

Células-tronco e a odontologia

Cássia Lasakosvitsch Kolya
Cirurgiã-dentista.
São Paulo – SP [Brasil]
cassiak@gmail.br

Fernanda Lasakosvitsch Castanho
Doutora em Ciências – Unifesp;
Professora do curso de Medicina – Uninove.
São Paulo – SP [Brasil]
flcastanho@uninove.br

As células-tronco têm sido empregadas em diversas áreas da saúde, inclusive na odontologia, visando à formação e à regeneração dental. Células mesenquimais e polpa dental são fontes de células-tronco, que podem diferenciar-se em fibroblastos, cementoblastos, osteoblastos, componentes do tecido conjuntivo e odontoblastos envolvidos na formação da dentina. Para que ocorra tal diferenciação, são necessários alguns sinais, denominados morfógenos, que direcionarão as etapas do desenvolvimento e da regeneração dental. Um dos desafios da engenharia tecidual é desvendar esses sinais e etapas para tentar entender as sinalizações necessárias à reprodução de dentes de substituição. Os avanços das pesquisas com células-tronco e a bioengenharia tecidual abrem oportunidades para desenvolver novas terapias, com o intuito de restaurar a integridade estrutural de tecidos dentários.

Palavras-chave: Bioengenharia. Células-tronco. Morfógenos. Odontologia.

1 Introdução

A boca é mais do que “a porta de entrada” de alimentos: malcuidada, pode também ser o caminho para muitas doenças. A falta de cuidados com a boca favorece o aparecimento de cáries e o surgimento das periodontopatias – doenças dos tecidos que circundam os dentes (gengiva, ligamento, alvéolo-dentário e osso alveolar) – que desencadeiam doenças sistêmicas que podem levar à perda dos dentes (D’ELBOUX; ALVES, 2003).

Vários fatores contribuem para a perda dentária em indivíduos sadios: o hábito de fumar, o consumo de álcool, a má higiene bucal, o estresse, os traumatismos dentais decorrentes de atividades esportistas, entre outros. (D’ELBOUX; ALVES, 2003).

Pesquisas realizadas pelo Ministério da Saúde com adolescentes brasileiros mostram que 45% já perderam, pelo menos, um dente por negligência na saúde bucal e 28% tiveram todos os dentes extraídos de uma das arcadas. O panorama brasileiro é alarmante, pois 8 milhões de brasileiros não têm nenhum dente e 30 milhões dos que possuem algum, não utilizam prótese (JORNAL DO BRASIL ONLINE, 2006).

A exclusão social no país revela também outro dado: de 30% a 40% da população nunca foi ao dentista. As pessoas de baixa renda têm pouco acesso às informações sobre higiene bucal, mesmo as mais simples, como o uso diário do fio dental e a troca periódica da escova, além de poucas condições de adquirir esses materiais (JORNAL DO BRASIL ONLINE, 2006).

A perda dos dentes pode ser compensada com métodos protéticos em pacientes que estejam parcial ou totalmente edentados. Fazer uma prótese sobre implante, ou outra reabilitação, sempre representa um desafio, pois muitos pacientes apresentam diferentes graus de dificuldade para se adaptarem às próteses removíveis ou totais, em razão de fatores anatômicos, fisiológicos, psíquicos e protéticos.

O melhor dente de substituição teria de ser feito a partir do tecido do próprio paciente

e cultivado no próprio local do dente. Com os avanços da biologia de células-tronco e da bioengenharia tecidual, essa possibilidade se torna cada vez mais real (DUAILIBI, et al., 2004)

A célula-tronco, objeto de estudo de várias pesquisas recentes, é tratada por pesquisadores e diversos profissionais da área da saúde como importante arma para combater muitas doenças, principalmente aquelas que desafiam a ciência há muito tempo. A chave para a utilização das células-tronco é a sua capacidade de diferenciação em vários tipos celulares, de acordo com o estímulo recebido.

As células-tronco embrionárias são derivadas de embriões que se desenvolvem de óvulos fertilizados *in vitro*, doados para pesquisas. Esses embriões têm tipicamente quatro ou cinco dias de idade e são vistos, pelo microscópico, como uma bola oca de células chamada blastocisto. Essas células possuem a característica de se diferenciarem de qualquer tipo celular e são chamadas totipotentes (SLACK, 2000).

