

# CÉLULAS-TRONCO DE ORIGEM DENTAL: CARACTERÍSTICAS E APLICAÇÕES NA MEDICINA E ODONTOLOGIA

## STEM CELLS OF DENTAL ORIGIN: FEATURES AND APPLICATIONS IN MEDICINE AND DENTISTRY

Carolina Ellen Spínola **MACHADO**<sup>1</sup>  
Juliana De Freitas **DIOGO**<sup>1</sup>  
Valdilene **GARCIA**<sup>1</sup>  
Camila Ribeiro **FERLIN**<sup>2</sup>  
Derly Tes caro Narcizo de **OLIVEIRA**<sup>3</sup>  
Celina Antonio **PRATA**<sup>3</sup>

### RESUMO

O objetivo deste artigo foi fazer uma revisão de literatura a cerca das novas aplicações e descobertas sobre células-tronco de origem dental e suas características e aplicações na medicina e odontologia. Trata-se de uma revisão de literatura, realizada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), nas seguintes bases de dados: PubMed (Public Medline), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os critérios de inclusão dos artigos foram: idiomas português e inglês acerca da temática citada acima e artigos na íntegra indexados no período de 2004 a 2014. Os descritores utilizados foram os seguintes: células-tronco, engenharia de tecidos, dentes. Os resultados mostram que células-tronco de origem dental representam uma nova abordagem em terapia regenerativa. Crescentes evidências demonstram que as células-tronco são encontradas principalmente em nichos e que certos tecidos contêm mais células-tronco do que outros. Entre estes tecidos, os tecidos dentais são considerados uma rica fonte de células-tronco mesenquimais, que são adequados para aplicações de engenharia de tecidos. Portanto, concluímos que os dentes são uma ótima fonte de células-tronco, devido a sua facilidade de obtenção, capacidade de diferenciação e ainda a possibilidade de realizar um implante autólogo.

**UNITERMOS:** Células-tronco; Engenharia tecidual; Dentes.

### INTRODUÇÃO

Células-tronco são descritas como células indiferenciadas, com alta capacidade de proliferação e com habilidade de se auto-renovarem. São capazes de regenerar um tecido após um trauma ou lesão e têm a capacidade de modular as funções celulares envolvidas nestes processos<sup>1</sup>.

A capacidade de regenerar um órgão inteiro ou regenerar partes de um tecido lesado confere a estas células um enorme potencial no tratamento de diversas doenças. A obtenção de tecidos e órgãos a partir de células-tronco é denominada de bioengenharia e, para que esta seja possível, é necessário um conjunto formado por células-tronco, uma matriz que funcione como estrutura para o desenvolvimento do novo tecido ou órgão e de proteínas usadas como estímulo para a diferenciação celular<sup>1-3</sup>.

A engenharia de tecidos é uma área multidisciplinar que combina biologia, engenharia e ciência clínica com o objetivo de gerar novos tecidos e órgãos. É uma ciência baseada em princípios

fundamentais que envolve a identificação de células apropriadas para o desenvolvimento de sinais morfogenéticos necessários para induzi-las à regeneração de um tecido ou órgão<sup>4,5</sup>.

Ao longo dos últimos anos, a medicina começou a explorar as possíveis aplicações das células-tronco e engenharia de tecidos para as estruturas do corpo de reparação e regeneração. Está se tornando cada vez mais claro que este conceito chegará à terapia, chamada medicina regenerativa, e terá o seu lugar na prática clínica no futuro. Tem sido demonstrado que as células-tronco vão desempenhar um papel importante em futuros tratamentos médicos, porque elas podem ser facilmente cultivadas e induzidas a diferenciar-se em vários tipos de células em cultura<sup>4,6</sup>.

As células-tronco dentárias têm muitas possibilidades de aplicação na Medicina e na Odontologia por apresentarem propriedades similares às células-tronco mesenquimais da medula óssea, por isso a Odontologia tem apresentado um dos desenvolvimentos mais animadores no que se refere

1 Aluna da Faculdade de Odontologia, UNIRP – São José do Rio Preto, SP.

2 Mestranda do Programa de Pós Graduação em Odontologia – Área Ortodontia – UNESP/FOA, Araçatuba, SP.

3 Professor Adjunto da Faculdade de Odontologia, UNIRP - São José do Rio Preto, SP.

à bioengenharia e às células-tronco<sup>1</sup>.

