

# Células madre en odontología: nuevas perspectivas

## Stem cells in dentistry: new perspectives

### Diana G. Argüello

Odontóloga, especialista en ortodoncia y ortopedia dentofacial. Doctorando en IHEM (CONICET-UNCuyo).

### Julio Arias

Odontólogo, especialista, cirujano maxilofacial, docente de posgrado, Universidad Nacional de Cuyo, Círculo Odontológico de Mendoza.

### Diego M. Bustos

Investigador independiente de CONICET en el IHEM (CONICET-UNCuyo), doctor de la Universidad de Buenos Aires.

### Maria Uhart

Investigadora adjunta de CONICET en el IHEM (CONICET-UNCuyo), doctora en Biología Molecular y Biotecnología UNSAM.

### Abstract

In the dentistry field, therapeutic alternatives with a conservative philosophy currently prevail. However, with the advent of stem cell (SC) treatments, therapeutic possibilities are expanding, seeking a combination and balance between traditional intervention and the possibility of replacing damaged anatomical structures through tissue regeneration, using stem cells or their derivatives.

Keywords: dental stem cells, regeneration, odontology, immunoregulation, therapy, COVID-19, biomaterials.

### Resumen

En el campo de la odontología, prevalecen actualmente alternativas terapéuticas con una filosofía conservadora. Sin embargo, con el advenimiento de los tratamientos con células madre (CM), se amplían las posibilidades terapéuticas, que buscan la combinación y el equilibrio entre la intervención tradicional y las posibilidades de reposición de estructuras anatómicas dañadas, a través de la regeneración de tejidos utilizando células madre o sus derivados.

**Palabras clave:** células madre dentales, regeneración, odontología, inmunoregulación, terapéutica, COVID-19, biomateriales.

### Introducción

Las células madre mesenquimales dentales (CMD) tienen capacidad de autorreplicarse y de diferenciarse a múltiples linajes. Esto significa que pueden dar origen, bajo determinadas condiciones, a células especializadas de diferentes tejidos funcionales<sup>(1)</sup>. En la cavidad bucal existen CMD de distintas fuentes, entre ellas se incluyen: pulpa dental (CMPd), ligamento periodontal (CMLp), folículo dental (CMfd), epitelio dental (CMed), papila apical (CMPa), médula ósea de hueso orofacial (CMMof), dientes temporarios (CMDt), encía (CMe), periostio (CMP), glándulas salivales (CMGs)<sup>(2)</sup> y bola adiposa de Bichat (CMBab)<sup>(3)</sup>. Las CMD representan una alternativa prometedora en odontología para su aplicación en terapéuticas regenerativas. Tal es el caso de su utilización en regeneración de defectos periodontales, demostrando ser más eficaces con el uso coadyuvante de matrices de colágeno<sup>(4, 5)</sup>, ligamento periodontal<sup>(6)</sup>, foramen apical<sup>(7)</sup> y tejido pulpar<sup>(8)</sup>. Asimismo,

existe una amplia variedad de biomateriales que se utilizan en conjunto con CMD, ya sea como vehículo, andamiaje, inductores y portadores de derivados de CMD<sup>(9)</sup>.

La presente revisión abarca el estado actual de cuatro aspectos fundamentales: en primer lugar, la obtención y aislamiento de CMD de distintos orígenes dentro de la cavidad bucal. En segundo lugar, las posibilidades de utilización de CMD o sus derivados, solas(os) o en combinación con biomateriales. Posteriormente, un análisis de la utilización de CMD en el tratamiento del COVID-19 y su función inmunoreguladora. Finalmente, cuáles son las perspectivas de tratamientos regenerativos con CMD a futuro, en la clínica odontológica diaria en Argentina.

### Revisión de literatura y criterio de inclusión

En esta revisión bibliográfica se incluyeron artículos referentes a CMD en odontología, publicados en los últimos cinco años. Se

utilizaron las plataformas Pubmed y Google Scholar.

En cuanto a la sección «Perspectivas futuras en regeneración y reparación de tejidos dentales», se utilizaron como criterio de búsqueda las aplicaciones que tengan lugar (o se encuentren bajo investigación) en la práctica clínica dentro del territorio argentino.