Já o termo pluripotente é utilizado para descrever células-tronco derivadas das três camadas germinativas embrionárias – mesoderme, ectoderme e endoderme. Os diferentes tipos de células especializadas que compõem o corpo são originários dessas três camadas. Células pluripotentes possuem a capacidade de dar origem a qualquer tipo celular (SLACK, 2000).

As chamadas células-tronco adultas são consideradas multipotentes, isto é, são células indiferenciadas (não especializadas), encontradas entre as células diferenciadas dentro de um tecido ou órgão e podem renovar-se e diferenciar-se para produzir tipos especializados. O papel primário das células-tronco adultas em um organismo vivo é manter e reparar o tecido no qual elas são encontradas.

Hoje, sabe-se que há várias fontes de células-tronco adultas, tais como medula óssea, sangue, córnea e retina, fígado, pele, trato gastrintestinal, pâncreas e polpa dental (SLACK, 2000). Uma das características mais importantes das células-tronco adultas é a plasticidade, que significa a habilidade de uma célula-tronco adulta

de um tecido diferenciar-se em tipos celulares especializados de outro. Sob condições experimentais, por exemplo, células-tronco adultas da medula óssea geram células semelhantes a neurônios ou a qualquer outro tipo celular encontrado no cérebro. Evidências sugerem que, de acordo com o ambiente, algumas células são capazes de reprogramação genética para gerar células especializadas características de outros tecidos (CLARKE et al., 2000).

Entre as maiores descobertas dos últimos tempos, as células-tronco estão sendo empregadas no tratamento de várias doenças, como o câncer, a degeneração neuronal, na recuperação de pacientes tetraplégicos e paraplégicos (CUTLER; ANTIN, 2001) e, inclusive, no campo da odontologia. Hoje, várias pesquisas apontam a utilização de células-tronco embrionárias ou adultas na formação dental de cobaias (DUAILIBI et al., 2004). Talvez, num futuro não muito distante, a utilização de células-tronco na formação e na regeneração dentária seja um procedimento corriqueiro. Isso significa um grande passo em direção ao sonho de pacientes usuários de próteses: o de voltar a apresentar dentes próprios.

A finalidade deste trabalho é atualizar o leitor sobre os avanços nas pesquisas das células-tronco e sua utilização na formação e regeneração dental.

2 Fontes de células-tronco

2.1 Medula e sangue

A medula óssea parece conter três populações de células-tronco: hematopoiéticas (JACKSON et al., 2001), células estromais (ORLIC et al., 2001) e células progenitoras endoteliais (ASSAHARA et al., 1999). Células-tronco hematopoiéticas são células isoladas do sangue e da medula óssea que podem renovar-se, diferenciar-se em uma variedade de células especializadas e sofrer apoptose (TILL; McCULLOUGH, 1961). As células do estroma são uma população

mista que pode gerar osso, cartilagem, gordura e tecido fibroso e conjuntivo (ARAÚJO, 2001). As células progenitoras endoteliais podem formar novos vasos por três mecanismos: angiogênese – capilares que resultam de brotos originados de vasos já existentes (CARMELIET, 2000); arteriogênese – aparecimento de vasos que estariam “adormecidos”, embora alguns acreditem na possibilidade de neoformação (SCHAPER; SECHOLZ, 2003) e vasculogênese – formação de novos vasos ou remodelação dos já existentes (ASSAHARA et al., 1999).

2.2 Cordão umbilical e sangue da placenta

O cordão umbilical e a placenta são ricas fontes de CTH. Pesquisas realizadas sugerem que o sangue do cordão umbilical contém células capazes de desenvolver células de camadas germinativas múltiplas (multipotentes) ou mesmo todas as camadas germinativas: endoderme, ectoderme e mesoderme (pluripotentes) (LAUGHLIN, 2001).

2.3 Fontes de células-tronco e a odontologia

Atualmente, as pesquisas no campo da odontologia estão voltadas para novas descobertas sobre a utilização de células-tronco na formação dental ou na regeneração de tecido bucal.

Algumas fontes dessas células são bastante exploradas. Entre elas estão as células-tronco mesenquimais que têm sido isoladas da medula óssea, do tecido adiposo e dos dentes decíduos (BARRY; MURPHY, 2004). Células mesenquimais presentes na região periodontal podem diferenciar-se dos fibroblastos, osteoblastos e cementoblastos e são responsáveis pelo reparo do ligamento periodontal. A localização paravascular dessas células progenitoras sugere que suas fontes sejam o sangue ou a medula.

