BIOTERAPIA ÎN MEDICINA DENTARĂ

TRAIAN BODNAR [1], DANA CRISTINA BODNAR[2], DUMITRU FERECHIDE[3], LILIANA BURLIBAŞA[4], MIHAI MIŢARIU[5], MIHAELA CERNUŞCĂ-MIŢARIU[6]

[1,2,3]Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti, [4]Universitatea din Bucureşti, [5,6]Universitatea „Lucian Blaga"din Sibiu

Cuvinte cheie: *pulpa dentară, bioterapie, celule suşe pulpare, peptide*

Rezumat: *Astăzi, datorită progresului cercetărilor în domeniul celulelor suşe şi biomaterialelor, este posibilă dezvoltarea de noi terapii, bioterapiile, în domeniul dentar. Punerea recentă în evidenţă a celulelor suşe din diferite ţesuturi ale organului pulpar şi în particular din pulpa dentară, a permis dezvoltarea de noi posibilităţi terapeutice a leziunilor pulpodentinare. În cazul leziunilor pulpare moderate, se are în vedere o stimulare a rezervorului de celule suşe pulpare persistente cu ajutorul unor biomolecule. În leziunile mai severe, care cer o îndepărtare totală a ţesutului pulpar, se prevede o terapie celulară. Obiectivul acestui material este acela de a prezenta aceste metode terapeutice de viitor. Rezultatele cercetărilor privind celulele suşe ale pulpei dentare, combinate cu progresul cercetărilor în domeniul celulelor suşe în general şi al ingineriei tisulare, va permite dezvoltarea unor alternative terapeutice, pentru tratamentele actuale ale leziunilor dentopulpare.*

Keywords: *dental pulp, biotherapy, pulpal stem cells, peptides.*

Abstract: *Today, thanks to the progress of the research on stem cells and biomaterials, it is possible to develop new kinds of therapies in the field of dentistry. These therapies are called biotherapies. The recently highlighted stem cells within the different pulp organ tissues and especially those in the dental pulp have made possible the development of new therapeutic possibilities, for treating dental pulp injuries. In the case of moderate pulpal lesions, it has become possible to stimulate the persistent pulpal stem cell reservoir with the help of biomolecules. In the case of more severe lesions, which require a total removal of pulpal tissue, a cellular therapy should be considered. The objective of this paper is to present these future therapeutic methods. The results of the research conducted on the dental pulp stem cells, combined with the overall progress of stem cell research, as well as that of tissue engineering, will allow the development of therapeutic alternatives to the current treatments of dental pulp lesions.*

Celulele stem, celule nediferenţiate, au capacitatea de a se reproduce pentru perioade mari de timp, ele nu sunt specializate. Pot rezulta dintr-un embrion sau din anumite ţesuturi ale adulţilor. În primul caz, celulele sunt pluripotente, adică sunt capabile să se transforme în oricare din tipurile de celule din organism, în al doilea caz, sunt celule care fac parte din ţesuturi diferenţiate din organism şi care sunt destinate de a produce noi celule, pentru a le înlocui pe cele îmbătrânite; acestea sunt celule multipotente, capabile să producă doar tipuri de celule dintr-un anumit ţesut sau organ.

Celulele stem pot fi induse pentru a diferenţia în laborator în condiţii controlate. Sunt cunoscute astăzi celulele stem derivate din sistemul hematopoetic sau celulele mezenchimale nediferenţiate, celule care au potenţialul de a se diferenţia în musculatura cardiacă şi scheletală, creier, tractul gastro-intestinal, ficat, rinichi. Acest potenţial a fost demonstrat *in vitro* şi ulterior şi *in vivo.*

În zilele noastre, medicina a fost beneficiară a noi achiziţii terapeutice prin intermediul bioterapiei, implicată în tratamentul organelor sau ţesuturilor bolnave prin terapie celulară, terapie genică sau a altor biomolecule combinate, dar şi a biomaterialelor.(1) În ultimii ani, aceste studii au fost extinse şi la dinte, şi mai cu seamă la ţesutul conjunctiv pulpar.

Dintele, privit ca o unitate morfologică scoasă din complexul structural căruia îi aparţine, ar putea da impresia că este lipsit de importanţă, dacă însă îl vom analiza în corelaţie cu aparatul dento-maxilar căruia îi aparţine, vom constata că are structural şi funcţional un aspect unic, determinat de mediul complex şi puţin prietenos, în care îşi desfăşoară acţiunea.