**Fuentes, aislamiento y potencial regenerativo de CMd**

**Clasificación general de las células madre**

Las células madre (CM) poseen una distribución ubicua en el organismo humano y tienen capacidad de diferenciación y autorrenovación. Estas pueden ser clasificadas según su origen y capacidad de diferenciación<sup>(10)</sup> en: totipotenciales, o aquellas con capacidad de diferenciarse en células de todo el organismo, dando origen así a células embrionarias y extraembrionarias; pluripotenciales, que dan origen a células embrionarias, es decir, de todas las capas germinales; multipotenciales, con la capacidad de diferenciarse en varios linajes celulares; oligopotenciales, las cuales son células con capacidad de diferenciarse a unos pocos linajes específicos; unipotenciales, que se diferencian a un único tipo de células; y finalmente, las células pluripotentes inducidas, aquellas generadas artificialmente por la técnica de reprogramación celular<sup>(11)</sup>, y su capacidad de diferenciación resulta similar a las células pluripotenciales. En la cavidad bucal, las CMd incluyen células formadoras de hueso, pulpa dental, cartílago, tejido nervioso, vasos sanguíneos, ligamento periodontal y dentina<sup>(12)</sup>.

**Fuentes de células madre dentales (CMd)**

Las CMd se originan del ectodermo de la cresta neural. Constituyen una población de reserva para la autodefensa y regeneración de tejidos dentales, como la pulpa dental (CMpd) y el ligamento periodontal (CMIp)<sup>(10, 13)</sup>, entre otros mencionados en el apartado anterior. Existen, además, otras fuentes de CMd dentro de la cavidad bucal. Algunas de ellas fueron representadas junto a las CMpd y CMIp en el esquema de la Figura 1 como, por

ejemplo, la pulpa dental de dientes deciduos o temporarios (CMdt), papila apical (CMpa), folículo dental (CMfd) y tejido gingival (CMg)<sup>(14)</sup> (Figura 1).



Figura 1. Fuentes de células madre en la cavidad bucal. A) Germen dentario. CM: Células Madre. fd: folículo dental. g: tejido gingival. B) Diente temporario con diente definitivo en proceso de erupción. pd: pulpa dental. dt: pulpa dental de dientes temporarios. C) Diente permanente con ápice inmaduro. lp: ligamento periodontal. pa: papila apical.

**Aislamiento de CMpd**

Los métodos de aislamiento de las CMd pueden clasificarse en dos tipos: método enzimático (ME) y por explante (MEX). La principal diferencia entre ambas metodologías es el tiempo de migración celular. Sin embargo, los estudios no revelan evidencia de cambios en cuanto a morfología celular, expresión de marcadores celulares, potencial y tiempo de diferenciación celular<sup>(15)</sup>.

En el Laboratorio de Integración de Señales Celulares del Instituto de Histología y Embriología Dr. M. Burgos, se aislaron CMpd

mediante ME y MEX de tejido (protocolo próximo a publicar). La Figura 2 muestra imágenes de los tercios de corte dentario de un premolar. En la zona basal del primer tercio se observa el filete pulpar del cual se extraen las CMpd. Luego de 72 horas del procesamiento del tejido pulpar e incubación *in vitro* en estufa de cultivo en placas de seis wells, se observaron «unidades formadoras de colonias», a partir de las cuales migran y proliferan las CMpd (Figura 3).



Figura 2. Tercios de corte dentario de un diente premolar. a) Filete pulpar.

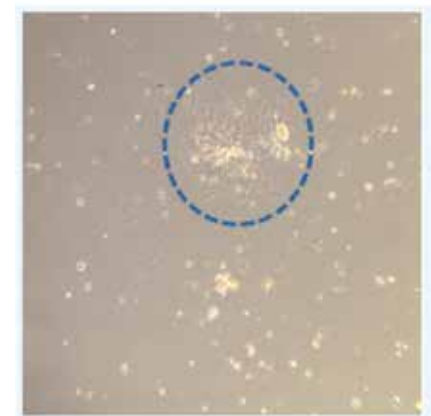


Figura 3. Células madre mesenquimales de pulpa dental. Unidad formadora de colonias indicada por círculo punteado (amplificación 20X).

**Aplicaciones regenerativas en odontología**

Las CMd en combinación con diferentes andamiajes biocompatibles, son utilizados para terapias regenerativas en odontología, ya sea de defectos óseos, tejido periodontal y de tejido pulpar<sup>(16)</sup>.

