



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA

CELULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL Y SU POTENCIAL EN LA ODONTOLOGÍA REGENERATIVA

Tesis para obtener el Título de Cirujano Dentista

Fabio Sergio Linares Carranza

Lima - Perú

2017

ASESORA

Mestre Maria João Azevedo de Oliveira Calheiros Lobo

Professor Auxiliar equiparado convidado

Instituto Universitário de Ciências da Saúde

Gandra, Paredes - Portugal

JURADO EXAMINADOR - IUCS

Presidente : Prof. Doutora Filomena Salazar
Vocal : Prof. Doutor Arnaldo Sousa
Asesora : Mestre Maria João Calheiros-Lobo

FECHA DE SUSTENTACIÓN : 21 de noviembre del 2016

JURADO EXAMINADOR - UPCH

Presidente : Lola Isabel Sueng Navarrete
Secretario : Martha Liliana Lopez Pinedo
Miembro : Leyla Antoinette Delgado Cotrina

FECHA DE SUSTENTACIÓN : 04 de abril del 2017

DEDICATORIA

A mis padres por su abnegado

esfuerzo y amor

AGRADECIMIENTO

- El desarrollo de este trabajo no habría sido posible sin el apoyo de mis padres en esta aventura tan lejos de casa, y es por esta razón que tomo estas líneas para darles las gracias por todo el apoyo, por darme todo, a veces más de lo que podían.
- Para mi madre, que es la persona que siempre me motiva a ser mejor cada día.
- A mi padre por darme su confianza y enseñarme que toda la dedicación es recompensada.
- Al resto de mi familia por estar disponibles siempre que los necesité.
- A Pablo Bróis por ayudarme en los momentos oportunos y de gran desesperación.
- A mi asesora Maria João Calheiros-Lobo, por su paciencia y apoyo en el desarrollo de este trabajo.
- Y, por último, a mi profesora Martha López, por apoyarme durante este proceso y haber hecho posible el acuerdo que me permitió llegar al *Instituto Universitário de Ciências da Saúde* (CESPU).

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de esta revisión se centró en los trabajos producidos durante la última década y que describieron el uso de células madre obtenidas de dientes humanos deciduos y permanentes en el campo de la odontología regenerativa. **Materiales y métodos:** Se analizó la base de datos PubMed desde enero de 2005 hasta marzo de 2016 y se analizaron los trabajos publicados durante este período según la metodología de revisión sistematizada. La búsqueda bibliográfica se dividió en dos grupos: el primero con "*adult stem cells*" y "*dental pulp*" como palabras clave y el segundo con "*stem cells*" y "*tooth, deciduous*" como palabras clave. **Resultados:** En el primer grupo y segundo grupo, se encontraron 103 y 133 trabajos, respectivamente, relacionados con las palabras clave utilizadas; sin embargo, sólo 31 trabajos en el primer grupo y 25 trabajos en el segundo alcanzaron el objetivo propuesto en nuestro enfoque. **Conclusiones:** Se encontraron pocos estudios científicos relacionados con aplicaciones terapéuticas directas utilizando células madre de pulpa dental humana y ninguno se aplicó eficazmente en seres humanos. A pesar de esto, los resultados de los trabajos revisados en este estudio mostraron aplicaciones importantes y prometedoras en odontología regenerativa.

PALABRAS CLAVE: Células madre; Pulpa dental; Diente primario; Dentición permanente; Medicina regenerativa.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this review was focused on the papers produced during the last decade and that described the use of stem cells obtained from human deciduous and permanent teeth in the field of regenerative dentistry. **Methods:** The database *PubMed* was scrutinized from January 2005 until March 2016 and the papers published during this period were analyzed according to the methodology of systematized review. The bibliography search was divided in two groups: the first one using “adult stem cells” and “dental pulp” as keywords and the second one using “stem cells” and “tooth, deciduous” as keywords. **Results:** In the first group and second group, 103 and 133 papers, respectively, were found related with the keywords used; however, only 31 papers in the first group and 25 papers in the second one attained the aim proposed in our approach. **Conclusions:** Few scientific studies were found related to direct therapeutic applications using stem cells from human teeth pulp and none was effectively applied in humans. Despite this, the results from the papers revised in this study showed important and promising applications in regenerative dentistry.

KEYWORDS: Stem cells; Dental pulp; Tooth, deciduous; Dentition, permanent; Regenerative medicine.

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Selección de artículos de la búsqueda en la base de datos <i>PubMed</i> entre los años 2005 y 2016	6
Tabla 2. Detalles de los 31 artículos restantes de la búsqueda relacionada a la aplicación de DPSCs en odontología regenerativa publicados entre 2005 y 2016.	7
Tabla 3. Detalle de los 25 artículos restantes de la búsqueda relacionada a la aplicación de SHEDs en odontología regenerativa publicados entre 2005 e 2016.	8

LISTA DE ABREVIATURAS

3D	:	Tridimensional (Three-dimensional)
bFGF	:	Factor básico de crecimiento de fibroblastos (Basic fibroblast growth factor)
BMMSC	:	Células madre mesenquimales de la médula ósea (Bone marrow mesenchymal stem cell)
BMP7	:	Proteína morfogenética ósea-7 (Bone morphogenetic protein-7)
DMP	:	Proteína de matriz dentinaria (Dentin matrix protein)
DPSC	:	Células madre de la pulpa dental adulta (Dental pulp stem cells)
DSC	:	Células madre dentales (Dental stem cells)
FGF	:	Factor de crecimiento fibroblástico (Fibroblastic growth factor)
HA	:	Hidroxiapatita (Hydroxyapatite)
kHSC	:	Células madre queratinocíticas humanas (Human keratinocyte stem cells)
MBCP	:	Fosfato de calcio bifásico macroporoso (Macroporous biphasic calcium phosphate)
MeSH	:	Títulos de tópicos médicos (Medical Subject Headings)
PDLSC	:	Células madre del ligamento periodontal (Periodontal ligament stem cells)
PLG	:	Poli-D,L-láctico y glicólico (Poly-D,L-lactide and glycolide)
PLLA	:	Ácido poli-L-láctico (Poly-L-lactic acid)
SCAP	:	Células madre de la papila apical (Stem cells from apical papilla)
SDF	:	Factor derivado de las células madre (Stromal cell-derived factor)
SHED	:	Células madre de dientes deciduos (humanos Stem cell from human exfoliated deciduous teeth)
TCP	:	Fosfato tricálcico (Tricalcium phosphate)
TGF	:	Factor de crecimiento tumoral (Tumoral growth factor)
VEGF	:	Factor de crecimiento de endotelio vascular (Vascular endothelial growth factor)