Elemente specifice habitatului natural al dintelui nu ar putea fi suportate de acesta, dacă structura sa histologică nu ar fi bine adaptată în acest scop. Structura dintelui şi a elementelor sale componente este deosebit de complexă, unică în organism şi explicaţia acesteia nu poate fi, decât o reacţie de adaptare a structurii la mediul înconjurător şi la funcţiile sale complexe.(2)

În diferite situaţii clinice, dinţii sunt supuşi unor agresiuni multiple, cum ar fi traumatismele dentoalveolare severe, caria dentară, uzura dentară, cazuri în care pulpa dentară ar putea suferi leziuni ireversibile. Ţesutul conjunctiv constituit din celule, fibre, substanţă fundamentală, sistem vasculonervos şi limfatic, pulpa dentară, prezintă o mare labilitate structurală.

În ţesutul pulpar există o continuă transformare în tipologia celulară, care are în primul rând caracter biologic de adaptare, de reînnoire a elementelor epuizate, îmbătrânite sau distruse, în urma unui factor agresor. Celulele pulpei dentare au posibilităţi mari de a se deplasa dintr-o parte în alta a pulpei, toate celulele pulpei fiind mobile sau mobilizabile şi o parte

[1]Autor corespondent: Liliana Burlibaşa, Bulevardul Mărăşeşti, Nr. 2B, Bl. A, Sc. 2, Et. 5, Ap. 17, Sect. 4, Bucureşti, România, E-mail: mburlibasa@gmail.com, Tel: +40723 472632
Articol intrat în redacţie în 17.02.2012 şi acceptat spre publicare în 02.04.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2013;2(2):152-154

dintre acestea au posibilitatea de a se diferenţia dintr-un tip de celulă în alta.

Celulele mezenchimale nediferenţiate primitive pot prelua forma şi funcţiile oricăreia din celulele pulpare. Celulele mezenchimale nediferenţiate se găsesc în zona subodontoblastică bogat celulară, dar şi în zona centrală pulpară. Ele se localizează de regulă în apropierea vaselor sangvine, au formă poliedrică, cu un nucleu central voluminos şi posedă o citoplasmă abundentă şi extensii citoplasmatice periferice. În funcţie de stimuli, aceste celule se pot diferenţia în odontoblaste sau fibroblaste.(3)

În jocul complex al stărilor fizice sub care se prezintă componentele pulpare, din variaţiile extraordinare ale structurilor chimice şi din uluitoarele transformări plastice ale diverselor elemente mobile şi imobile, rezultă calitatea ţesutului pulpar de a răspunde la un moment dat, în diferite moduri, stimulilor pe care îi primeşte. Peste tot în organism, acolo unde există ţesut conjunctiv, unde funcţia este diferenţiată şi calificată, peste tot fenomenele sunt asemănătoare.

Cu toate acestea, pulpa dentară este un miracol, în ceea ce priveşte perfectarea proceselor sale fiziologice la un volum atât de mic şi în condiţii topografice, care nu sunt întotdeauna avantajoase.(4)

Este evident că, aşa cum se întâmplă şi la alte ţesuturi şi organe, şi în ţesutul pulpar pot apare suferinţe de mai scurtă sau lungă durată. Uneori se ajunge la un tratament endodontic cu îndepărtarea totală a ţesutului pulpar şi obturarea spaţiului endodontic cu un material fără efect biologic aparent.

Acest lucru este foarte important, dacă ţinem seama că pulpa dentară, prin complexitatea structurii sale are roluri bine definite în apărarea imunitară, nutriţie, detecţie senzorială şi funcţie reparatorie.

Concret, după devitalizare, dintele îşi pierde aceste roluri, şi anume vascularizaţia şi inervaţia, devine vulnerabil la fracturi, datorită fragilizării sale şi conduce la pierderea sa prematură, datorită unor complicaţii, care necesită extracţii premature. Totodată, poate conduce şi la complicaţii infecţioase de tip parodontite periapicale, susceptibile de însămânţare bacteriană în diferite alte ţesuturi ale organismului. Această însămânţare microbiană poate sta la baza unor maladii grave, precum endocardita infecţioasă, nefropatiile sau febra reumatismală.(1)

În ultimii ani, cercetările privind proprietăţile biologice ale pulpei dentare şi a celulelor sale, au permis orientarea spre dezvoltarea unei bioterapii, pentru câteva dintre afecţiunile pulpei dentare.

Este cunoscut de mult timp faptul că, ţesutul pulpar posedă o capacitate mare de regenerare, mecanismele şi celulele implicate în acest proces rămânând încă subiect de dezbatere printre specialişti.

În anul 2000 a apărut prima descriere a prezenţei în ţesutul pulpar a unor celule suşe mezenchimatoase, permiţând progresul spre mecanismele implicate în repararea pulpară. De atunci, a devenit clar că o populaţie de celule pulpare, DPSCs (Dental Pulp Stem Cells) prezintă proprietăţi clasice de celule stem mezenchimatoase autoreînnoitoare şi multipotente, similare cu celulele stromale ale măduvei osoase.(5,6)

Punerea în evidenţă a celulelor suşe adulte ale pulpei dentare, a permis iniţierea unor cercetări vizând dezvoltarea de bioterapii, care utilizează potenţialul acestor celule pentru repararea leziunilor dentare .