### Células madre dentales en regeneración pulpar

Cuando el tejido pulpar se ve afectado por un cuadro de inflamación e infección como consecuencia de una lesión cariosa, trauma o lesiones endoperiodontales, resulta necesario recurrir a terapéuticas que extraigan el tejido pulpar del diente, como las endodoncias. Sin embargo, el resultado final, desde una perspectiva conservadora, es un diente que ha perdido finalmente la capacidad de defensa y regeneración que le otorgaba la presencia de tejido pulpar. Es por ello que, actualmente, existen esfuerzos enfocados en desarrollar alternativas de tratamiento que permitan combinar la terapéutica existente con regeneración 3D de la pulpa dental dentro del canal radicular del diente del paciente<sup>(17)</sup>.

Recientemente, la utilización conjunta de construcciones tridimensionales hechas con biomateriales y CMd implantadas en conductos radiculares de animales, ha demostrado la regeneración de tejido vascularizado similar a la pulpa<sup>(18, 19)</sup>. En humanos, la utilización de hidrogeles –cuya flexibilidad y elasticidad imita la matriz extracelular de la pulpa dental– como vehículo de CMd o de moléculas bioactivas que estimulen a CMd progenitoras residentes o implantadas, demuestran un potencial prometedor en reemplazo de tratamientos endodónticos actuales<sup>(20)</sup>.

### Células madre dentales en regeneración óseo-periodontal

Las CMd autólogas pueden ser utilizadas en la reconstrucción de defectos óseos craneofaciales grandes o localizados<sup>(21)</sup>. Sin embargo, entre las limitaciones de la terapia celular se encuentra la falta de adherencia de las células al biomaterial de andamiaje, lo que no permite descartar la posibilidad de migración celular hacia otras áreas del organismo fuera del defecto óseo. Es por ello que asumen un rol sustancial terapias quimiotácticas de CMd. Tal es el caso de la proteína 5 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP5). Estudios realizados en modelos de enfermedad periodontal en minipigs, indican que la inyección en el nicho inflamatorio de IGFBP5, mejora la migración, quimiotaxis, diferenciación osteo/dentinogénica y la proliferación celular de las CMd en condiciones inflamatorias<sup>(22)</sup>.

Asimismo, las CMd son capaces de diferenciarse en distintos linajes (hueso, cemento, ligamento periodontal) y regenerar, bajo medios inductivos específicos *in vitro* y en implantación subcutánea de animales inmunosuprimidos, diferentes estructuras requeridas para la reconstrucción de un complejo periodontal dañado<sup>(23, 24)</sup>. No obstante, se necesitan más estudios en animales para combinar perfectamente el uso de CMd con andamiajes 3D en la regeneración periodontal *in vivo*.

Las investigaciones *in vitro* apuntan a la optimización de estos biomateriales y andamiajes utilizados en la regeneración de tejido óseo. Estudios previos de nuestro grupo demuestran que la incorporación de proteínas 14-3-3 sobre hidrogeles de gelatina metacrilada, aumenta el potencial de diferenciación osteogénica de CM derivadas de tejido adiposo<sup>(25)</sup>. Asimismo, se esperan resultados similares con CMd actualmente en investigación en nuestro laboratorio.

La bibliografía expone resultados de investigaciones en humanos en los que se ha logrado la recuperación del periodonto de inserción con disminución en la movilidad dentaria, profundidad de la bolsa periodontal y aumento de la densidad mineral ósea, por medio de injertos alogénicos de CMd en un paciente adulto con enfermedad periodontal<sup>(26)</sup>.

### CMd en regeneración de diente completo

La terapia de reemplazo de un diente perdido por un implante de bioingeniería (diente biológico), es aún impracticable. Sin embargo, existen estudios alentadores al respecto<sup>(27)</sup>. Un andamiaje teóricamente ideal debe contar con las siguientes características: ser biocompatible, biodegradable y que dirija la adhesión, migración, proliferación y diferenciación celular apropiada en el tejido diana<sup>(28)</sup>.

En este último aspecto, los andamios descelularizados juegan un rol principal y han ganado popularidad en la medicina regenerativa. Andamios como los brotes dentarios porcinos descelularizados sembrados con CMd en minipigs, ayudan a la formación de un diente completo mineralizado *in vivo*<sup>(23)</sup>.