Várias populações de células com as propriedades de células-tronco têm sido isoladas a partir de diferentes partes do dente. Desde a descoberta da existência de células-tronco adultas a partir da polpa do dente em 2000, vários outros tipos de células-tronco dentárias têm sido isolados a partir de dentes sucessivamente, maduras e imaturas, incluindo células-tronco derivadas de dentes decíduos, da papila apical, de germes dentais e do ligamento periodontal humano<sup>4,7</sup>.

Considera-se que estas células-tronco de origem dental são células indiferenciadas caracterizadas pela sua ilimitada capacidade de auto-renovação, formação de colônias e diferenciação multipotentes. Células-tronco dentais exibem multidiferenciação potencial com a capacidade de dar origem a linhagens distintas de células: osteogênicas, adipogênicas e neurogênicas. Por isso, estas células foram utilizadas para os estudos de engenharia de tecidos para avaliar o seu potencial em aplicações pré-clínicas<sup>4,7</sup>.

Diversas pesquisas investigaram o uso do tecido pulpar de dentes humanos como fonte de células-tronco multipotentes, descritas como capazes de se auto-renovar e de se diferenciar em tipos celulares diversos. Estas células-tronco apresentam eficiência clonogênica quando orientadas e estimuladas com fatores de diferenciação, tanto para formação de tecidos relacionados com as estruturas dentárias, como para outras estratégias e terapias em engenharia de tecidos<sup>3</sup>.

Células-tronco de outras partes do dente, tal como a do ligamento periodontal e raízes em crescimento, desempenham um papel mais dinâmico em função do desenvolvimento do dente. As células-tronco dentais podem ser obtidas com facilidade, por isso são uma fonte atraente de células-tronco autólogas para uso em restauração de polpa vital, tecido removido por causa de infecção, na regeneração de ligamento periodontal perdido na doença periodontal e para a geração de estruturas completas ou parciais do dente para formar implantes biológicos. Além disso, existe também grande interesse em seu amplo potencial para o tratamento de doenças que envolvem derivados de células mesenquimais, tal como na doença de Parkinson<sup>8</sup>.

Baseado nas evidências acima mencionadas, este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão atual de artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais, a cerca dos estudos feitos sobre as características e aplicações das células-tronco originadas dos tecidos dentais.

## MATERIAL E MÉTODO

### *Estratégia de busca*

A pesquisa bibliográfica foi realizada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), nas seguintes bases de dados: PubMed (Public Medline), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana

e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), compreendendo um período de 10 anos, de 2004 a 2014. Os descritores utilizados foram os seguintes: células-tronco, engenharia de tecidos e dentes.

### *Crítérios de inclusão*

Os critérios de inclusão dos artigos foram: idioma português e inglês acerca da temática citada acima e artigos na íntegra, apenas artigos que apresentavam ideias claras e objetivas.

### *Crítérios de exclusão*

Foram excluídos artigos compreendidos anterior ou posteriormente ao período estabelecido, artigos que apresentavam abordagens que fugiam do objetivo do estudo, artigos que não era possível a localização do texto completo e publicações em idioma diverso ao estabelecido.

## RESULTADO

Os resultados mostram que células-tronco de origem dental representam uma nova abordagem em terapia regenerativa. Crescentes evidências demonstram que as células-tronco são encontradas principalmente em nichos e que certos tecidos contêm mais células-tronco do que outros. Entre estes tecidos, os tecidos dentais são considerados uma rica fonte de células-tronco mesenquimais, que são adequados para aplicações de engenharia de tecidos.