În medicina dentară, se descriu astăzi două tipuri de bioterapie (1,7), astfel:

- bioterapie prin peptide stimulatoare a rezervorului de celule stem pulpare preexistente, capabile să stimuleze capacitatea naturală de reparaţie a pulpei dentare;
- bioterapie celulară de restaurare a funcţiilor ţesutului pulpar lezat şi îndepărtat prin extirpare totală, prin implantarea de celule, prealabil amplificate *in vitro*, în spaţiul endodontic astfel creat.

În leziunile moderate ale ţesutului pulpar, bioterapia constă în aplicarea unui tratament biologic, care vizează repararea/regenerarea pulpei dentare lezate. Tratamentul constă în stimularea rezervorului de celule suşe pulpare persistente în ţesutul pulpar şi este realizat prin implantare de "biomolecule capabile de a stimula capacitatea naturală de reparaţie pulpară".

Au fost vizate proteinele matricei extracelulare a smalţului, osului sau dentinei, care sunt purtătoare de dominantă proteică (secvenţă de acizi aminaţi prezentând o structură sau o funcţie particulară), capabile să inducă sau să oprească biomineralizarea. Acestea au rol pe de o parte de a iniţia proliferarea de celule pulpare, precum şi formarea de celule precursoare ale odontoblastelor.(1)

În principiu, dovada eficacităţii peptidelor derivate din molecule preluate din matricea extracelulară a ţesuturilor mineralizate, prin stimularea reparaţiei dentinare, a fost făcută la animal, dar transferul acestui experiment de laborator spre o aplicaţie clinică necesită încă multă muncă, un parteneriat între cercetările academice şi industriale, pentru finalizarea şi organizarea studiilor la o scară mai mare, decât cea de până acum.

Această colaborare va putea permite dezvoltarea de materiale suport pentru implantare de biomolecule adaptate practicii dentare şi, de asemenea, efectuarea de încercări paraclinice şi clinice, pentru verificarea şi precizarea condiţiilor optime de utilizare a acestora în terapie.(1)

O astfel de bioterapie a fost realizată iniţial prin coafaj cu hidroxid de calciu şi mai recent cu ciment pe bază de silicat de calciu (MTA™, Biodentine™).

S-a constatat că aducerea de molecule bioactive de către aceste materiale, poate potenţializa reparaţia, dar şi permite o bună tratare a leziunilor pulpare mai stabile.(1)

Terapia celulară utilizată astăzi, constă în restaurarea funcţiilor ţesutului sau organului lezat prin implantarea de celule, prealabil amplificate *in vitro*, în organul sau ţesutul lezat.

Cercetările efectuate prin terapie celulară sunt astăzi utilizate în diferite domenii, ca de exemplu în tratamentul arsurilor de mare amploare. Se estimează faptul că, este posibilă apariţia destul de rară a unui efect necontrolabil al celulelor multipotente, printr-o diferenţiere ectopică şi dezvoltare de tumori.(1)

În stomatologie, utilizarea celulelor suşe nu este încă dezvoltată. La nivelul ţesutului pulpar, organ relativ izolat, riscul de dispersie a celulelor implantate este aparent mai redus, decât la alte oragne.

În cazul leziunilor pulpare severe, considerate ireversibile, care sunt tratate prin extiparea totală a ţesutului pulpar, se are în vedere o terapie celulară.

Pulpa dentară este un rezervor de celule stem mezenchimale mai accesibile, decât cele din măduva osoasă. Obţinerea lor se face fără traumatism major, pe de o parte de exemplu, de la dinţii temporari exfoliaţi sau de la premolari şi dinţi, care urmează să fie extraşi în scopuri ortodontice.

În pulpa dentară au fost descrise mai multe populaţii de celule suşe, sugerând existenţa, ca şi în măduva osoasă, a unei ierarhii de specimene cu un potenţial de diferenţiere mai mic sau mai mare.(8,9)

Celulele pulpare suşe sunt obţinute după procedee de izolare, care diferă, în funcţie de laborator (digestie enzimatică versus cultură de explant) şi selecţionate pe baza expresiei lor la markerii de suprafaţă comuni celulelor suşe mezenchimale (STRO-1+). Celulele provenite de la dinţii temporari sau SHEDs

(Stem cells from Humen Exfoliated Deciduous Teeth) prezintă un potenţial de proliferare mai ridicat şi o capacitate de diferenţiere mai largă, decât cea a celulelor pulpare izolate, provenite de la dinţii permanenţi, stârnind un interes mai mare pentru terapia celulară.(8,9)

Terapia celulară a pulpei dentare lezată sever, constă în implantarea în spaţiul pulpar evidat prin tehnicile de extirpare totală a ţesutului pulpar, a unui ţesut format artificial dintr-o matrice tridimensională însămânţată cu celule suşe pulpare.

