



# CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES DE DIENTES TEMPORALES EXFOLIADOS: CARACTERIZACIÓN E INTERESES TERAPÉUTICOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA

## MESENCHYMAL STROMAL CELLS OF EXFOLIATED PRIMARY TEETH: CHARACTERIZATION AND THERAPEUTIC INTERESTS. SYSTEMATIC REVIEW

Zaldúa Rodríguez, Andrea Mishelle; Pino Larrea, José Fernando

Andrea Mishelle Zaldúa Rodríguez  
andrezaldua7@gmail.com  
Universidad Católica de Santiago de Guayaquil,  
Ecuador  
José Fernando Pino Larrea  
Universidad Católica de Santiago de Guayaquil,  
Ecuador

REVISTA CIENTÍFICA ESPECIALIDADES  
ODONTOLÓGICAS UG  
Universidad de Guayaquil, Ecuador  
ISSN-e: 2600-576X  
Periodicidad: Semestral  
vol. 5, núm. 2, 2022  
revista-eoug@ug.edu.ec

Recepción: 25 Abril 2022  
Aprobación: 27 Junio 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/611/6113144007/>

DOI: <https://doi.org/10.53591/eoug.v5i2.1569>

**Resumen:** Introducción: Las células madre estromales mesenquimales son células madre multipotentes. La importancia de realizar este artículo es porque conlleva una relación estrecha entre odontología e ingeniería de los tejidos. Objetivo: Establecer la caracterización e interés terapéutico con respecto a las células estromales mesenquimales de dientes temporales exfoliados. Materiales y métodos: Investigación bibliográfica documental, cualitativa, de método deductivo, en base a criterios de inclusión y exclusión, se utilizaron 30 artículos científicos a partir de los términos Mesh: células estromales mesenquimales, células madre, dientes deciduos, dientes temporales exfoliados. Análisis y discusión de resultados: Según este estudio los nichos orales más frecuentes fueron los de la pulpa dental. En cuanto a la caracterización se encontró que el CD45, CD34 y el STRO1 han sido los mayormente utilizados en este proceso. Con respecto al aislamiento es importante destacar que el cultivo celular ha sido utilizado con mayor constancia. En referencia al almacenamiento y la banca, la criopreservación y el suero bovino son los que con asiduidad se utilizan. El uso en odontología podría ser muy innovadora, la regeneración dentaria es la que destaca con regularidad. Conclusión: Finalmente se considera que el uso en odontología podría ser muy amplio, por el momento hay estudios escasos acerca de su uso en pacientes reales, aunque se estima que será cada vez más usado y que es un avance científico muy prometedor.

**Palabras clave:** Celulas estromales mesenquimales, dientes deciduos, dientes temporales exfoliados, celulas madre.

**Abstract:** Introduction: Mesenchymal stromal stem cells are multipotent stem cells. The importance of carrying out this article is because it entails a close relationship between dentistry and tissue engineering. Objective: Establish the characterization and therapeutic interest with respect to the mesenchymal stromal cells of exfoliated primary teeth. Materials and methods: Documentary, qualitative bibliographic research, deductive method, based on inclusion and exclusion criteria, 30 scientific articles were used from the Mesh terms: mesenchymal stromal

cells, stem cells, deciduous teeth, exfoliated temporary teeth. Analysis and discussion of results: According to this study, the most frequently used oral niches were those of the dental pulp. Regarding the characterization, it was found that CD45, CD34 and STRO1 have been the most used in this process. With regard to isolation, it is important to note that cell culture has been used more consistently. In reference to storage and banking, cryopreservation and bovine serum are the ones that are frequently used. The use in dentistry could be very innovative, dental regeneration is the one that regularly stands out. conclusion: Finally, it is considered that its use in dentistry could be very wide, at the moment there are few studies about its use in real patients, although it is estimated that it will be used more and more and that it is a very promising scientific advance.

**Keywords:** Mesenchymal stromal cells, deciduous teeth, exfoliated primary teeth, stem cells.

## INTRODUCCIÓN

Las células madre estromales mesenquimales son células madre multipotentes que se han investigado ampliamente como una herramienta poderosa para la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa. Se encontraron por primera vez en la médula ósea, seguida de varios tejidos como el tejido oral, el tejido adiposo, el músculo, la dermis y el tejido fetal.<sup>1</sup>

Las técnicas de ingeniería de tejidos basadas en células han logrado grandes avances en el campo de la regeneración dental. Son un procedimiento más eficiente y predecible debido a la participación de las células en la formación de nuevos tejidos.<sup>2</sup>

Las células madre de dientes deciduos exfoliados humanos (SHED) son un tipo de células madre mesenquimales que fueron aisladas por primera vez por Miura et al.<sup>3</sup> Estos dientes tienen el potencial de diferenciarse en varias líneas celulares.