Asimismo, mediante métodos de ingeniería de tejidos 3D, se han logrado caracterizar estructuras recombinantes de tejido dental posnatal y CMd como un posible modelo para la generación de un diente biológico, tras el trasplante subcutáneo en ratas atímicas (carecen de glándula del timo normal, poseen un sistema inmunitario defectuoso)<sup>(29)</sup>.

### Biomateriales y terapias con CMd

Como ha sido mencionado al comienzo de este artículo, las terapias con CMd en combinación con distintos biomateriales, representan una alternativa promisoriosa en el campo de la medicina regenerativa. También, los biomateriales deben cumplir con características elementales para lograr su propósito en los tejidos dañados. Estos deben ser biocompatibles, biodegradables, adaptables al defecto o lugar de inyección/colocación, deben tener una resistencia mecánica óptima para sus condiciones de sometimiento particulares y, finalmente, deben lograr una red cohesiva célula-material<sup>(30)</sup>.

El vehículo utilizado para la administración de CMd o biomaterial que sirve de andamiaje, influye en la capacidad de diferenciación celular, en la administración eficiente de células y destino de las mismas, luego del trasplante. Asimismo, existen otros factores inherentes al biomaterial que influyen en el éxito de estas terapias, como son la tasa de expulsión y la dosis de células aplicadas. En numerosas pruebas con CMd en las que se ha utilizado la inyección de preparaciones de células de alta densidad, se han observado bajas tasas (hasta de 1 %) de retención celular a los pocos días del trasplante<sup>(31)</sup>. Resulta claro que, actualmente, se requieren investigaciones para solventar este problema. En este sentido, estudios sobre biomateriales 3D, realizados por nuestro equipo de investigación, en colaboración con especialistas en biomateriales del INTEMA (CONICET-Unmdp), demuestran la efectividad en inducción de diferenciación osteogénica y adhesión celular en bioimpresiones de materiales 3D con el agregado de la proteína 14-3-3<sup>(25)</sup>, siendo, a su vez, la sinergia entre estructura y composición del biomaterial un factor clave para la adhesión, diferenciación y proliferación celular<sup>(32)</sup>.

Actualmente, se llevan a cabo en nuestro laboratorio los ensayos *in vitro* para la aplicación de este tipo de biomateriales 3D (y otros en colaboración con investigadores de la UNCuyo) en materia de regeneración ósea en odontología.

### Propiedades inmunorreguladoras de las CMd

Las propiedades inmunorreguladoras de las CMd, demuestran potenciales aplicaciones para la terapia de enfermedades autoinmunes, y también podrían tener un rol protagónico en la recuperación de pacientes con enfermedad periodontal<sup>(33)</sup>.

Las CMd de origen pulpar, gingival y peri-dontal muestran la capacidad de disminuir la proliferación de células T CD3+ activadas y la generación *in vitro* de subconjuntos de células que presentan un fenotipo regulador, como son: T CD4+, CD25+, Foxp3+ y CD4+, CD25+, CTLA-4+<sup>(34)</sup>.

Se han estudiado distintos mecanismos por los cuales las CMd cumplen un rol en la inmunorregulación. Entre ellos se puede mencionar, por ejemplo, la supresión de respuesta de células T *in vitro* mediado por la acción de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), metabolismo de triptófano y estrés celular. Sin embargo, *in vivo*, el papel inmunorregulador se desarrolla en un equilibrio entre la eliminación de procesos infecciosos, diferenciación y reparación de tejidos. Es decir, que la inmunorregulación local y transitoria ejercida por parte de las CMd en el tejido dañado, beneficiaría al proceso de diferenciación para la reparación del daño tisular<sup>(35)</sup>.

### CMd en el tratamiento de la enfermedad COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 (del inglés Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), causante etiológico de la enfermedad COVID-19, que ha ocasionado la actual pandemia con un altísimo impacto en el mundo entero, se caracteriza por producir el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), entre otras manifestaciones clínicas. Puede infectar a células que expresan el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2). En algunos pacientes, la fuerte e innata respuesta inmune desregulada del

huésped y tormenta de citocinas, causa lesiones patológicas en pulmón, edema pulmonar y dificultad respiratoria aguda, entre otras graves consecuencias, por lo que se lo ha llegado a caracterizar en ciertos casos como un «desastre multisistémico»<sup>(36)</sup>.

