

CÉLULAS-TRONCO DENTÁRIAS: CARACTERÍSTICAS E APLICABILIDADES NA BIOENGENHARIA TECIDUAL

Caroline Amaro da Silva¹, Luciano Aparecido de Almeida-Junior², Francisco Wanderley Garcia Paula-Silva³

¹Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP)/Universidade de São Paulo (USP),
(caroline.amaro.silva@usp.br)

²Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP)/Universidade de São Paulo (USP),
(luciano_odontologia@usp.br)

³Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP)/Universidade de São Paulo (USP),
(franciscogarcia@usp.br)

Resumo

Introdução: Atualmente, com o avanço da biologia celular, há uma maior variedade de técnicas utilizadas para regeneração/reparo tecidual, destacando-se o uso das células-tronco. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura sobre as características e aplicações clínicas das células-tronco de origem dentária. **Método:** As bases de dados utilizadas foram Medline (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Periódicos CAPES, tendo como critérios de inclusão artigos que utilizaram células-tronco dentária em estudos *in vitro* ou *in vivo*, indexados no período de 2009 a 2021, nos idiomas português e inglês. **Resultados:** Os avanços dos estudos utilizando células-tronco mesenquimais evidenciaram que estas possuem grande capacidade de proliferação, autorrenovação e potencial para se diferenciar em diversas linhagens celulares como osteoblastos, odontoblastos, adipócitos, neurônios e células endoteliais, tornando-se uma alternativa promissora para ampliar as possibilidades terapêuticas frente a órgãos ou tecidos lesados por doenças, traumas ou deformidades congênitas. A Odontologia possui um importante papel na evolução da bioengenharia e inúmeras pesquisas têm isolado essas células em regiões da boca, como as células-tronco de dentes decíduos esfoliados humanos (SHED), células-tronco de dentes permanentes (DPSC), células-tronco do ligamento periodontal (DPLSC), células-tronco da papila apical dentária (SCAP) e células-tronco do folículo dental (DFPC). Em 2000, Gronthos e colaboradores foram os pioneiros a caracterizar as células-tronco pulpares, comprovando sua similaridade às células-tronco mesenquimais da medula óssea. Além de sua alta taxa proliferativa e possibilidades para a regeneração ou reparo do complexo dentinopulpar em dentes comprometidos, tais células são uma fonte atraente para o tratamento de doenças como o Parkinson, o Alzheimer, a diabetes e o câncer. **Conclusão:** As células-tronco possuem propriedades ótimas de multidiferenciação, devido à facilidade de acesso e obtenção. Acredita-se que, em um futuro não muito distante, o uso dessas células se torne usual. No entanto, até o presente momento, mais estudos ainda são necessários para confirmar sua viabilidade.

Palavras-chave: Células-tronco; Engenharia tecidual; Odontologia.

Área Temática: Inovações e Tecnologias na Biologia Celular.

Modalidade: Trabalho completo.