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	06	Marzo	2017
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	Linares Carranza, Fabio Sergio		
PROGRAMA DE POSGRADO			
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS			2008
TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	“Células madre de la pulpa dental y su potencial en la odontología regenerativa”		
MODALIDAD (marcar)	Tesis		Sustentación temática
Declaración del Autor			
<p>La presente Tesis es un Trabajo de Investigación de Grado original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. Ha sido enviado, evaluado y aprobado para la obtención del Grado de <i>Mestre en Medicina Dentária</i> en el <i>Instituto Universitário de Ciências da Saúde</i> en el marco del convenio de doble grado/título entre la Facultad de Estomatología – UPCH (Perú) y el Departamento de <i>Ciências Dentárias del Instituto Universitário de Ciências da Saúde</i> de CESPU – <i>Cooperativa de Ensino Superior Politécnica e Universitário, CRL.</i>, (Portugal), donde el Título de Cirujano Dentista es equivalente al grado de <i>Mestre en Medicina Dentária</i>. El presente no ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no se encuentre en el marco del presente convenio.</p>			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	+351 937426009		
E-mail	fabio12_13@hotmail.com		



Firma del egresado

DNI: 71291372

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	3
III. MATERIALES Y MÉTODOS	4
III.1. Palabras clave	4
III.2. Criterios de inclusión	5
III.3. Criterios de exclusión	5
IV. RESULTADOS	6
V. DISCUSIÓN	9
V.1. Regeneración de la pulpa dental	9
V.2. Regeneración dental	12
V.3. Regeneración ósea y cartilaginosa	13
V.4. Otras aplicaciones	15
VI. CONCLUSIONES	16
VI. REFERENCIAS	17

I. INTRODUCCIÓN

Las células madre se definen como células indiferenciadas que son capaces de auto-renovación y de generación de tejidos y órganos altamente especializados. Se encuentran en muchos órganos adultos, además de los tejidos embrionarios conocidos. Las células madre embrionarias son pluripotentes y pueden diferenciarse en todos los tipos de células somáticas y, teóricamente, se someten a un número ilimitado de ciclos.¹

Hoy en día, se están realizando estudios para mejorar las técnicas para la extracción y caracterización de las células madre adultas, así como para mejorar las terapias con células y/o enfoques regenerativos para el tratamiento de enfermedades degenerativas o afecciones derivadas de trauma.²⁻⁷

Por estos motivos, las células madre adultas son vistas como una opción realista para la medicina clínica, ya que pueden ser aisladas de diferentes tejidos adultos como la médula ósea, la sangre, la córnea, la retina, el cerebro, el músculo esquelético, el hígado o piel, así como tejidos específicos del cordón umbilical o la placenta. Sin embargo, la obtención de células a partir de muchos de estos tejidos implica procedimientos invasivos.⁸

Durante los últimos años, diversos estudios han demostrado que las células madre del tejido dental pueden ser un recurso importante para la odontología regenerativa, ya que pueden ser tomadas ya sea de la dentición decidua o de la dentición permanente a través de métodos no invasivos.⁹

Las primeras células madre adultas aisladas y cultivadas a partir de la pulpa dental de dientes permanentes humanos fueron designadas como células madre de la pulpa dental (DPSC), mientras que las células madre adultas de dientes deciduos humanos exfoliados obtenidos de niños de entre 6 a 10 años edad fueron designadas como células madre de dientes deciduos humanos (SHED).¹⁰

Aunque las células DPSC y SHED tienen el mismo origen mesenquimal (tubo neural, cresta neural) y ambas se consideran como células madre adultas, algunos datos obtenidos a partir de las células SHED demostraron que son multipotentes y capaces de diferenciación en varios tipos celulares, incluyendo odontoblastos.¹¹

Por tal motivo, el objetivo de este estudio es identificar los avances en la aplicación de las células madre de la pulpa dental de dientes permanentes y deciduos en la odontología regenerativa entre enero del 2005 y marzo del 2016.

II. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio fue describir, a partir de datos evidenciados en la literatura científica de los últimos 10 años en el periodo comprendido entre enero del 2005 y marzo del 2016, el uso potencial de las células madre de la pulpa dental en odontología regenerativa.

III. MATERIALES E MÉTODOS

Los siguientes pasos fueron estandarizados previamente mediante la metodología de búsqueda sistematizada.¹²

La literatura fue obtenida en una búsqueda bibliográfica sistematizada de los títulos en células madre dentales y medicina regenerativa en el banco de datos *PubMed* (*National Institutes of Health* - NIH), que posee una de los mayores archivos digitales de documentos en ciencias biomédicas e de la vida.

III.1 Palabras clave

Esta revisión cubre solamente la literatura sobre las células madre de la pulpa de los dientes permanentes y deciduos humanos y su aplicación en diversos tratamientos de odontología regenerativa.

Los términos "*adult stem cells*" y "*dental pulp*", obtenidos a partir de *MeSH* (*Medical Subject Headings*), fueron usados como palabras clave principales para el primer grupo.

Los términos "*stem cells*" y "*tooth, deciduous*", obtenidos a partir de *MeSH* (*Medical Subject Headings*) fueron usados como palabras clave principales para el segundo grupo.

III.2 Criterios de inclusión

El período de investigación fue de enero 2005 hasta marzo 2016 y se incluyeron sólo artículos en inglés. La selección se realizó teniendo en cuenta las palabras clave en el título o el resumen. Posteriormente, la elección de cada artículo se basó en su contenido. Fueron utilizados los estudios enfocados células madre de dientes permanentes o deciduos humanos y su uso en ensayos de terapia celular odontológicos realizados *in vitro*, en modelos experimentales con animales o ensayos clínicos en humanos.

III.3 Criterios de exclusión

Los artículos que no contenían información relacionada sobre células madre dentales humanas, así como tesis, reportes de casos, revisiones y opiniones de especialistas y publicaciones en idioma diferente al inglés, fueron excluidos de este estudio.