## DISCUSSÃO

Várias populações de células com propriedades de células-tronco foram isoladas a partir de diferentes partes do dente. Estas incluem as células da polpa de dentes esfoliados (crianças), de dentes de adulto, do ligamento periodontal, a partir das pontas de desenvolvimento das raízes e do fólculo que circunda o dente incluso. Todas estas células, provavelmente, possuem linhagem comum, por serem derivadas a partir da crista neural, e todas têm propriedade de células-tronco mesenquimais, incluindo a expressão de genes marcadores e diferenciação em linhagens de células mesenquimais (osteoblastos, condrócitos e adipócitos) *in vitro*, e em alguma extensão, *in vivo*<sup>9</sup>.

Recentemente, células-tronco mesenquimais ou adultas (MSC- mesenchymal stem-cell/células-tronco mesenquimais) foram isoladas a partir de tecido da polpa dentária, e elas são denominadas como as células-tronco da polpa dentária (DPSC-dental pulp stem cells). Fibroblastos pulpares mostram apenas monopotencial com a capacidade de se diferenciar em odontoblastos, enquanto os DPSC são multipotentes. Elas foram isoladas em primeiro lugar a partir de tecido pulpar de dentes permanentes humanos, e foram designadas posteriormente de DPSC. As DPSC foram selecionadas pela sua alta taxa de crescimento, diferenciação em osteoblastos, adipócitos e células neuronais<sup>10</sup>.

Populações de células-tronco também foram isoladas a partir de dentes decíduos, e essas células-tronco de dentes decíduos são denominadas SHEDs (stem cells from exfoliated deciduous teeth/ células-tronco de dentes decíduos esfoliados). A taxa de proliferação de SHEDs foi significativamente mais elevada do que a de DPSC, que têm um rápido tempo de proliferação e uma maior porcentagem de células-tronco / progenitoras, dobrando as células da população em comparação com as células-tronco mesenquimais da medula óssea (BMMSCs- bone marrow mesenchymal stem cells)<sup>10</sup>.

As primeiras células-tronco isoladas de polpa dentária humana adulta foram chamadas de células-tronco da polpa dentária (DPSC). Elas foram isoladas a partir de terceiros molares permanentes e exibiram alta proliferação e alta frequência de formação de colônias que produziram nódulos calcificados<sup>4,11</sup>.

Culturas de DPSC de terceiros molares impactados na fase de desenvolvimento do sistema radicular foram capazes de se diferenciar em células odontoblásticas com um potencial migratório e mineralização muito ativa<sup>9</sup>.

Na polpa dental adulta, uma mistura de células é identificada como: células semelhantes a fibroblastos (também chamadas de pulpoblastos), células implicadas na resposta imune (linfócitos, macrófagos, células dentríticas), células neurais, células vasculares e perivasculares (pericitos) e células mesenquimais indiferenciadas. Algumas destas células mantêm a capacidade de se diferenciar e participar do processo de reparação das estruturas dentais<sup>3</sup>.

Vários estudos têm mostrado que DPSC desempenham um papel vital na regeneração do complexo dentino-pulpar. No transplante *in vivo* em ratinhos imunossuprimidos DPSC demonstraram a capacidade para gerar tecido dental funcional do complexo dentino-pulpar<sup>4,11</sup>.

Em um estudo recente, DPSC foram transplantadas no líquido cefalorraquidiano de ratos em que foi induzida uma lesão cortical. Essas células migraram como células individuais em uma variedade de regiões cerebrais e foram detectadas no córtex expressando marcadores específicos de neurônios lesionados. Isso mostrou que as células derivadas DPSC integram no cérebro hospedeiro e podem servir como fontes úteis de neurônios e células da glia *in vivo*, especialmente quando o cérebro é lesado. O potencial de diferenciação espontânea destas células sugere fortemente suas possíveis aplicações na medicina regenerativa<sup>9,13</sup>.

