & Zhou, Y. (2010). The presence of a side population and its marker ABCG2 in human deciduous dental pulp cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *400*(3), 334–339. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.058
- Xiaoxia, L., Jiaozi, F., Shi, Y., Yuming, Z., & Lihong, G. (2017). Hua xi kou qiang yi xue za zhi = Huaxi kouqiang yixue zazhi. *West China Journal of Stomatology*, *35*(5), pp. 533–537. doi: 10.7518/hxkq.2017.05.017
- Yamada, Y., Nakamura, S., Ito, K., Sugito, T., Yoshimi, R., Nagasaka, T., & Ueda, M. (2010). A feasibility of useful cell-based therapy by bone regeneration with deciduous tooth stem cells , dental pulp stem cells , or bone-marrow-derived. *Materials Engineering*, *16*(6). doi: 10.1089/ten.TEA.2009.0732
- Yu, T., Volponi, A. A., Babb, R., An, Z., & Sharpe, P. T. (2015). Stem cells in tooth development, growth, repair, and regeneration. *Current Topics in Developmental Biology*, *115*, pp. 187-212. doi: 10.1016/bs.ctdb.2015.07.010
- Zhang, Q., Shi, S., Liu, Y., Uyanne, J., Shi, Y., Shi, S., & Le, A. D. (2009). Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *The Journal of Immunology*, *183*(12), 7787–7798. doi: 10.4049/jimmunol.0902318
- Zheng, Y., Liu, Y., Zhang, C. M., Zhang, H. Y., Li, W. H., Shi, S., ... Wang, S. L. (2009). Stem cells from deciduous tooth repair mandibular defect in swine. *Journal of Dental Research*, *88*(3), 249–254. doi: 10.1177/0022034509333804