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Selección de artículos de la búsqueda en la base de datos PubMed entre los años 2005 y 2016

Palabra clave principal	Palabra clave secundaria	Resultados de la búsqueda	Número de artículos excluidos con base no título e conteúdo	Número de artigos restantes
<i>Adult stem cells</i>	<i>Dental pulp</i>	103	72	31
<i>Stem cells</i>	<i>Tooth, deciduos</i>	133	108	25

Para el primer grupo, se encontraron un total de 103 artículos relacionados con el término MeSH "*adult stem cells*" y "*dental pulp*" publicados entre enero de 2005 y marzo de 2016 en el base de datos PubMed, se excluyeron 72 en base al título y/o contenido, lo que resultó en 31 artículos (Tabla 1) relacionados con el uso de células madre de la pulpa dental adulta en odontología regenerativa. Los detalles de estos 31 artículos se muestran en la Tabla 2.

Para el segundo grupo, se encontraron un total de 133 artículos relacionados con el término MESH "*stem cells*" y "*tooth, deciduous*" publicados entre enero de 2005 y marzo de 2016, en la base de datos PubMed, se excluyeron 108 en base al título y/o el contenido, lo que resultó en 25 artículos (Tabla 1) relacionados con el uso de células madre de la pulpa dental decidua en odontología regenerativa. Los detalles de estos artículos 25 se muestran en la Tabla 3.

Tabla 2. Detalles de los 31 artículos restantes de la búsqueda relacionada a la aplicación de DPSCs en odontología regenerativa publicados entre 2005 y 2016.

Tipo de célula	Año	Referencia	Matriz (si utilizada)	Factores de crecimiento (GFs)/Activadores	Diseño del estudio	Modelo animal (si utilizado)	Tipo de diferenciación	Aplicación
HUMSC y DPSC	2015	Cui <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteoblástica, condroblástica y astrocítica	La supervivencia y diferenciación de DPSC <i>in vivo</i> .
DPSC	2015	He <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i>	-	Odontoblástica	Estrategias de manejo innovadoras para la pulpa enferma.
DPSC	2015	Li <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i>	-	Odontoblástica	Aumentar la diferenciación de odontoblastos y promover la formación de dentina.
DPSC	2015	Qu <i>et al.</i>	Nanofibra de gelatina y β -TCP	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Odontoblástica. Complejo similar al dentino-pulpar	Regeneración de tejido dentino-pulpar.
DPSC	2015	Sohn <i>et al.</i>	Partículas cerámicas de HA/TCP	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Inhibición de la diferenciación osteoblástica	Mejorar la formación de dentina reparadora.
DPSC	2015	Yang <i>et al.</i>	Fibroina de seda	SDF-1 α	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones y perros	Odontoblástica, osteoblástica, adipogénica y tejido similar a pulpa	Regeneración ectópica de la pulpa y revascularización <i>in situ</i> .
DPSC	2015	Zhou <i>et al.</i>	β -TCP	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Odontoblástica	Desarrollo y regeneración del diente
BMSC y DPSC	2014	Lu <i>et al.</i>	-	FGF-9	Estudio <i>in vitro</i>	-	Inhibición de la diferenciación osteoblástica	La inhibición de la osteogénesis en células estaminales mesenquimales <i>in vitro</i> .
DPSC	2014	Syed-picard <i>et al.</i>	Tejidos 3D de DPSCs sin matrices/tratamiento de conducto	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Odontoblástica	Terapias pulpares regenerativas.
DPSC	2014	Zhu <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratas	Odontoblástica	Formación de puente dentinario
HKSC, DPSC y SHED	2014	Hu <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones sin pelo	-	Las DPSCs y las SHEDs no poseen capacidad de inducción de diente y tampoco son odontogénicamente competentes.
DPSC	2013	Wang <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i>	Ratones	Odontoblástica y osteoblástica	Fabricar bio-dientes, bio-pulpa, bio-hueso.
DPSC	2012	Dai <i>et al.</i>	Ácido poliglicólico (PGA)	FGF-9	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Odontoblástica	Regeneración de cartilago en base a células.
DPSC y SHED	2012	Wang <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteogénica y adipogénica	Mejorar la condrogénesis e inhibir parcialmente la osificación de cartilago diseñado.
DPSC	2011	Alsaena <i>et al.</i>	Colágeno/wafer de dentina	DMP-1	Estudio <i>in vitro</i>	Ratones	Odontoblástica	Modelo para la reparación de perforaciones endodónticas.
DPSC	2011	Chan <i>et al.</i>	Hidrogel peptídico	-	Estudio <i>in vitro</i>	Ratones	Osteoblástica	Producción de piezas de tejido mineralizado para futuro uso clínico.
DPSC	2011	Suzuki <i>et al.</i>	Cilindros 3D de gel de colágeno	SDF-1, bFGF e BMP-7	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Tejido similar a pulpa	Regeneración de la pulpa dental <i>in situ</i> .
DPSC	2011	Zheng <i>et al.</i>	PLGA/TCP	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratinhos e ratos	Estructuras similares al complejo dentino-pulpar	Regeneración de tejido dental.
DPSC	2010	Demarco <i>et al.</i>	PLLA (Ácido poli-L-láctico) / tajada de diente y porógenos	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Odontoblástica	Regeneración dentinaria y pulpar.
DPSC	2010	Kraft <i>et al.</i>	Gránulos HA/TCP	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteoblástica y odontoblástica	Ingeniería de tejidos: reparación autóloga de defectos maxilofaciales.
DPSC	2010	Huang <i>et al.</i>	poly-DL-láctico y glicólico (PLG)	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Tejido similar a pulpa vascularizado y tejido similar a dentina	Regeneración <i>de novo</i> de tejido pulpar.
DPSC, SHED y BMMSC	2010	Yamada <i>et al.</i>	Implante dental revestido con HA	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Cães	Osteogénica	Conseguir implantes dentales revestidos con hidroapatita osteointegrados e con buenos niveles de contacto implante-hueso.
DPSC	2009	He <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i>	-	Odontoblástica	Regeneración dental y optimización de la condiciones de cultivo <i>ex vivo</i> .
DPSC y SHED	2009	Koyama <i>et al.</i>	-	BMP-2	Estudio <i>in vitro</i>	-	Osteoblástica, condroblástica y adipogénica	Regeneración <i>de novo</i> de tejido dental.
DPSC	2008	He <i>et al.</i>	-	FGF-2 e TGF β	Estudio <i>in vitro</i>	-	Odontoblástica	Ingeniería de tejidos y regeneración pulpar.
DPSC	2008	Takeda <i>et al.</i>	Fosfato de calcio	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteoblástica, odontoblástica, adipogénica y neurogénica	Terapia de regeneración de tejidos.
DPSC	2007	D'Aquino <i>et al.</i>	Chips de hueso obtenidos <i>in vitro</i>	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteoblástica, progenitora endotelial, miogénica, adipogénica y neurogénica	Obtención de tejido óseo adulto listo para trasplante y aplicación quirúrgica/clínica en la reparación de tejidos.
DPSC	2007	Otaki <i>et al.</i>	Polvo de HA/TCP	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Odontoblástica	Ingeniería de tejidos.
DPSC	2006	Papaccio <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Odontoblástica, osteoblástica y miogénica	Utilización de células estaminales después de la criopreservación a largo plazo. Reconstrucción de tejidos en 3D.
DPSC	2005	Laino <i>et al.</i>	Hueso fibroso obtenido <i>in vitro</i>	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteoblástica	Producción de tejido óseo autólogo fibroso vivo semejante al hueso humano (regeneración ósea).
DPSC, SHED y PDLSC	2005	Shi <i>et al.</i>	Partículas de HA/TCP	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteoblástica, odontogénica, miogénica, neurogénica y endotelial.	Potencial de las células estaminales para regenerar tejidos dentales humanos <i>in vivo</i> .