Debido a esta característica en la fisiopatología y patogenia de la enfermedad, resulta como alternativa potencial, la terapia celular inmunorreguladora con CM. Estudios clínicos de trasplantes de CM, en este caso de origen no dental, en pacientes confirmados con COVID-19, demuestran mejoras en signos y síntomas clínicos (fiebre alta 38,5+, debilidad, dificultad para respirar y baja saturación de oxígeno) luego del tratamiento con CM. La eficacia inmunorreguladora de las CM contribuyó principalmente a los resultados, observándose una disminución de los niveles de proteína c reactiva y aumento de la función alveolar de intercambio de aire en los pulmones<sup>(37)</sup>.

Existen actualmente ensayos clínicos en curso para evaluar la seguridad y eficacia del uso de CMpd alogénicas, para el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave. Estos ensayos clínicos tienen como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de las CMpd humana alogénicas en el tratamiento de la neumonía grave causada por COVID-19; en particular explorar los efectos de las mismas en el tratamiento de la neumonía grave por COVID-19 en términos de reducción de la mortalidad y mejora del pronóstico clínico, y descubrir una nueva estrategia terapéutica para COVID-19 usando CMpd humanas alogénicas<sup>(38)</sup>. Específicamente, el efecto modulador de las CMpd en la producción de citocinas podría resultar en el mecanismo terapéutico ante la enfermedad COVID-19. La inhibición de citocinas por parte de las CMpd en modelos *in vitro*, demuestran disminución de TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2, IL-5, IL-9, IL-10, IL-12 (p70), IL-17A, IL-18, IL-21, IL-23, e IL-27<sup>(39)</sup>. Dichos resultados demostraron que las CMpd pueden modular la producción de citocinas desreguladas en pacientes con COVID-19.

### Perspectivas actuales y futuras en regeneración y reparación de tejidos dentales en Argentina

En la actualidad, es necesario contar con mayor evidencia e investigaciones científicas,

para que el uso de CMd en terapias regenerativas en odontología sea una realidad clínica aplicable en Argentina. Sin embargo, es una línea de investigación en auge, desarrollada por múltiples grupos de investigación en el país, quienes se encuentran abocados al estudio de diferentes biomateriales y su interacción con CMd para la regeneración de tejidos dentales. Entre ellos nuestro equipo multidisciplinario de científicos del Laboratorio de Integración de Señales Celulares, IHEM, CONICET-UNCuyo, Mendoza, Argentina, en colaboración con otras instituciones nacionales (INTEMA, Mar del Plata, y UNCuyo, Mendoza).

### Discusión

La cavidad bucal es una fuente sustancial de CMd. Su aislamiento y cultivo ha permitido conocer su fisiología y aplicación terapéutica en el campo de la medicina regenerativa y las enfermedades autoinmunes.

En sinergia con distintos biomateriales, las CMd son investigadas en terapéuticas regenerativas para pulpa dental, en pérdida ósea para rehabilitación protésica o periodontal, e incluso regeneración de diente de novo (diente completo).

Asimismo, la implicancia inmunorreguladora de las CMd añade valor terapéutico en pacientes positivos para SARS-CoV-2 con respuesta hiperinflamatoria, terapia de enfermedades autoinmunes y un rol principal en la recuperación de pacientes con enfermedad periodontal. La aplicación de CMd autólogas en la clínica odontológica para terapias regenerativas e inmunorreguladoras en enfermedad periodontal, no representa aún un tratamiento de uso de rutina en Argentina. Sin embargo, las expectativas en la investigación y aplicación odontológica de CMd y biomateriales, son crecientes año tras año. •

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este estudio y afirman no haber recibido financiamiento externo para realizarlo.

Contacto: Diego bustos: dbustos@mendoza-conicet.edu.ar Marina Uhart: muhart@mendoza-conicet.edu.ar Diana Argüello: dianauncu@gmail.com

**Agradecimientos:** DGA es becaria SECTYP (UNCUYO); JA es cirujano maxilofacial UNCuyo; MU y DMB son miembros de la carrera del investigador científico de CONICET.