1 INTRODUÇÃO

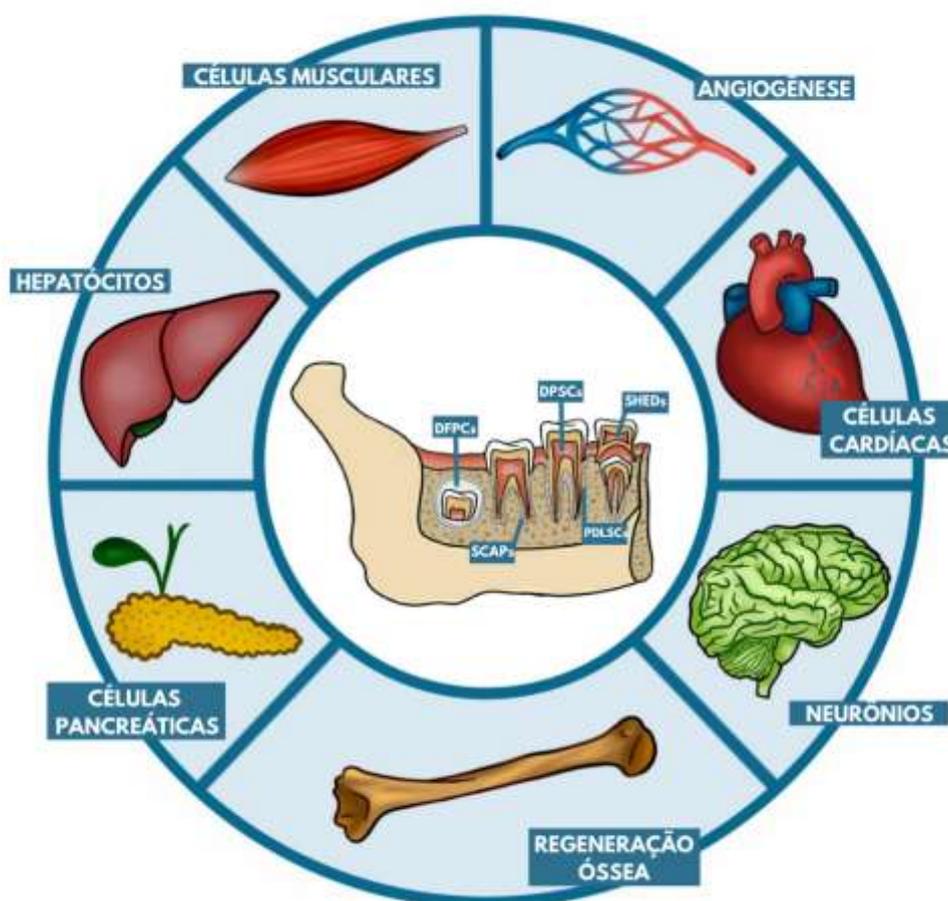
Avanços na biologia molecular e celular vêm contribuindo de forma expressiva para o desenvolvimento da engenharia tecidual (Silva et al., 2019). Nesse cenário, a busca por uma fonte que permita a reparação e/ou regeneração de órgãos e tecidos lesados é crescente (Machado et al., 2015). Como alternativa promissora, as células-tronco estão sendo cada vez mais estudadas e estas se destacam pela sua alta capacidade proliferativa, assim como, potencial de diferenciação em diversos tipos celulares (Pereira et al., 2018).

O termo células-tronco foi proposto, pela primeira vez em 1908, pelo histologista russo, Alexandre Maximov que postulou a existência de células-tronco de origem hematopoiética (Pereira et al., 2018). Atualmente, são definidas como células precursoras indiferenciadas com capacidade de autorrenovação ilimitadas e de produzir pelo menos um tipo celular altamente especializado (Silva et al., 2019). Existem duas categorias de células-tronco: as embrionárias pluripotentes, as quais são encontradas na massa celular do blastocisto e a linhagem de células uni ou multipotentes, que são encontradas em tecidos especializados e diferenciados, como hematopoiético, neural, pele, retina, fígado, medula óssea e dentes (Araújo et al., 2020).

Embora as células-tronco embrionárias possam se diferenciar em todos os tecidos, os métodos para sua obtenção esbarram em dilemas éticos, legais, religiosos, morais e políticos, sendo assim, a utilização de células-tronco mesenquimais é favorável para pesquisas e tratamentos devido a sua promissora característica de reparo e homeostase tecidual (Nascimento; Galvão, 2019). No que tange a Odontologia, inúmeros estudos têm isolado células-tronco mesenquimais da polpa dos dentes decíduos, dentes permanentes, no periodonto e na gengiva (Paula-Silva et al., 2009; Okajcekova et al., 2020). Essas células são altamente proliferativas, apresentam propriedades de multidiferenciação, além de facilidade de obtenção e boa interatividade com biomateriais (Taumaturgo; Vasques; Figueiredo, 2016), sugerindo fortemente suas possíveis aplicações na Odontologia e Medicina regenerativas (Silva et al., 2019).

As células-tronco dentárias representam um grande avanço para a Odontologia, porém a cada nova descoberta, mais questionamentos e desafios aparecem para confirmar sua viabilidade (Pereira et al., 2018). Estudos recentes demonstram que as células indiferenciadas nos tecidos dentários (Figura 1) são uma alternativa promissora devido às terapias biológicas baseadas na regeneração/reparo de órgãos e tecidos lesados por doenças, traumas e deformidades congênitas (Machado et al., 2015; Park; Cha; Park, 2016; Nascimento; Galvão, 2019).

Figura 1. Fontes de células-tronco dentárias.



Desenho esquemático que ilustra as principais fontes de células-tronco dentárias, assim como algumas das principais aplicabilidades clínicas futuras visionadas.