Tabla 3. Detalle de los 25 artículos restantes de la búsqueda relacionada a la aplicación de SHEDs en odontología regenerativa publicados entre 2005 e 2016.

Tipo de célula	Año	Referencia	Matriz (si utilizada)	Factores de crecimiento (GFs)/Activadores	Diseño del estudio	Modelo animal (si utilizado)	Tipo de diferenciación	Aplicación
SHED	2016	Su <i>et al.</i>	Fibroína de seda	-	Estudio <i>in vitro</i>	-	Osteogénica	Creación de periósteo artificial e utilizarlo como matriz para las SHEDs en la reparación ósea.
SHED	2015	Lymeri <i>et al.</i>	Bio-Oss®, MTA, chips de dentina	-	Estudio <i>in vitro</i>	-	Osteoblástica, tejido similar a pulpa	Regeneración pulpar por biotecnología, endodentia regenerativa.
SHED	2015	Omont <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Perros	Osteogénica	La inmovilización de las SHEDs a través del uso de tratamiento de plasma por presión atmosférica, se puede utilizar como una aplicación eficaz para facilitar la regeneración ósea alrededor del implante dental.
SHED	2015	Su <i>et al.</i>	Hidrogel CS/G/β-GP/Sr	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	-	Osteoblástica	El estroncio es un componente importante de la diferenciación osteoblástica.
SHED	2015	Toriumi <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i>	-	Osteogénica y adipogénica	Generar eficiencia de las células IPS a partir de las células de la raíz fue aproximadamente cuatro veces mayor que la de las células de la corona dental.
SHED	2015	Kim <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteoblástica	La diferenciación odontogénica/osteogénica <i>in vitro</i> de las SHEDs mejora la formación de tejido semejante a hueso, en vez de tejido semejante a dentina.
SHED	2014	Beigi <i>et al.</i>	Guía de nervio de nanofibra con polie-caprolactona)/gelatina	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratas	Células neurales	Regeneración del tejido nervioso periférico.
SHED	2014	Cheng <i>et al.</i>	-	TGF-β3, bFGF	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones sin pelo	Condrogénica	Ingeniería de tejido cartilaginoso.
hKSC, DPSC y SHED	2014	Hu <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones sin pelo	-	Las DPSCs y las SHEDs no poseen capacidad de inducción dental y tampoco son odontogénicamente competentes.
SHED	2014	Nowwarote <i>et al.</i>	-	bFGF	Estudio <i>in vitro</i>	-	Osteogénica, adipogénica y neurogénica	La influencia del bFGF endógeno en las propiedades de las células estaminales de las SHEDs así como en su capacidad e diferenciación osteogénica.
SHED	2013	Alkaisy <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Conejos	Osteoblástica	Mejorar la consolidación ósea en la osteogénesis de las distracciones mandibulares.
SHED	2013	Rosa <i>et al.</i>	Puramatrix™ y rncolagénio inyectable	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Tejido semejante a pulpa	Regeneración pulpar.
DPSC y SHED	2012	Wang <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteogénica y adipogénica	Mejorar la condrogénesis e inhibir parcialmente la osificación del cartilago proyectado.
SHED	2011	Nishino <i>et al.</i>	-	bFGF	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones sin pelo	-	Regeneración de la piel y aceleración del tratamiento de heridas.
SHED	2010	Casagrande <i>et al.</i>	Tajada de diente, matrices de ácido poli-L-láctico sin tajadas de diente	BMP-2	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Odontoblástica	Regeneración biológica del complejo dentino-pulpar.
DFCs y SHED	2010	Morszeck <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i>	-	Células neurales y glijales	Las SHEDs pueden diferenciarse en neuronas y células glijales.
SHED	2010	Sakai <i>et al.</i>	Tajada de diente	VEGF	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Células endoteliales odontoblásticas y vasculares	Ingeniería de tejido pulpar dental.
DPSC, SHED y BMMSC	2010	Yamada <i>et al.</i>	Implante dental revestido con HA	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Perros	Osteogénica	Consiguir implantes dentales revestidos con hidroxapatita osteointegrados y con buenos niveles de contacto implante-hueso.
SHED	2010	Yamaza <i>et al.</i>	HA/TCP	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteogénica y adipogénica	Las SHEDs pueden ser una fuente viable para tratamientos con células estaminales.
DPSC y SHED	2009	Koyama <i>et al.</i>	-	BMP-2	Estudio <i>in vitro</i>	-	Osteoblástica, condroblástica y adipogénica	Regeneración <i>de novo</i> de tejidos dentales.
SHED	2008	Cordeiro <i>et al.</i>	Tajada de diente	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Odontoblástica y endoteliales (vasos sanguíneos).	Ingeniería de tejido pulpar dental.
SHED	2008	Kerkis <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Perros	Miogénica.	Inyecciones sistémicas para injertos en la distrofia muscular.
SHED	2008	Seo <i>et al.</i>	Partículas cerámicas HA/TCP	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteogénica.	Regeneración ósea orofacial.
SHED	2006	Laino <i>et al.</i>	-	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	-	Osteoblástica.	La fuente ideal de osteoblastos, así como de tejido mineralizado, preparado para la regeneración ósea, transplatación y tratamientos clínicos basados en tejidos humanos.
DPSC, SHED y POLSC	2005	Shi <i>et al.</i>	Partículas de HA/TCP	-	Estudio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Ratones	Osteoblástica, odontogénica, miogénica, neurogénica y endotelial.	El potencial de las células estaminales para regenerar tejidos dentales humanos vivos <i>in vivo</i> .