Outra grande descoberta foi a identificação de uma população de células-tronco adultas na polpa dental com capacidade de se diferenciar dos fibroblastos, componentes do tecido conjuntivo, e dos odontoblastos, envolvidos na formação da dentina (MADAN; KRAMER, 2005). É possível utilizar células-tronco da polpa de dentes decíduos, uma vez que essas células, por um curto período, permanecem vivas dentro dos dentes depois que estes caem, o que sugere que elas possam ser armazenadas (GRONTHOS et al., 2000).

3 Sinalização para a diferenciação de células-tronco

O desenvolvimento de vertebrados, desde o início até o término da diferenciação de células-tronco, depende de interações indutíveis entre o epitélio e o mesênquima adjacente. Essas interações possuem duas características principais: a capacidade de o tecido produzir estímulos e a de receber e responder a eles. Na esfera molecular, essas interações envolvem uma complexa rede sinalizadora composta de várias moléculas de sinalização, de seus receptores e dos sistemas de controle transcricional. As induções embrionárias ocorrem por meio de interações entre células e tecidos e são mediadas por moléculas sinalizadoras conhecidas como fatores de crescimento (ZHANG et al., 2005). Também chamados de morfógenos, esses fatores compreendem algumas famílias de proteínas conservadas: *bone morphogenetic protein* (proteínas morfogenéticas do osso, BMP), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), proteínas Hedgehog (Hh) e proteínas *wing-less* e *int* (Wnt). Essas proteínas exibem uma sinalização redundante, cada uma com expressão temporal e espacial distinta no início do padrão de formação, da morfogênese e da citodiferenciação. No complexo craniofacial, elas governam o modelamento e a morfogênese do dente e as estruturas periodontais associadas, que incluem o osso alveolar, o cimento, o liga-

mento periodontal e a gengiva. (NAKASHIMA; REDDI, 2003).

Durante o reparo de uma injúria, células da polpa dental proliferam e se diferenciam dos odontoblastos para formar a dentina. Em cultura, a formação de odontoblastos é acompanhada pela expressão de proteína da matriz da dentina 1, (DMP1), sialoproteína da dentina (Dsp) e fosfoproteína da dentina (Dpp). Além disso, há um aumento da expressão de osteocalcina (marcador para odontoblasto diferenciado) e a mineralização da matriz. Células da polpa em cultura expressam proteínas da família BMP e seus receptores. Em resposta ao tratamento com BMP recombinante, células mesenquimais derivadas da polpa se diferenciam dos odontoblastos, formadores de dentina (NAKASHIMA, REDDI, 2003).

As proteínas BMP desempenham papel crucial na morfogênese do dente. No desenvolvimento craniofacial, essas proteínas estão envolvidas nas interações indutíveis entre o epitélio dental e o mesênquima, de maneira estágio-dependente. Elas também estão relacionadas com a família TGF-B. Os ligantes BMP e TGF-B possuem função de proteínas cinases e, embora eles se liguem a diferentes receptores, agem em colaboração durante a morfogênese do dente e do osso.

Alguns estudos têm demonstrado que vários membros da superfamília do TGF-B são expressos no desenvolvimento dos dentes desde os estágios iniciais até a fase adulta. Entre eles está o TGF-B1, que pode regular a diferenciação de odontoblastos e a síntese de matriz extracelular *in vitro*. Outro membro da família, o TGF-B3, mostrou-se capaz de induzir a mineralização ectópica da polpa dental em germes dentais de fetos de camundongos, também *in vitro*, por meio do aumento dos níveis de osteocalcina e colágeno tipo I em células da polpa dental. Assim, esses estudos mostram que o TGF-B3 é capaz de regular a diferenciação de células-tronco da polpa dental em odontoblastos (HUOJIA et al., 2005).

4 Avanços na bioengenharia dental versus barreiras legais

As pesquisas sobre bioengenharia dental estão sendo realizadas em parceria com cientistas estadunidenses e brasileiros e têm revolucionado a odontologia.

Os estudos referem-se ao uso das células-tronco na geração de novos dentes idênticos aos originais, que são colocadas em um molde de polímero biodegradável sem risco de serem rejeitadas pelo receptor, uma vez que o transplante é autólogo. A função desse arcabouço biodegradável é orientar o crescimento das células, servindo de suporte, que, mais tarde, será substituído por um novo tecido (DUAILIBI et al., 2004).