Fonte: Autores, 2021.

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as características e aplicações clínicas das células-tronco de origem dentária.

2 MÉTODO

Realizou-se uma revisão de estudos disponíveis na literatura, publicados no período de 2009 a 2021, por meio de busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed, SCIELO e Periódicos CAPES. Para a pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores: Células-tronco (Stem cells), Engenharia tecidual (Tissue engineering) e Odontologia (Dentistry). Os cruzamentos entre os descritores foram realizados entre “células-tronco” (stem cells) e um dos outros dois descritores, utilizando o operador booleano “AND”.

Como critérios de inclusão, foram adotados artigos nos idiomas inglês e português, artigos que utilizaram células-tronco de origem dentária em estudos *in vitro* ou *in vivo*, revisão de literatura, trabalho de conclusão de curso, dissertação de mestrado e tese de doutorado. Foram observados 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 utilizaram células-tronco de origem dentária nos experimentos. Dessa forma, após criteriosa filtragem, foram selecionadas 27 referências nesta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As células-tronco dentárias constituem uma atraente fonte para a bioengenharia tecidual devido a sua acessibilidade e por serem obtidas de forma minimamente invasiva, podendo ser útil em vários cenários clínicos, pois, são menos propensas a desenvolver tumores quando transplantadas (Pereira et al., 2018).

Estas células representam uma alternativa terapêutica para muitas doenças, como diabetes, anomalias congênitas, injúrias do tecido nervoso, Parkinson, Alzheimer e outras alterações degenerativas, exposições pulpares, defeitos periodontais e a perda do órgão dentário (Nascimento; Galvão, 2019).

Células-tronco da polpa dentária

A polpa dentária apresenta funções importantes para a manutenção de um dente, sendo elas: inervação, formação de dentina, resposta imunológica, suprimentos de nutrientes e oxigênio (Okajcekova et al., 2020). É constituída por um tecido conjuntivo frouxo e dividida em quatro camadas, sendo a terceira composta por células progenitoras com plasticidade e pluripotência (Weiss et al., 2020).

As células-tronco da polpa dentária foram descritas pela primeira vez por Gronthos e colaboradores, em 2000, que isolaram as células da polpa de terceiro molar humano e compararam com as células-tronco da medula óssea (Okajcekova et al., 2020; Pereira et al., 2018). Essas células apresentaram heterogeneidade, multipotencialidade, capacidade de proliferação e de formação de colônias *in vitro* (Pereira et al., 2018). Em seguida, também foi descoberta uma rica fonte de células-tronco mesenquimais na polpa de dente decíduo humano (Pereira et al., 2018; Silva et al., 2019). Estas, por sua vez, também apresentaram capacidade

de proliferação e de diferenciação, além de poderem reparar estruturas dentárias danificadas, induzir regeneração óssea e, possivelmente, tratar tecidos neurais lesados. (Silva et al., 2019; Gancheva et al., 2019; Okajcekova et al., 2020).

As células-tronco da polpa de dentes permanentes ou DPSCs representam menos que 1% da população de células presentes na polpa dentária (Oliveira, 2016). São capazes de produzir tecido morfológico com características funcionais análogos aos da polpa dentária (Xuan et al., 2018). Requerem um meio indutor e um arcabouço para induzir a formação de osso, cemento e dentina *in vivo* (Pereira et al., 2016; Piva et al., 2017).

As DPSCs foram transplantadas no líquido cefalorraquidiano de ratos que foram induzidas lesões corticais e em análise posterior, essas células expressaram marcadores específicos de neurônios lesionados (Machado et al., 2015). Também são capazes, *in vitro* e em transplantes *in vivo*, de formar dentina ectópica, impressionando pela sua habilidade de gerar um complexo dentinopulpar, composto por matriz mineralizada, túbulos dentinários alinhados e preenchidos por prolongamentos de odontoblastos – arranjo similar ao encontrado nas estruturas dentárias humanas naturais (Araújo et al., 2020).