V. DISCUSIÓN

En este estudio se utilizó la metodología de revisión bibliográfica sistematizada en el período comprendido entre enero del 2005 y marzo del 2016 para encontrar artículos en los que el foco principal de la investigación fue el uso de células madre de la pulpa dental de dientes permanentes y deciduos en odontología regenerativa.

V.1 Regeneración de la pulpa dental

V.1.1 Regeneración pulpar *in situ*

Diversos estudios han indicado que las DPSCs se puede utilizar para regenerar pulpa y dentina parcialmente perdida.^{2,4,6,8,9,13-35}

En 2011, el trabajo de Suzuki *et al.*¹⁷ se basó en la suposición de que las células madre/progenitoras de la pulpa dental podían ser inducidas a migrar por citoquinas quimiotácticas que actúan como fuentes endógenas de las células para la regeneración y la mineralización. En este trabajo las células madre dentales (DSC) fueron aisladas a partir de dientes humanos adultos e sembradas sobre la superficie de cilindros de gel de colágeno en una matriz de tres dimensiones (3D), e incubadas en medios químicamente definidos con el factor-1 α derivados del estroma (SDF1), el factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF) y la proteína morfogenética ósea-7 (BMP7).¹⁷

Después de su colocación *in vivo*, el bFGF induce la recelularización y la revascularización de tejido similar a pulpa en dientes humanos tratados endodónticamente que fueron implantados en el dorso de ratas. En conjunto, las citoquinas pueden reclutar selectivamente las células madre/progenitoras endógenas de la pulpa dental y posteriormente inducir la mineralización hacia la regeneración de la pulpa dental y la dentina.¹⁷

En 2015, Yang *et al.*¹⁴ mostraron que el factor derivado de células madre-1 α (SDF-1 α) desencadena la activación de la autofagia, que es la responsable de la migración de DPSC mediada por SDF-1 α *in vitro*. Los autores también demostraron que las matrices de fibroína de seda cargadas con SDF-1 α promovieron eficazmente la regeneración pulpar *in vivo* ectópicamente así como la revascularización de la pulpa *in situ* acompañada de autofagia, la cual presenta funciones importantes en la resistencia a la apoptosis celular, en el mantenimiento de las funciones celulares, en el control del crecimiento y en la eliminación celular de componentes anormales que se acumulan durante el envejecimiento celular.¹⁴

Así como las DPSCs, las células SHED también mostraron capacidad de regeneración. En 2013, Rose *et al.*⁹ observaron tejido similar al de la pulpa con odontoblastos capaces de generar nueva dentina tubular a lo largo de los canales. En particular, el tejido pulpar diseñado con SHEDs e inyectado con PuraMatrix™ o rhCollagen tipo I, presentó recelularización y vascularización similar en comparación con el grupo control de pulpa dental humana. El análisis de estos datos muestra que las SHEDs, inyectadas en la

longitud total de los conductos radiculares de dientes humanos, se diferencian en odontoblastos funcionales y sugiere que esta estrategia puede facilitar la finalización de la formación de raíces en los dientes permanentes inmaduros necróticos.⁹

V.1.2 Regeneración pulpar *de novo*

La regeneración de los tejidos dentales pulpares/dentinarios en el espacio de la pulpa de los dientes sirve como el objetivo final de la preservación de los dientes a través de los enfoques de la endodoncia. Los intentos de inducir la regeneración de tejidos en la cámara pulpar se han buscado desde hace mucho tiempo.^{2,4,6,8,9,13-35}

Un ejemplo de estos estudios fue realizado por Huang *et al.*³⁶ en 2010 en el que observaron que, en matrices de raíz insertadas con un co-polímero de poli-D, L-láctico y glicólico (PLG) sembrado con células madre de la papila apical (SCAP) o DPSCs e implantados en ratones durante 3 a 4 meses, el canal de raíz vaciado se llenó con tejido regenerado similar a la pulpa dental. Se encontraron espacios vacíos (sin rellenar) esparcidos en el tejido similar a pulpa, y fueron muy probablemente el resultado de matrices de PLG no reabsorbidas y hubo una nítida diferencia entre las características histológicas del tejido regenerado similar a pulpa que se encontraba justo en el espacio interior del canal y los tejidos blandos subcutáneos en el espacio dérmico del ratón, en la que se observó una fina capa de cubierta fibrosa separando los dos tipos de tejido. Todo el tejido similar a pulpa fue vascularizado con una densidad celular uniforme parecida a la de la pulpa natural.³⁶

V.2 **Regeneración dental**

A medida que los conocimientos sobre la formación de los dientes, las células madre y sus mecanismos de regeneración van evolucionando se espera que podamos generar un método para sustituir biológicamente los dientes perdidos.³⁷

En 2010, Volponi *et al.*³⁷ refirieron que un diente de sustitución biológica funcional debe incluir la generación de una raíz y de un ligamento periodontal con una buena inervación e irrigación sanguínea. La corona, aun siendo la parte más visible del diente, es menos importante en términos de regeneración dental, ya que es posible su sustitución por opciones sintéticas funcionales.³⁷

Muchos estudios han mostrado evidencia de diferenciación odontoblástica de las células DPSC y SHED, que conllevó a la formación de dentina y en algunos de estos fue que ambas tenían la capacidad de producir complejos similares al complejo dentino-pulpar.^{3,13-15,18,19,22-24,35,38-45}