Um estudo *in vivo* mostrou que DPSCs produziram osso quando implantadas em locais subcutâneos em ratos imunossuprimidos com pó de HA/TCP (hidroxiapatita/fosfato tricálcico) como transportador. Além disso, analisou-se o potencial de DPSC para armazenamento em longo prazo. Eles descobriram que, mesmo após o armazenamento por

dois anos, as DPSC ainda eram capazes de se diferenciar em pré-osteoblastos e produzir tecidos ósseos (PENG et al, 2009). As DPSC ainda manifestaram alguns antígenos de superfície, confirmando a integridade celular. Os cientistas têm trabalhado para encontrar um arcabouço eficiente que pode ser carregado com DPSC e um microambiente adequado para promover a diferenciação de DPSC<sup>14</sup>.

Em um estudo recente, DPSC foram semeadas com diferentes materiais de arcabouço (um colágeno esponjoso, uma cerâmica porosa, e uma malha de titânio fibroso) e implantadas em ratinhos nus de 6 a 12 semanas. O tecido formado não se assemelhava ao complexo dentino-pulpar, mas a um tecido conjuntivo. Esses estudos indicam o potencial de DPSC em engenharia de tecido dentário<sup>14</sup>.

As células-tronco também podem ser isoladas a partir da polpa de dentes decíduos humanos esfoliados. Estas células têm a capacidade de induzir a formação do osso, da dentina e gerar diferenciação em outros derivados de células mesenquimais não dentárias *in vitro*<sup>4,11</sup>.

Células-tronco de dentes decíduos (SHEDs) apresentam taxas mais elevadas de proliferação, aumento e duplicações da população, além de capacidade ósteo-indutiva *in vivo* e uma alta plasticidade (MIURA et al, 2003). No entanto, ao contrário DPSCs, elas são incapazes de regenerar o complexo dentina/polpa *in vivo*<sup>14</sup>.

A expressão dos marcadores de células estaminais neurais em Odontologia estimula a imaginação para o seu uso potencial na regeneração neuronal, tais como no tratamento da doença de Parkinson. O potencial das células-tronco dentais em regeneração não-dental continua a ser mais explorado pelos pesquisadores<sup>4,14</sup>.

SHEDs foram semeadas em PLLA (ácido poli poroso L-láctico), preparado dentro de dente humano, fatiado em arcabouços e transplantados no tecido subcutâneo de ratos imunocomprometidos. Eles observaram que SHEDs diferenciaram-se em células semelhantes a odontoblastos e mostraram características morfológicas que se assemelhavam aos de células odontoblastóides. Além disso, um aumento da densidade de micro-vasos foi encontrado na região da implantação. Eles também verificaram que as SHEDs transplantadas foram capazes de se diferenciar em vasos sanguíneos. Estes estudos provaram que SHEDs podem ser um recurso ideal de células-tronco para reparar estruturas de dentes danificados e induzir a regeneração óssea<sup>13,14</sup>.

A sua utilização como célula autóloga atualmente é restrita para as crianças que ainda não perderam todos os dentes decíduos. A idéia de um banco comercial dessas células vem tornando-se generalizado a fim de lhes permitir ser usado uma vez que a criança se torna um adulto. Estudos limitados demonstraram que as células congeladas não mantêm suas propriedades após criopreservação

de dois anos, mas uma ressalva é que os efeitos do armazenamento em longo prazo (10 anos), ainda não foram avaliados. Porque as crianças, naturalmente, perdem 20 dentes decíduos, existem múltiplas oportunidades para este banco, mais do que células do sangue ou do cordão umbilical, por exemplo<sup>9,15</sup>.

As células-tronco da polpa de dentes decíduos foram estudadas com o objetivo de ajudar a elucidar os mecanismos etiológicos de origem genética da fissura lábio palatina não sindrômica, bem como para utilizá-las para bioengenharia de tecidos alterados nesta patologia, especialmente o tecido ósseo. A grande descoberta sobre linhagens de CTA (células-tronco adultas) da polpa de dentes decíduos e do músculo orbicular do lábio, que também fazia parte da pesquisa, é que elas são capazes de fechar defeitos críticos na calota craniana de ratos Wistar quando associadas à membrana de colágeno, e os ratos não eram imunossuprimidos e não apresentaram nenhum tipo de rejeição. Portanto as células-tronco obtidas da polpa dental de decíduos e do músculo orbicular do lábio associadas à carreadores de colágeno, demonstraram ser muito promissoras para reabilitação de fissuras lábio palatinas<sup>2</sup>.