A formação e a regeneração dental a partir das células indiferenciadas têm demonstrado resultados encorajadores. Os pesquisadores identificaram que células epiteliais e mesenquimais retiradas dos primeiros e dos segundos molares de ratos e cultivadas antes de serem semeadas nos moldes biodegradáveis geravam estruturas dentárias, como esmalte, dentina e tecido de polpa.

Apesar de todos esses avanços, muitos mistérios sobre a sinalização celular que direciona a morfogênese de dentes precisam ser desvendados. Pesquisadores pretendem fazer com que as células-tronco dos dentes e seus arredores regenerem esmalte ou coroas, porém ainda é pouco provável que consigam fazer com que um dente nasça do nada, mesmo com a utilização da bioengenharia (SOARES, 2005).

Os benefícios trazidos pelas pesquisas com células-tronco e pela clonagem terapêutica são inegáveis, mas seu progresso encontra-se, atualmente, limitado a leis confusas e com pouco consenso entre os países no que se refere a regulamentação e investimento. São poucos os países em que se permite a utilização de embriões humanos em pesquisas de células-tronco e clonagem, como na Grã-Bretanha.

A Europa está dividida. Alemanha, França e Espanha adotaram leis que proíbem as clonagens reprodutiva e terapêutica; a Itália

e a Noruega permitem as pesquisas com células-tronco embrionárias humanas. Esse cenário, porém, está em constante mudança, e alguns países, como a Itália e Alemanha, pretendem rever suas leis.

O Brasil, assim como a Argentina, o Chile, o Peru e o Uruguai, veta a clonagem, mas a legislação recém-aprovada permite que se realizem pesquisas com células-tronco embrionárias e garante, inclusive, financiamento. Apenas a Colômbia possibilita tanto a clonagem terapêutica quanto as pesquisas com células-tronco embrionárias.

Observa-se que não há consenso entre os países sobre o assunto e dificilmente será alcançado em razão das diferenças culturais, religiosas e dos interesses políticos dos diversos países envolvidos nas pesquisas (GARDNER; WATSON, 2005).

5 Considerações finais

As pesquisas sobre os mecanismos moleculares que direcionam a morfogênese de dentes fornecem dados sobre o padrão da expressão de moléculas regulatórias bem como suas funções. Tais informações são utilizadas no estudo da regeneração dental. O conhecimento obtido da biologia das células-tronco e da regulação molecular da morfogênese dental contribui para a construção de estratégias futuras na engenharia de tecidos aplicada à odontologia, com o desenvolvimento de novas terapias que visam à restauração da integridade estrutural de tecidos dentários.

A identificação de várias moléculas bioativas, incluindo fatores de crescimento, seqüestradas na matriz da dentina, traz perspectivas para efetuar o reparo do complexo dentina-polpa (SMITH; LESOT, 2001). Outra perspectiva é a da regeneração periodontal. A bioengenharia, associada aos conhecimentos sobre células-tronco e à morfogênese dental, sinaliza um futuro promissor, pois o transplante autólogo dessas células representará uma saída para os pacientes que apresentam dificuldades de adaptação a próteses removíveis.



Stem cells and Odontology

The stem-cells have been employed in diverse health areas, also in the odontology aiming the dental formation and regeneration. Mesenchymal cells and dental pulp are sources of stem cell capable of differentiation in fibroblasts, cementoblasts, osteoblasts connective tissue compounds and odontoblasts involved in dentine formation. So that such differentiation occurs, some signals called morphogens are necessary, that will direct the stages of development and dental regeneration. One of the challenges of tissue engineering is to unmask these signals and stages to try to understand the necessary signalings for the substitution tooth reproduction. Advances of researches with stem-cells and tissue engineering open chances for develop new therapies that aim the restoration of structural integrity of dental tissue.

Key words: Bioengineering. Morphogens. Odontology. Stem-cells.