En esta revisión, también se encontró que en 2014, Hu *et al.*⁴⁶ descartaron la utilización potencial de DPSCs y SHEDs humana como componentes de tejido inductivo en la bioingeniería basada en células madre para la generación de un diente entero, ya que ninguna de ellas podría inducir la formación de los dientes al ser recombinados con epitelio no dental. Además, a pesar de su capacidad de diferenciarse en tejido similar a

la dentina en cultivos *ex vivo*, estos dos tipos de células madre de origen dental serían odontogénico-incompetentes ya que ninguna podría reaccionar, a la inducción por epitelio dental con potencial odontogénico, con la formación dental completa (corona y raíz).⁴⁶

V.3 **Regeneración ósea y cartilaginosa**

Uno de los usos de la terapia de regeneración es la creación de una nueva estructura ósea capaz de integrarse con el hueso humano y, finalmente, generar *in situ* hueso y cartílago cuando sea necesario.^{1,3,8,14,16,35,44,47-53}

En 2007, d'Aquino *et al.*⁴⁴ proporcionó evidencia directa que sugiere que la osteogénesis y la angiogénesis mediadas por DPSCs humanas pueden ser reguladas por diferentes mecanismos, lo que lleva a la organización de tejido óseo de células madre adultas después del trasplante.⁴⁴

Las células DPSCs con elevada activación de la vía osteogénica también pueden ser útil para aplicaciones en ingeniería de tejidos (por ejemplo, para la reparación autóloga de defectos maxilofaciales).⁵⁰

Numerosos estudios anteriores han investigado la producción de tejidos mineralizados a través del trasplante de células de la pulpa dental humana (DPSC) en una matriz a base de calcio. El potencial de configuraciones alternativas sigue siendo poco investigado, por lo que, en un estudio de Chan *et al.*⁴⁹ en 2011 se encapsularon células de la pulpa dental humana en un biomaterial a base de nanofibras (péptidos de hidrogel "*self-assembly*") sin calcio. Estas matrices de células-gel fueron trasplantadas por vía subcutánea en ratones sin pelo, siendo recuperadas cuatro semanas después y habiéndose observado su transformación en piezas de tejido mineralizado que contenían capilares sanguíneos.⁴⁹

En el caso de las células SHED, en el año 2006, Laino *et al.*³⁵ proporcionaron pruebas de que las células madre de la pulpa dental de dientes deciduos, representan una fuente accesible de células madre post-natales capaces de proliferación extensa y se diferencian en diversos tipos de células, principalmente osteoblastos, formando un tejido óseo primario *in vitro*, que después de trasplantado *in vivo* en ratones inmunodeprimidos, es transformado en hueso laminar. Por lo tanto, esa población de células es una fuente ideal de osteoblastos y tejido mineralizado listos para una regeneración ósea adecuada, autotrasplante o terapias clínicas basadas en tejidos aplicadas en seres humanos.³⁵

En 2015, Kim *et al.*²⁹ demostraron que la diferenciación odontogénica/osteogénica *in vitro* de las células SHED aumenta la formación de tejido similar al hueso, en lugar de tejido similar a la dentina, cuando se trasplantan subcutáneamente utilizando fosfato de

calcio bifásico macroporoso (MBCP) como vehículo. Este hecho, afirmaron, permite pensar que la diferenciación odontogénica/osteogénica *in vitro* de células SHED puede ser una modificación eficaz que mejoraría la formación de hueso *in vivo* mediante las SHEDs.²⁹

V.4 Otras aplicaciones

En 2010, Morszeck *et al.*⁵⁴ demostraron en su estudio, debido a la utilización de marcadores celulares, que las SHEDs podían diferenciarse en células neuronales y gliales. En esa misma línea de estudio, en 2014, Beigi *et al.*⁵⁵ publicaron que las células SHED tienen capacidad regenerativa en las células neurales periféricas mediante la utilización de guías de nervio fabricadas en nanofibra con poli- ϵ -caprolactona/gelatina y sembradas con las mismas.^{54,55}

En 2011, Nishino *et al.*⁵⁶ demostraron que las SHEDs combinadas con bFGF promueven significativamente la cicatrización de heridas y su estudio sugiere que los dientes deciduos, que todavía son considerados como piezas médicas descartables, puedan constituir un recurso único de células madre para potenciales terapias celulares como la cicatrización de heridas en combinación con bFGF.⁵⁶

VI. CONCLUSIONES

A partir de esta revisión podemos concluir que:

- 1.- El uso de células madre de la pulpa dental humana de los dientes deciduos y permanentes, muestra un gran potencial para la odontología regenerativa;
- 2.- Su utilización en la regeneración de tejidos específicos de la cavidad oral, tales como la regeneración pulpar, la creación de tejidos dentinarios u óseos con diferentes densidades constituye una gran esperanza para su aplicación en futuras terapias en seres humanos, según lo revelado por los estudios *in vitro* e *in vivo* revisados;
- 3.- A pesar de este potencial, las células DPSC y SHED no podrían ser utilizadas para la regeneración total de un nuevo diente, de acuerdo con lo que algunos autores refieren;
- 4.- Hasta la fecha límite de esta revisión todavía no se han publicado estudios de ensayos clínicos en humanos.