As células da papila apical da raiz (SCAP-stem cells from apical papila/ células-tronco da papila dentária) apresentam taxas mais elevadas de proliferação *in vitro* de que as DPSCs. Por co-transplante, SCAPs (para formar uma raiz) e PDLSC (para formar um ligamento periodontal) colocadas em soquetes de dentes de mini porcos, formaram dentina e ligamento periodontal. Estes achados sugerem que esta população de células, juntamente com PDLSC, podem ser usadas para criar uma raiz biológica que poderá ser utilizada de uma forma semelhante ao implante metálico<sup>16,17</sup>.

Células do folículo dental (DFPCs- dental follicle progenitor cells / células-tronco do folículo dentário) formam o PDL por se diferenciar em fibroblastos que secretam colágenos e interagem com as fibras sobre as superfícies do lado do osso e do cimento. DFPC podem formar células de cementoblastos após transplante em ratinhos imunocomprometidos<sup>9,18</sup>.

Quando DFPC foram transplantadas para camundongos imunocomprometidos, no entanto, havia poucos indícios de crescimento ou de osso. DFPC, em comum com SCAP, representam as células de um tecido em desenvolvimento e podem, assim, apresentar uma plasticidade maior do que as outras células-tronco dentárias. No entanto, também similar a SCAP, outras pesquisas precisam ser realizadas sobre as propriedades e potenciais utilizações destas células<sup>9,18</sup>.

Não há dúvida de que a descrição de engenharia tecidual oferece uma nova esperança para os pacientes que sofrem com a perda de dentes e aos dentistas também. A exploração da engenharia de tecidos dentários se concentra principalmente em três partes: as células de nucleação, arcabouços e fatores de crescimento<sup>14</sup>.

Todos os trabalhos realizados para estudar a regeneração dental, descreveram a formação da dentina ou do esmalte ou mesmo ambos. Além de células dissociadas, os tecidos dentais foram também usados para bioengenharia de complexos de coroa dentária que se assemelham às de dentes naturalmente em desenvolvimento, com êxito. Isto indicou que células ou tecidos podem se diferenciar corretamente em células semelhante à odontoblastos e ameloblastos. No entanto, essa bioengenharia de dentes foi produzida em locais ectópicos e carecia de alguns elementos essenciais, tais como a raiz e tecidos periodontais completos que permitiriam a sua fixação correta no osso alveolar<sup>14,19</sup>.

Recentemente, foi proposto um método tridimensional de cultura de germes de órgão dentais na mandíbula do rato. Neste estudo, as células epiteliais e mesenquimais foram semeadas sequencialmente com uma gota de gel de colágeno e, em seguida, implantadas no interior da cavidade do dente de camundongos adultos. Com esta técnica de bioengenharia, o germe dental gerou um dente estruturalmente correto, mostrando todas as estruturas dentárias, tais como odontoblastos, ameloblastos, polpa dentária, vasos sanguíneos, coroa, ligamento periodontal, raiz e osso alveolar<sup>20</sup>.

## CONCLUSÃO

- A partir da revisão destes trabalhos, podemos concluir que a engenharia tecidual dentária pode vir de ambas as células-tronco dentais e as células-tronco não-odontológicas, que compartilham as características similares, tais como alta taxa de proliferação, a capacidade multi-diferenciação, fácil acessibilidade, alta viabilidade e fácil indução.

- Células-tronco dentais exibem potencial multifatorial, como a alta taxa de proliferação, a capacidade multi-diferenciação, fácil acessibilidade, alta viabilidade e fácil de ser induzido a linhagens celulares distintas.

- Apesar de inúmeros avanços em pesquisas com células-tronco têm sido feitas até agora, o seu sucesso e aplicabilidade em ensaios clínicos continua a ser apurado. Pesquisas sólidas em ciências biológicas básicas sobre células-tronco devem ser realizadas antes que os cientistas saltem para os ensaios clínicos.