## Bibliografía

- Zhai Q, Dong Z, Wang W, Li B, Jin Y. Dental stem cell and dental tissue regeneration. *Front Med*. 2019 Apr; 13(2): 152-9.
- Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources [Internet]. Vol. 56, *Journal of Prosthodontic Research*. 2012. p. 151-65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpjor.2012.06.001>.
- D'Esposito V, Lecce M, Marenzi G, Cabaro S, Ambrosio MR, Sammartino G, et al. Platelet-rich plasma counteracts detrimental effect of high-glucose concentrations on mesenchymal stem cells from Bichat fat pad. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020 May; 14(5): 701-13.
- Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, Quirico A, Giraudi M, Audagna M, et al. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial [Internet]. Vol. 45, *Journal of Clinical Periodontology*. 2018. p. 841-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12931>.
- Barbier L, Ramos E, Mendiola J, Rodriguez O, Santamaria G, Santamaria J, et al. Autologous dental pulp mesenchymal stem cells for inferior third molar post-extraction socket healing: A split-mouth randomised clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Jul 1; 23(4): e469-77.
- Liu J, Ruan J, Weir MD, Ren K, Schneider A, Wang P, et al. Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells. *Cells* [Internet]. 2019 Jun 4; 8(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cells8060537>.
- Brizuela C, Meza G, Urrejola D, Quezada MA, Concha G, Ramirez V, et al. Cell-Based Regenerative Endodontics for Treatment of Periapical Lesions: A Randomized, Controlled Phase I/II Clinical Trial. *J Dent Res*. 2020 May; 99(5): 523-9.
- Xuan K, Li B, Guo H, Sun W, Kou X, He X, et al. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Sci Transl Med* [Internet]. 2018 Aug 22; 10(455). Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf3227>
- Haugen HJ, Basu P, Sukul M, Mano JF, Reseland JE. Injectable Biomaterials for Dental Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 May 13; 21(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21103442>.
- Zakrzewski W, Dobrzy ski M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future [Internet]. Vol. 10, *Stem Cell Research & Therapy*. 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>.
- Yamanaka S, Takahashi K. [Induction of pluripotent stem cells from mouse fibroblast cultures]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*. 2006 Dec; 51(15): 2346-51.
- Al-Habib M, Huang GT-J. Dental Mesenchymal Stem Cells: Dental Pulp Stem Cells, Periodontal Ligament Stem Cells, Apical Papilla Stem Cells, and Primary Teeth Stem Cells-Isolation, Characterization, and Expansion for Tissue Engineering. *Methods Mol Biol*. 2019; 1922: 59-76.
- Khurana R, Kudva PB, Husain SY. Comparative evaluation of the isolation and quantification of stem cells derived from dental pulp and periodontal ligament of a permanent tooth and to assess their viability and proliferation on a platelet-rich fibrin scaffold. *J Indian Soc Periodontol*. 2017 Jan; 21(1): 16-20.
- Akiyama K, Chen C, Gronthos S, Shi S. Lineage differentiation of mesenchymal stem cells from dental pulp, apical papilla, and periodontal ligament. *Methods Mol Biol*. 2012; 887: 111-21.
- Takeda-Kawaguchi T, Sugiyama K, Chikusa S, Iida K, Aoki H, Tamaoki N, et al. Derivation of iPSCs after culture of human dental pulp cells under defined conditions. *PLoS One*. 2014 Dec 18; 9(12): e115392.
- Aimetti M, Ferrarotti F, Gamba M, Giraudi M, Romano F. Regenerative Treatment of Periodontal Intrabony Defects Using Autologous Dental Pulp Stem Cells: A 1-Year Follow-Up Case Series [Internet]. Vol. 38, *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2018. p. 51-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.11607/prd.3425>.
- Itoh Y, Sasaki JI, Hashimoto M, Katata C, Hayashi M, Imazato S. Pulp Regeneration by 3-dimensional Dental Pulp Stem Cell Constructs. *J Dent Res*. 2018 Sep; 97(10): 1137-43.
- Khayat A, Monteiro N, Smith EE, Pagni S, Zhang W, Khademosseini A, et al. GelMA-Encapsulated hDPSCs and HUVECs for Dental Pulp Regeneration. *J Dent Res*. 2017 Feb; 96(2): 192-9.
- Kulakov AA, Goldshtein DV, Krechina EK, Bukharova TB, Volkov AV, Gadzhiev AK. [Regeneration of dental pulp tissue using pulpal autologous mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma]. *Stomatologiya*. 2017; 96(6): 12-6.