VII. REFERENCIAS

1. Chen K, Xiong H, Xu N, Shen Y, Huang Y, Liu C. Chondrogenic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in vitro and in vivo. *Acta Odontol Scand.* 2014;(August 2013):1–9.
2. Toriumi T, Takayama N, Sato M, Yuguchi M, Yamazaki Y, et al. Characterization of mesenchymal progenitor cells in crown and root pulp from human mesiodentes. *Oral Dis.* 2015;21(1):e86–97.
3. Takeda T, Tezuka Y, Horiuchi M, Hosono K, Iida K, Hatakeyama D, et al. Characterization of dental pulp stem cells of human tooth germs. *J Dent Res.* 2008;87(7):676–81.
4. Wang X, Sha X-J, Li G-H, Yang F-S, Ji K, Wen L-Y, et al. Comparative characterization of stem cells from human exfoliated deciduous teeth and dental pulp stem cells. *Arch Oral Biol.* 2012;57(9):1231–40.
5. Kerkis I, Kerkis A, Dozortsev D, Stukart-Parsons GCGC, Massironi SMG, Pereira L V, et al. Isolation and Characterization of a Population of Immature Dental Pulp Stem Cells Expressing OCT-4 and Other Embryonic Stem Cell Markers. *Cells Tissues Organs.* 2006;184(3–4):105–16.
6. Shi S, Miura M, Seo BM, Robey PG, Bartold PM, Gronthos S. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofacial Res.* 2005;8(3):191–9.
7. Kerkis I, Ambrosio CE, Kerkis A, Martins DS, Zucconi E, Fonseca SAS, et al. Early transplantation of human immature dental pulp stem cells from baby teeth to golden retriever muscular dystrophy (GRMD) dogs: Local or systemic? *J Transl Med.* 2008;6:35.
8. Koyama N, Okubo Y, Nakao K, Bessho K. Evaluation of Pluripotency in Human Dental Pulp Cells. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(3):501–6.
9. Rosa V, Zhang Z, Grande RHM, Nör JE. Dental pulp tissue engineering in full-length human root canals. *J Dent Res.* 2013;92(11):970–5.
10. De Souza PV, Alves FBT, Costa Ayub CLSA, De Miranda Soares MA, Gomes JR. Human immature dental pulp stem cells (hIDPSCs), their application to cell therapy and bioengineering: An analysis by systematic revision of the last decade of literature. *Anat Rec.* 2013;296(12):1923–8.
11. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(10):5807–12.
12. Cook D, Mulrow C, Haynes RB. Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126:376–80.

13. Qu T, Jing J, Ren Y, Ma C, Feng JQ, Yu Q, et al. Complete pulpodentin complex regeneration by modulating the stiffness of biomimetic matrix. *Acta Biomater.* 2015;16(1):60–70.
14. Yang J wen, Zhang Y feng, Wan C yan, Sun Z yi, Nie S, Jian S juan, et al. Autophagy in SDF-1 α -mediated DPSC migration and pulp regeneration. *Biomaterials.* 2015;44:11–23.
15. Syed-Picard FN, Ray HL, Kumta PN, Sfeir C. Scaffoldless tissue-engineered dental pulp cell constructs for endodontic therapy. *J Dent Res.* 2014;93(3):250–5.
16. Wang Y, Zheng Y, Wang Z, Li J, Wang Z, Zhang G, et al. 10-7 m 17 β -oestradiol enhances odonto/osteogenic potency of human dental pulp stem cells by activation of the NF- κ B pathway. *Cell Prolif.* 2013;46(6):677–84.
17. Suzuki T, Lee CH, Chen M, Zhao W, Fu SY, Qi JJ, et al. Induced migration of dental pulp stem cells for in vivo pulp regeneration. *J Dent Res.* 2011;90(8):1013–8.
18. Zheng L, Yang F, Shen H, Hu X, Mochizuki C, Sato M, et al. The effect of composition of calcium phosphate composite scaffolds on the formation of tooth tissue from human dental pulp stem cells. *Biomaterials.* 2011;32(29):7053–9.
19. Demarco FF, Casagrande L, Zhang Z, Dong Z, Tarquinio SB, Zeitlin BD, et al. Effects of morphogen and scaffold porogen on the differentiation of dental pulp stem cells. *J Endod.* 2010;36(11):1805–11.
20. He H, Yu J, Liu Y, Lu S, Liu H, Shi J, et al. Effects of FGF2 and TGF β 1 on the differentiation of human dental pulp stem cells in vitro. *Cell Biol Int.* 2008;32(7):827–34.
21. Lympieri S, Taraslia V, Tsatsoulis IN, Samara A, Velentzas AD, Agrafioti A, et al. Dental stem cell migration on pulp ceiling cavities filled with MTA, dentin chips, or Bio-Oss. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-8.
22. Casagrande L, Demarco FF, Zhang Z, Araujo FB, Shi S, Nör JE. Dentin-derived BMP-2 and odontoblast differentiation. *J Dent Res.* 2010;89(6):603–8.
23. Sakai VT, Zhang Z, Dong Z, Neiva KG, Machado M a a M, Shi S, et al. SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. *J Dent Res.* 2010;89(8):791–6.
24. Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S, et al. Dental Pulp Tissue Engineering with Stem Cells from Exfoliated Deciduous Teeth. *J Endod.* 2008;34(8):962–9.
25. Papaccio G, Graziano A, D'Aquino R, Graziano MF, Pirozzi G, Menditti D, et al. Long-term cryopreservation of dental pulp stem cells (SBP-DPSCs) and their differentiated osteoblasts: A cell source for tissue repair. *J Cell Physiol.* 2006;208(2):319–25.
26. Laino G, D'Aquino R, Graziano A, Lanza V, Carinci F, Naro F, et al. A New Population of Human Adult Dental Pulp Stem Cells: A Useful Source of Living Autologous Fibrous Bone Tissue. *J bone Miner Res.* 2005;20(8):1454–61.