- A heterogeneidade entre fatores do paciente e da biologia dos diferentes tipos de células-tronco reforça a necessidade de uma abordagem orientada e individual para a terapia com células-tronco.

## ABSTRACT

The aim of this article is to review the literature about the new applications and discoveries about dental origin stem cell and their characteristics and applications in medicine and dentistry. This is a literature review, carried out in the Virtual Health Library (VHL), the following databases: PubMed (Public

Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS). The inclusion criteria of the articles were: language Portuguese and English on the theme mentioned above and full articles indexed from 2004 to 2014. The keywords used were: Stem cells, Tissue engineering and Teeth. The results showed that the source of dental stem cells represent a new approach to regenerative therapy. Increasing evidence demonstrates that stem cells are found mainly in niches and certain tissues contain more stem cells than others. Among these tissues, dental tissues are considered a rich source of mesenchymal stem cells, which are suitable for tissue engineering applications. Therefore, we conclude that the teeth are a great source of stem cells, due to its ease of obtaining, differentiation capacity and the possibility to perform an autologous implant.

**UNITERMS:** Stem cells; Tissue engineering; Teeth.

## REFERÊNCIAS

1. França S. Células-tronco aumentam opções terapêuticas. *Assoc Paul Cir Dent* 2011; 65(2): 86-89.
2. Bueno DF. Uso de células-tronco adultas para estudo da etiopatogenia das fissuras lábio palatinas e bioengenharia de tecido. *Dissertação (Doutorado em Ciências) – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.*
3. Souza LM. Caracterização de células-tronco de polpa dental humana obtida de dentes decíduos e permanentes. *Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 71p, 2008.*
4. Estrela C, Alencar AHG, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. *Braz Dent J* 2011; 22(2): 91-98.
5. Arien-Zakay H, Lazarovici P, Nagler A. Tissue regeneration potential in human umbilical cord blood. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23(2): 291-303.
6. Meirelles LS, Nardi NB. Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells. *Front Biosci* 2009; 14(1):4281-4298.
7. Kolya CL, Castanho FL. Células-tronco e a odontologia. *ConScientae Saúde* 2007; 6(1): 165-171.
8. Arthur A, Rychkov G, Shi S, Koblar SA, Gronthos S. Adult human dental pulp stem cells differentiate toward functionally active neurons under appropriate environmental cues. *Stem Cells* 2008; 26(7): 1787–1795.
9. Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT. Stem cell-based biological tooth repair and regeneration. *Trends Cell Biol* 2010; 20(12): 715-722.

10. Kawashima N. Characterisation of dental pulp stem cells: A new horizon for tissue regeneration? *Arch Oral Biol* 2012; 57(11):1439-1458.
11. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97(25):13625-13630.
12. Almushayt A, Narayanan K, Zaki AE, George A. Dentin matrix protein 1 induces cytodifferentiation of dental pulp stem cells into odontoblasts. *Gene Ther* 2006; 13:611-620.
13. 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):962-969.
14. Peng L, Ye L, Zhou XD. Mesenchymal stem cells and tooth engineering. *Int J Oral Sci* 2009; 1(1): 6–12.
15. 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): 319–325.
16. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth Regeneration in swine. *PLoS One* 2006; 1(20):e79.
17. Huang GTJ, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S. The hidden treasure in apical papilla: The potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *J. Endodont* 2008; 34(6): 645–651.
18. Lin NH, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells and periodontal regeneration. *Aust Dent. J* 2008; 53(2): 108–121.
19. Bluteau G, Luder HU, De Bari C, Mitsiadis TA. Stem cells for tooth engineering. *Eur Cell Mater* 2008; 16:1-9.
20. Nakao K, Morita R, Saji Y, Ishida K, Tomita Y, Ogawa M, et al. The development of a bioengineered organ germ method. *Nat Methods* 2007; 4(3): 227–230.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Derly Tescardo Narcizo de Oliveira  
Endereço: Rua Ivete Gabriel Atique, 45 - Boa Vista  
São José do Rio Preto - SP, 15025-400  
E-mail: derlytno@hotmail.com