- Abbass MMS, El-Rashidy AA, Sadek KM, Moshy SE, Radwan IA, Rady D, et al. Hydrogels and Dentin-Pulp Complex Regeneration: From the Benchtop to Clinical Translation. *Polymers* [Internet]. 2020 Dec 9; 12(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/polym12122935>.
- Bajestan MN, Rajan A, Edwards SP, Aronovich S, Cevdanes LHS, Polymeri A, et al. Stem cell therapy for reconstruction of alveolar cleft and trauma defects in adults: A randomized controlled, clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017 Oct; 19(5): 793-801.
- Han N, Zhang F, Li G, Zhang X, Lin X, Yang H, et al. Local application of IGFBP5 protein enhanced periodontal tissue regeneration via increasing the migration, cell proliferation and osteo/dentinogenic differentiation of mesenchymal stem cells in an inflammatory niche [Internet]. Vol. 8, *Stem Cell Research & Therapy*. 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-017-0663-6>.
- Zhang W, Vazquez B, Oreadi D, Yelick PC. Decellularized Tooth Bud Scaffolds for Tooth Regeneration. *J Dent Res*. 2017 May; 96(5): 516-23.
- Liu J, Zhao Z, Ruan J, Weir MD, Ma T, Ren K, et al. Stem cells in the periodontal ligament differentiated into osteogenic, fibrogenic and cementogenic lineages for the regeneration of the periodontal complex. *J Dent*. 2020 Jan; 92: 103259.
- Aldana AA, Uhart M, Abraham GA, Bustos DM, Boccaccini AR. 14-3-3 protein-loaded 3D hydrogels favor osteogenesis. *J Mater Sci Mater Med*. 2020 Nov 3; 31(11): 105.
- Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Ledesma-Martínez E, Alcauter-Zavala A, Mendoza-Núñez VM. Retrieval of periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp: A case report. *J Int Med Res*. 2018 Jul; 46(7): 2983-93.
- Yelick PC, Sharpe PT. Tooth Bioengineering and Regenerative Dentistry. *J Dent Res*. 2019 Oct; 98(11): 1173-82.
- Ho-Shui-Ling A, Bolander J, Rustom LE, Johnson AW, Luyten FP, Picart C. Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives. *Biomaterials*. 2018 Oct; 180: 143-62.
- Zhang W, Vázquez B, Yelick PC. Bioengineered post-natal recombinant tooth bud models. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017 Mar; 11(3): 658-68.
- Zhang Z. Injectable biomaterials for stem cell delivery and tissue regeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jan; 17(1): 49-62.
- Amer MH, Rose FRAJ, Shakesheff KM, White LJ. A biomaterials approach to influence stem cell fate in injectable cell-based therapies. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Feb 21; 9(1): 39.
- Rivero G, Aldana AA, Frontini Lopez YR, Liverani L, Boccaccini AR, Bustos DM, et al. 14-3-3 protein-immobilized PCL-HA electrospun scaffolds with enhanced osteogenicity. *J Mater Sci Mater Med*. 2019 Aug 27; 30(9): 99.
- Kang Y-H, Lee H-J, Jang S-J, Byun J-H, Lee J-S, Lee H-C, et al. Immunomodulatory properties and in vivo osteogenesis of human dental stem cells from fresh and cryopreserved dental follicles. *Differentiation*. 2015 Jul; 90(1-3): 48-58.
- De la Rosa-Ruiz MDP, Álvarez-Pérez MA, Cortés-Morales VA, Monroy-García A, Mayani H, Fragoso-González G, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cells Derived from Dental Tissues: A Comparative In Vitro Evaluation of Their Immunoregulatory Properties Against T cells. *Cells* [Internet]. 2019 Nov 22; 8(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cells8121491>.
- Laing AG, Fanelli G, Ramirez-Valdez A, Lechler RI, Lombardi G, Sharpe PT. Mesenchymal stem cells inhibit T-cell function through conserved induction of cellular stress. *PLoS One*. 2019 Mar 14; 14(3): e0213170.
- Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020 May; 20(5): 269-70.
- Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2 Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis*. 2020 Apr; 11(2): 216-28.
- Ye Q, Wang H, Xia X, Zhou C, Liu Z, Xia Z-E, et al. Safety and efficacy assessment of allogeneic human dental pulp stem cells to treat patients with severe COVID-19: structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial (Phase I / II) [Internet]. Vol. 21, *Trials*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04380-5>.
- Croci S, Bonacini M, Dolci G, Massari M, Facciolo N, Pignatti E, et al. Human Dental Pulp Stem Cells Modulate Cytokine Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells From Coronavirus Disease 2019 Patients. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 609204.