Referências

- ARAÚJO, J. D. DE; ARAÚJO, J. D. DE F.; CIORLIN, E., RUIZ, M. A., RUIZ, L. P.; GRECO, O. T.; LAGO, M. R.; ARDITO, R. V. *Vasc Br*, 4(4), p. 357-365, 2005.
- ASSAHARA T., MASUDA H., TAKAHASHI T., ET AL. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res.*; v. 85, p. 221-228, 1999.
- BARRY, F. P.; MURPHY, J. M. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, Londres, v. 36, n. 4, p. 568-584, 2004.
- CARMELIET, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med.*; v. 6, p. 389-395, 2000.
- CLARKE, D. L. et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science*, Washington, v. 288, n. 5471, p. 1660-1663, 2000.
- CUTLER, C.; ANTIN, J. H. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review. *Stem Cells*, Dayton, Ohio, v. 19, n. 2, p. 108-117, 2001.
- D'ELBOUX, Y.; ALVES, M. Muitas doenças têm origem na boca. *Revista Super Saudável*, Yakult do Brasil, São Paulo, n. 16, p. 8-9, 2003. Disponível em: <http://www.yakult.com.br/novo_portal/super_saudavel/16/yakult16.pdf>. Acesso em: 4 dez. 2006.
- DUAILIBI, M. T. et al. Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. *Journal of Dental Research*, Chicago, v. 83, n. 7, p. 523-528, 2004.
- GARDNER, R.; WATSON, T. Colcha de retalhos da lei. *SCIENTIFIC AMERICAN*, ano 4, n. 39, p. 82-87, 2005.
- GRONTHOS, S. et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, Washington, v. 97, n. 25, p. 13625-13630, 2000.
- HUOJIA, M. et al. TGF-beta3 induces ectopic mineralization in fetal mouse dental pulp during tooth germ development. *Development, Growth & Differentiation*, Tóquio, v. 47, n. 3, p. 141-152, 2005.
- JACKSON, K.; MAJIKI, S.M., WANG, H.; POCIUS, J.; HARTLEY, C. J.; MAJESKY, M. W.; ENTMAN, M. L.; MICHAEL, L. H.; HIRCHI, K. K.; GOODELL, M. A. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J. Clin. Invest.* v. 107, p. 1-8, 2001.
- JORNAL DO BRASIL ONLINE. Disponível em: <<http://www.odontologia.com.br/noticias.asp?id=800&idesp=12&ler=s>>. Acesso em: 26 dez. 2006.
- LAUGHLIN, M. J. Umbilical cord blood for allogeneic transplantation in children and adults. *Bone Marrow Transplant.* v. 27, p. 1-6, 2001.
- MADAN, A. K.; KRAMER, B. Immunolocalization of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in the developing root and supporting structures of the murine tooth. *Journal of Molecular Histology*, Holanda, v. 36, n. 3, p. 171-178, 2005.
- NAKASHIMA, M.; REDDI, A. H. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nature Biotechnology*, Nova York, v. 21, n. 9, p. 1025-1032, 2003.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions - 2001. In: *Site Stem Cell Information*, U. S. Department of Health and Human Services, Maryland, USA, 2001. Disponível em: <<http://stemcells.nih.gov/staticresources/info/scireport/PDFs/fullrptstem.pdf>>. Acesso em: 4 dez. 2006.
- ORLIC, D.; KAJSTURA, J.; CHIMENTI, S.; JAKONIUK, I.; ANDERSON, S. M.; LI, B.; PICKEL, J.; MCKAY, R.; NADAL-GINARD, B.; BODINE, D. M.; LERI, A.; ANVERSA, P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*, v. 410, p. 701-705, 2001.

SCHAPER W., SECHOLZ D. Factors regulating arteriogenesis. *Thromb Vasc Biol.*, v. 23 p. 1143-1151, 2003.

SLACK, J. M. Stem cells in epithelial tissues. *Science*, Washington, v. 287, n. 5457, p. 1431-1433, 2000.

SMITH, A. J.; LESOT, H. Induction and regulation of crown dentinogenesis: embryonic events as a template for dental tissue repair? *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, Boca Raton, USA, v. 12, n. 5, p. 425-437, 2001.

SOARES, C. Manutenção interna. *Scientific American*, ano 4, n. 39, p. 70-71, 2005.

TILL, J. E.; McCULLOUGH, E. A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radat. Res.* v. 14, p. 213-222, 1961.

ZHANG, Y. D. et al. Making a tooth: growth factors, transcription factors, and stem cells. *Cell Research*, Beijing, China, v. 15, n. 5, p. 301-316, 2005.

Recebido em 6 abr. 2006 / aprovado em 17 maio 2006

Para referenciar este texto

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