As células-tronco da polpa de dentes decíduos ou SHEDs foram identificadas como uma população de células clonogênicas com alta capacidade proliferativa, capazes de formar osso e dentina (Araújo et al., 2020). Quando comparadas às células-tronco provenientes da medula óssea e da polpa de dentes permanentes, apresentaram maior taxa de proliferação, indicando que possuem habilidade de se diferenciarem em odontoblastos funcionais, condrócitos, adipócitos, células neurais e endoteliais, além de estimularem a osteogênese após transplantação *in vivo* (Pereira et al., 2016). Xuan et al., 2018 usaram dentes permanentes jovens que sofreram trauma como modelo para avaliar se a implantação de SHEDs no interior do canal radicular poderia regenerar o tecido pulpar perdido e concluíram que em 6 e 12 meses após o tratamento, o comprimento da raiz aumentou e o forame apical foi fechado. Também observaram que a implantação dessas células não teve efeitos sobre a resposta imune, função hepática e função renal, após 24 meses do tratamento. Além dessas aplicações, as SHEDs ajudaram a elucidar os mecanismos etiológicos da fissura lábio palatina, sendo utilizadas na bioengenharia dos tecidos alterados nessa patologia (Tanikawa et al., 2020).

Células-tronco da papila apical

O primeiro relato de isolamento de uma população de SCAPs, foi realizado por Sonoyama e colaboradores, em 2006, confirmando que esta estrutura representa uma fonte de células-tronco mesenquimais. (Meneses, 2020). Essas células apresentam heterogenicidade, e

seu perfil molecular apresenta-se dinâmico devido à sua habilidade de expressar diferentes marcadores, dependendo da sua ativação e diferenciação (Meneses, 2020).

As SCAPs apresentam potencial para se diferenciar em osteoblastos, odontoblastos e em outros tipos celulares, como adipócitos e neurônios, semelhantes ao observado em células-tronco pulpares e da medula óssea (Meneses, 2020). Em relato de caso, Chrepa et al., 2017 removeram e processaram a papila apical de um dente com necrose pulpar e rizogênese incompleta para cultura celular e análise imunohistoquímica e observaram que, mesmo sobre condições inflamatórias, as SCAPs mantiveram a sua viabilidade celular e expressaram os mesmos marcadores de células da papila apical provenientes de elementos dentais hígidos.

Sendo assim, um estudo comprovou que as células-tronco da papila dentária têm capacidade de formar dentina primária para a raiz, sendo essa constatação validada quando essas células foram transplantadas em ratos imunocomprometidos em uma matriz apropriada, evidenciando a formação de estrutura semelhante ao complexo dentinopulpar (Pereira et al., 2016).

Células-tronco do ligamento periodontal

As células-tronco do ligamento periodontal ou PDLSCs têm potencial para diferenciação em múltiplas linhagens, sendo capazes de adquirir fenótipo adipogênico, osteogênico e condrogênico *in vivo* (Paula-Silva et al., 2010; Pereira et al., 2016). Podem também regenerar cemento dentário e ligamento periodontal em vários modelos animais (Tatullo et al., 2019). Atualmente as pesquisas com células-tronco do ligamento periodontal estão ganhando crescente popularidade e trazendo novas possibilidades no tratamento de distúrbios relacionados à inflamação e regeneração periodontal (Ma et al., 2019; Hu et al., 2018, Zhu et al., 2018).

Em estudo *in vivo*, foram extraídas e transplantadas células estromais mesenquimais multipotentes derivadas do ligamento periodontal humano (PDL-MS) para observação da regeneração periodontal. Essas células foram isoladas de dentes de dez pacientes e cultivadas com suplementos osteoindutores por duas semanas em placas de cultura. Em seguida, foram transplantados na superfície de raízes dentárias. Os resultados validaram a segurança e eficácia das PDL-MS em defeitos periodontais graves, reduzindo a profundidade de sondagem e ganhando espaço clínico de inserção. Esses efeitos terapêuticos foram acompanhados por 19 meses e não houve eventos adversos (Onizuka e Iwata, 2019).

Em outro estudo, PDLSCs foram cultivadas e induzidas osteogenicamente e depois semeadas em arcação bifásico de fosfato de cálcio (BCP). Os resultados mostraram que tal

transplante promoveu a regeneração periodontal, incluindo nova formação óssea, sem apresentarem consequências imunológicas ou inflamatórias adversas (Liu et al., 2019).

Com base nos estudos mencionados, nota-se que essas células têm potencial de aumentar significativamente a eficácia dos tratamentos periodontais, bem como gerar novas possibilidades em outras áreas da engenharia de tecidos (Tatullo et al., 2019; Onizuka e Iwata, 2019; Ma et al., 2019; Hu et al., 2018, Zhu et al., 2018).