Scopul acestei implantări, este de menţinere a vitalităţii dintelui, prin formarea unui nou ţesut vascularizat şi inervat în spaţiul pulpar, evidat prin tehnicile de extirpare totală, ceea ce permite evitarea inconvenientelor legate de tratamentele endodontice clasice. În dezvoltarea unui ţesut dentar artificial, sunt cuprinse următoarele aspecte:

- capacitatea de neurovascularizare rapidă a ţesutului implantat, condiţie esenţială pentru menţinerea sa;
- transformarea celulelor noi diferenţiate în celule de tip odontoblastic sub peretele dentinar existent, în spaţiul camerei pulpare;
- formarea de dentină la periferia pulpei, prin aceste celule noi diferenţiate.

În ciuda dificultăţilor generate de implantarea unui astfel de ţesut în camera pulpară datorate:

- spaţiului închis;
- hipoxiei severe;
- dificultăţii de a urmări celulele într-un ţesut extrem de mineralizat, prin metode clasice de imagistică de urmărire celulară, această terapie celulară este astăzi studiată de mai multe echipe de cercetare ale comunităţii ştiinţifice internaţionale. Dovada fezabilităţii sale a fost făcută deja prin studii efectuate pe animale.

Se consideră că, există posibilitatea unor alte utilizări ale DPSCs în terapia celulară, ţinând seama de faptul că, aceste celule sunt capabile de a produce osteogeneză, condrogeneză, ţesuturi adipocitare, endoteliale, neuronale. Această capacitate plasează DPSCs ca celule alternative la celulele mezenchimale ale măduvei osoase şi se poate lua în considerare extinderea potenţialului lor terapeutic şi la alte ţesuturi, decât dintele.

În acest sens, există multe cercetări clinice şi paraclinice. Prima încercare terapeutică publicată arată că, implantarea de bureţi de colagen impregnaţi cu celule de pulpă dentară într-un defect osos mandibular, permite o cicatrizare osoasă mai rapidă şi mai importantă, decât în partea netratată a mandibulei.(10)

Concluzii:

Tratamentul leziunilor pulpodentinare prin bioterapie, implicând activarea celulelor pulpare stem via biomolecule sau prin implantare directă de celule suşe pulpare, deschide un câmp terapeutic inovator. În funcţie de alegerea (discernământul) autorităţilor publice şi de poziţia Comitetului de Etică, utilizarea terapeutică a celulelor suşe pulpare adulte, poate fi dezvoltată la om şi totodată poate fi realizată o bază de celule potenţial administrate în centrele spitaliceşti universitare sau prin intermediul altor organisme publice.

REFERINŢE

1. Cliniques. 2012;23(3):243-246.
2. Popa MB, Bodnar DC, Vărlan C. Manual de odontoterapie restauratoare Vol. 1, Cariologie, Editura Universitară „Carol Davila” Bucureşti; 2006. p. 93-132.
3. Farges JC, Magloire H. Structure des dents. Complex pulpodentinaire în Pitie E, Goldberg M. La dent normal et pathologique, Ed. De Boeck Université; 2001. p. 85-98.
4. Sitea M. Inflamaţia pulpei dentare, Editura Medicală, Bucureşti; 1973. p. 9-18.
5. Goldberg M, Smith Al. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engiennering, Crit Rev Oral Biol Med. 2004;15(1):13-27.
6. Gronthos S, Mankani M, Branhim J, Robey PG, Shi S. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. J Dent Res 2002;81(8):531-535.
7. Goldberg M, Lacerda-Pinherio S, Jegat N, Six N, Septier D, Priam F, Bonnefoix M, Tompkins K, Chardin H, Denbesten P, Veis A, Poliard A. The impact of bioactive molecules to stimulate tooth repair and regeneration as part of restorative dentistry. Dent Clin North Am. 2006;50(2):277-298.
8. Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S, Smith Al, Nör JE. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. J Endod. 2008;34(8):962-969.
9. Suzuki T, Lee CH, Chen M, Zhao W, Fu SY, Qi JJ, Chotowski G, Eisig SB, Wong A, Mao JJ. Induced migration of dental pulp stem cells for in vivo pulp regeneration, J Dent Res 2011;90(8):1013-8.
10. D’Awuino R, De Rosa A, Lanza V, Tirino V, Laino L, Graziano A, Desiderio V, Laino G, Pappacio G. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. Eur Cell Mater 2009;18:75-83.