27. Omori M, Tsuchiya S, Hara K, Kuroda K, Hibi H, Okido M, et al. A new application of cell-free bone regeneration: immobilizing stem cells from human exfoliated deciduous teeth-conditioned medium onto titanium implants using atmospheric pressure plasma treatment. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6(1):124.
28. Su WT, Chou WL, Chou CM. Osteoblastic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth induced by thermosensitive hydrogels with strontium phosphate. *Mater Sci Eng C.* 2015;52:46–53.
29. Kim S, Song JS, Jeon M, Shin DM, Kim SO, Lee JH. Ectopic Hard Tissue Formation by Odonto/Osteogenically In Vitro Differentiated Human Deciduous Teeth Pulp Stem Cells. *Calcif Tissue Int.* 2015;97(1):80–9.
30. Nowwarote N, Pavasant P, Osathanon T. Role of endogenous basic fibroblast growth factor in stem cells isolated from human exfoliated deciduous teeth. *Arch Oral Biol.* 2015;60(3):408–15.
31. Alkaisi A, Ismail AR, Mutum SS, Rifin Ahmad ZA, Masudi S, Razak NHA. Transplantation of human dental pulp stem cells: Enhance bone consolidation in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(10):1758.e1-1758.e13.
32. Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Sugito T, Yoshimi R, Nagasaka T, et al. A Feasibility of Useful Cell-Based Therapy by Bone Regeneration with Deciduous Tooth Stem Cells, Dental Pulp Stem Cells, or Bone-Marrow-Derived. *Mater Eng.* 2010;16(6).
33. Yamaza T, Kentaro A, Chen C, Liu Y, Shi Y, Gronthos S, et al. Immunomodulatory properties of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Stem Cell Res Ther.* 2010;1(1):5.
34. Seo BM, Sonoyama W, Yamaza T, Coppe C, Kikuri T, Akiyama K, et al. SHED repair critical-size calvarial defects in mice. *Oral Dis.* 2008;14(5):428–34.
35. Laino G, Graziano A, d’Aquino R, Pirozzi G, Lanza V, Valiante S, et al. An approachable human adult stem cell source for hard-tissue engineering. *J Cell Physiol.* 2006;206(3):693–701.
36. Huang GT-J, Yamaza T, Shea LD, Djouad F, Kuhn NZ, Tuan RS, et al. Stem/Progenitor Cell-Mediated *De Novo* Regeneration of Dental Pulp with Newly Deposited Continuous Layer of Dentin in an *In Vivo* Model. *Tissue Eng Part A.* 2010;16(2):605–15.
37. Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT. Stem cell-based biological tooth repair and regeneration. *Trends Cell Biol.* 2010;20(12):715–22.
38. He W, Wang Z, Luo Z, Yu Q, Jiang Y, Zhang Y, et al. LPS Promote the odontoblastic differentiation of human dental pulp stem cells via MAPK signaling pathway. *J Cell Physiol.* 2015;230(3):554–61.
39. Li S, He H, Zhang G, Wang F, Zhang P, Tan Y. Connexin43-containing gap junctions potentiate extracellular Ca²⁺-induced odontoblastic differentiation of human dental pulp stem cells via Erk1/2. *Exp Cell Res.* 2015;338(1):1–9.

40. Zhou C, Yang G, Chen M, Wang C, He L, Xiang L, et al. Lhx8 mediated Wnt and TGF β pathways in tooth development and regeneration. *Biomaterials*. 2015;63:35–46.
41. Zhu L, Yang J, Zhang J, Lei D, Xiao L, Cheng X, et al. In vitro and in vivo evaluation of a nanoparticulate bioceramic paste for dental pulp repair. *Acta Biomater*. 2014;10(12):5156–68.
42. Alsanea R, Ravindran S, Fayad MI, Johnson BR, Wenckus CS, Hao J, et al. Biomimetic approach to perforation repair using dental pulp stem cells and dentin matrix protein 1. *J Endod*. 2011;37(8):1092–7.
43. He F, Yang Z, Tan Y, Yu N, Wang X, Yao N, et al. Effects of Notch ligand Delta1 on the proliferation and differentiation of human dental pulp stem cells in vitro. *Arch Oral Biol*. 2009;54(3):216–22.
44. d’Aquino R, Graziano a, Sampaolesi M, Laino G, Pirozzi G, De Rosa a, et al. Human postnatal dental pulp cells co-differentiate into osteoblasts and endotheliocytes: a pivotal synergy leading to adult bone tissue formation. *Cell Death Differ*. 2007;14(6):1162–71.
45. S. Sohn, Y. Park, S.Srikanth, A.Song, B. Yu, K.-H. Shin, M.K. Kang, C. Wang, Y. Gwack, N.-H. Park & RHK. The role of ORAI1 in the Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells. *J Dent Res*. 2015;94(11):1560–7.
46. Hu X, Lin C, Shen B, Ruan N, Guan Z, Chen Y, et al. Conserved odontogenic potential in embryonic dental tissues. *J Dent Res*. 2014;93(5):490–5.
47. Cui X, Chen L, Xue T, Yu J, Liu J, Ji Y, et al. Human umbilical cord and dental pulp-derived mesenchymal stem cells: Biological characteristics and potential roles in vitro and in vivo. *Mol Med Rep*. 2015;11(5):3269–78.
48. Lu J, Dai J, Wang X, Zhang M, Zhang P, Sun H, et al. Effect of fibroblast growth factor 9 on the osteogenic differentiation of bone marrow stromal stem cells and dental pulp stem cells. *Mol Med Rep*. 2015;11(3):1661–8.
49. Chan B, Wong RWK, Rabie B. In vivo production of mineralised tissue pieces for clinical use: A qualitative pilot study using human dental pulp cell. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(6):612–20.
50. Kraft DCE, Bindslev DA, Melsen B, Abdallah BM, Kassem M, Klein-Nulend J. Mechanosensitivity of dental pulp stem cells is related to their osteogenic maturity. *Eur J Oral Sci*. 2010;118(1):29–38.
51. Otaki S, Ueshima S, Shiraishi K, Sugiyama K, Hamada S, Yorimoto M, et al. Mesenchymal progenitor cells in adult human dental pulp and their ability to form bone when transplanted into immunocompromised mice. *Cell Biol Int*. 2007;31(10):1191–7.
52. Dai J, Wang J, Lu J, Zou D, Sun H, Dong Y, et al. The effect of co-culturing costal chondrocytes and dental pulp stem cells combined with exogenous FGF9 protein on chondrogenesis and ossification in engineered cartilage. *Biomaterials*. 2012;33(31):7699–711.

53. Su WT, Chiou WL, Yu HH, Huang TY. Differentiation potential of SHEDs using biomimetic periosteum containing dexamethasone. *Mater Sci Eng C*. 2016;58:1036–45.
54. Morszeck C, Vollner F, Saugspier M, Brandl C, Reichert TE, Driemel O, et al. Comparison of human dental follicle cells (DFCs) and stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) after neural differentiation in vitro. *Clin Oral Investig*. 2010;14(4):433–40.
55. Beigi M-H, Ghasemi-Mobarakeh L, Prabhakaran MP, Karbalaie K, Azadeh H, Ramakrishna S, et al. In vivo integration of poly(ϵ -caprolactone)/gelatin nanofibrous nerve guide seeded with teeth derived stem cells for peripheral nerve regeneration. *J Biomed Mater Res Part A*. 2014 Mar;102(12):1-14.
56. Nishino Y, Ebisawa K, Yamada Y, Okabe K, Kamei Y, Ueda M. Human deciduous teeth dental pulp cells with basic fibroblast growth factor enhance wound healing of skin defect. *J Craniofac Surg*. 2011;22(2):438–42.