Células-tronco do folículo dentário

As células-tronco do folículo dentário representam células de um tecido em desenvolvimento, apresentando, portanto, uma maior plasticidade do que as demais células-tronco dentárias. Apresentam diferenciação osteogênica, adipogênica, neurogênica, além de serem capazes de formar ligamento periodontal (Pereira et al., 2016).

As DFPCs quando combinadas com uma matriz de dentina tratada, podem formar um tecido semelhante ao complexo dentinopulpar e quando induzidas por células da bainha de Hertwig, podem produzir tecido periodontal (Matichescu et al., 2020). Sowmya et al., 2015 avaliaram o potencial de diferenciação dessas células cultivando-as em três meios de indução diferentes. Como resultado, observaram que uma concentração crescente de fator de crescimento de fibroblasto humano recombinante (rhFGF-2) confirmou a diferenciação fibroblástica das DFPCs e dependendo do fator de crescimento, elas podem se diferenciar em linhagens periodontais específicas, comprovada por análise quantitativa.

Em estudo recente, as características odontogênicas das células-tronco do folículo dentário foram comparadas às SHEDs na regeneração radicular, sendo tais características determinadas *in vitro*. As células foram transplantadas em camundongos para verificar seus potenciais regenerativos e concluíram que as DFPCs exibiram maiores taxas de proliferação e capacidade de osteogênese e adipogênese, enquanto as SHEDs apresentaram maior capacidade de migração e excelente potencial neurogênico. Ambas as células-tronco possuíam capacidade de diferenciação odontogênica, *in vivo*, semelhantes. (Yang et al., 2019).

É importante ressaltar que os estudos referentes a aplicabilidade dessas células são crescentes (Matichescu et al., 2020; Sowmya et al., 2015; Yang et al., 2019) e comprovam seu potencial de se diferenciar em fibroblastos e interagir com o osso e cimento, características importantes para bioengenharia de tecidos (Machado et al., 2015).

Nos últimos anos, o empenho na busca por formas de permitir a reparação tecidual, e até mesmo a formação de novos tecidos e órgãos é crescente. A bioengenharia vem desenvolvendo substitutos biológicos capazes de manter, restaurar ou aprimorar a função de órgãos e/ou tecidos injuriados. Destaca-se nessa nova abordagem o uso de células-tronco e a Odontologia que vem desempenhando papel fundamental para o desenvolvimento dessas terapias. A potencialidade terapêutica das células-tronco dentárias tem sido claramente demonstrada por diversos estudos. Por serem fontes de fácil acesso e obtenção, tais células geram bastante interesse para a Medicina regenerativa.

Caracterizadas pela sua alta capacidade de proliferação e diferenciação em vários tecidos, as células-tronco dentárias conseguem regenerar o complexo dentinopulpar, o cimento, o ligamento periodontal e o osso alveolar. Além das aplicações na Odontologia, essas células demonstraram ser uma alternativa promissora no tratamento de doenças degenerativas (doença de Parkinson e doença de Alzheimer), diabetes mellitus, doenças autoimunes e regenerar tecido ósseo e muscular.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A. G.; VASCONCELOS, R. G. VASCONCELOS, M. G. 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.
- CHREPA, V.; PRITCHER, B.; HENRY, M. A.; DIÓGENES, A. Survival of the apical papilla and its resident stem cells in a case of advanced pupal necrosis and apical periodontitis. *J Endo.* v.43, n. 4, p. 561-567, 2017.
- GANCHEVA, M. R. et al. Using Dental Pulp Stem Cells for Stroke Therapy. *Frontiers In Neurology*, Lausanne, v. 10, p. 422-439, abr. 2019.
- HU, L.; LIU, Y.; WANG, S. Stem cell-based tooth and periodontal regeneration. *Oral Dis.* v. 24, n. 5, p. 696-705, 2017.
- LIU, J. et al. Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells. *Cells*, Suíça. v. 8, n. 6, p. 537, 2019.
- MA, L. et al. Maintained Properties of Aged Dental Pulp Stem Cells for Superior Periodontal Tissue Regeneration. *Aging and Disease*, Califórnia, v. 10, n. 2, 2019.
- MACHADO, C. E. S.; DIOGO, J. F.; GARCIA, V.; FERLIN, C. R.; OLIVEIRA, D. T. N.; PRATA, C. A. Células-tronco de origem dental: características e aplicações na medicina e odontologia. *Rev. Odontol. Araçatuba (Online)*, v. 36, n. 1, p. 36-40, 2015.
- MATICHESCU, A.; ARDELEAN, L. C.; RUSU, L. C.; CRACIUN, D.; BRATU, E. A.; BABUCE, M.; LERETTER, M. Advanced Biomaterials and Techniques for Oral Tissue Engineering and Regeneration-A Review. *Materials (Basel)*, v. 1, n. 22, p. 5303, 2020.
- MENESES, C. C. B. Papel de Endocanabinoides na modulação de células-tronco de Papila Apical in vitro. 2020. 201 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.
- 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.
- 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, 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.
- ONIZUKA, S.; IWATA, T. Application of Periodontal Ligament-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cell Sheets for Periodontal Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, Suíça, v. 20, n. 11, p. 2796, 2019.
- PARK, Y.J.; CHA, S.; PARK, Y. S. Regenerative Applications Using Tooth Derived Stem Cells in Other Than Tooth Regeneration: A Literature Review. *Stem Cells Int*, v. 2016, Artigo ID 9305986, 2016.
- PAULA-SILVA, F. W.; GHOSH, A.; SILVA, L. A.; KAPILA, Y. L. TNF-alpha promotes an odontoblastic phenotype in dental pulp cells. *J Dent Res*, v. 88, n. 4, p.339-44, 2009.
- PAULA-SILVA, F.W.; GHOSH, A.; ARZATE, H.; KAPILA, S.; DA SILVA, L. A.; KAPILA, Y. L. Calcium hydroxide promotes cementogenesis and induces cementoblastic differentiation of mesenchymal periodontal ligament cells in a CEMP1- and ERK-dependent manner. *Calcif Tissue Int*, v. 87, n. 2, p. 144-57, 2010.
- PEREIRA, M.; OLIVEIRA, L.; & ALMEIDA, L. (2018). Células tronco dentárias. *REVISTA DO CROMG*, v. 17, n. 2, 2018.
- PIVA, E et al. Dental pulp tissue regeneration using dental pulp stem cells isolated and expanded in human serum. *J Endod*, v. 43, n. 4, p. 568-11, 2017.

SILVA, C. N. et al. O tecido da polpa dentária como fonte de células-tronco. *Revista Saúde em Foco*. Teresina, n. 11, p. 295-308, 2019.

SOWMYA, S.; CHENNAZHI, K. P.; ARZATE, H.; JAYACHANDRAN, P.; NAIR, S. V.; JAYAKUMAR, R. Periodontal Specific Differentiation of Dental Follicle Stem Cells into Osteoblast, Fibroblast, and Cementoblast. *Tissue Eng Part C Methods*, n. 10, p.1044-58, 2015.

TANIKAWA, D. Y. S.; PINHEIRO, C. C. G.; ALMEIDA, M. C. A.; OLIVEIRA, C. R. G. C. M.; COUDRY, R. A.; ROCHA, D. L.; BUENO, D. F. Células-tronco da polpa dentária decídua para reconstrução alveolar maxilar em pacientes com fissura labiopalatina. *Haste Cells International*, v. 2020, Artigo ID 6234167, 2020.

TATULLO, M. et al. Strategic Tools in Regenerative and Translational Dentistry. *International Journal of Molecular Sciences*, Suíça, v. 20, n. 8, p. 1879, 2019.

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, 2016.

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, 2020.

XUAN, K.; LI, B.; GUO, H.; SUN, W.; KOU, X.; HE, X.; ZHANG, Y.; SUN, J.; LIU, A.; LIAO, L.; LIU, S.; LIU, W.; HU, C.; SHI, S.; JIN, Y. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Sci Transl Med*, v. 10, n. 455, p. eaaf3227, 2018.

YANG, X.; MA, Y.; GUO, W.; YANG, B.; TIAN, W. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an alternative cell source in bio-root regeneration. *Theranostics*, v. 9, n. 9, p.2694-2711, 2019.

ZHU, Y.; ZHANG, P.; GU, R. L.; LIU, Y. S.; ZHOU, Y, S. Origin and Clinical Applications of Neural Crest-Derived Dental Stem Cells. *Chin J Dent Res*, v. 21, n.2, p.89-100, 2018.