Al mismo tiempo, estas piezas dentales se adquieren a partir de tejidos naturalmente "desechables" sin una morbilidad significativa para el huésped y con una preocupación ética limitada. Debido a su multipotencia proliferativa y fácil adquisición, se ha considerado que estos dientes brindan una nueva oportunidad a las terapias basadas en ingeniería de tejidos y en células madre.<sup>4</sup>

Gronthos et al, desde el aislamiento de las células madre de la pulpa dental en el año 2000, se han adquirido varios tipos de células de siembra de diferentes tejidos dentales.<sup>5</sup>

En otros estudios, después de una comparación y selección, se notaron que las células madre de SHED, son una fuente abundante de tejido para aplicaciones clínicas, y que expresan marcadores de células madre embrionarias. Estos dientes exhiben una tasa de proliferación mucho mayor que las células madre de la pulpa dental y de los demás tejidos. <sup>3</sup>

En la investigación de Vishwanath et al, analizaron que la pulpa dental extraída de los dientes temporales se trata enzimáticamente con colagenasa tipo I y disipa durante 1 a 37 ° C para digerir completamente el tejido pulpar. Después de la centrifugación, se obtiene el sedimento celular y las suspensiones unicelulares se siembran en una placa de Petri y se cultivan en medio de cultivo basal.<sup>6</sup>

Según el estudio de Rosa et al, las células madre de SHED puede cruzar los límites del linaje y diferenciarse en varios tipos de células, como adipocitos, células endoteliales y neuronas. También pueden sufrir diferenciación osteogénica y generar hueso in vivo, lo que convierte a estas células en un modelo interesante para la regeneración del tejido óseo. <sup>7</sup>

De manera similar, las células madre de SHED mezclado con plasma rico en plaquetas pudo promover la formación de hueso maduro vascularizado.<sup>7</sup>

Es importante realizar el presente documento porque conlleva una relación estrecha entre odontología e ingeniería de los tejidos. De esta manera, es fundamental para las áreas médicas en general actualizarse y tener en consideración nuevos retos tecnológicos, los cuales pueden dar frutos positivos en regeneración de tejidos.

En particular las células mesenquimales estromales de dientes exfoliados podrían conllevar un gran avance de la ciencia, favorecer la regeneración, ósea, de la pulpa o de la dentina, y así ser de gran ayuda para la comunidad.

ESTA INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA ES DE RETROSPECTIVA, ANALÍTICA DE ENFOQUE CUALITATIVO, DEL TIPO RETROSPECTIVO, NO EXPERIMENTAL. LA BÚSQUEDA SE HIZO A TRAVÉS DE METABUSCADORES COMO PUBMED, SCIELO, ELSEVIER, COCHRANE, SCOPUS Y GOOGLE ACADÉMICO, SE USARON TÉRMINOS MESH COMO: “MESENCHYMAL STROMAL CELLS” AND “EXFOLIATED PRIMARY TEETH”, “MESENCHYMAL STROMAL CELLS” AND “EXFOLIATED CHILDRENS TEETH. AL EFECTUAR LA BÚSQUEDA SE OBTUVO UN UNIVERSO DE 434 ARTÍCULOS CIENTÍFICOS, DE LOS CUALES 30 CUMPLIERON CON LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN. LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN FUERON: ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE HAYAN SIDO PUBLICADOS DESDE EL 2000 EL 2021, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS DE ANÁLISIS DE LABORATORIO Y DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE TRATEN SOBRE CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS COMPLETOS, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE TENGAN EN SU CONTENIDO ANÁLISIS DE LABORATORIO Y POSIBLES USOS DE CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES EN ODONTOLOGÍA Y ARTÍCULOS CIENTÍFICOS EN INGLÉS Y ESPAÑOL. LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN FUERON: ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE HAYAN SIDO PUBLICADOS ANTES DEL 2000, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE NO ANÁLISIS DE LABORATORIO Y DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS INCOMPLETOS, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE NO TRATEN SOBRE CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS INCOMPLETOS, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE NO TENGAN EN SU CONTENIDO ANÁLISIS DE LABORATORIO Y POSIBLES USOS DE CÉLULAS ESTROMALES MESENQUIMALES EN ODONTOLOGÍA, ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE NO SEAN EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

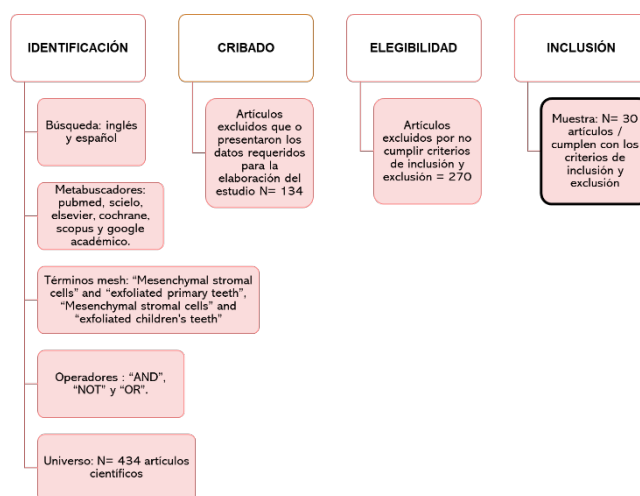


ILUSTRACIÓN 1  
Prima de flujo

## RESULTADOS

Las células estromales mesenquimales son células madre multipotentes que se han investigado ampliamente como una herramienta poderosa para la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa. Entre ellas, las células madre del tejido oral, incluida la pulpa dental, el ligamento periodontal, la papila apical y el tejido gingival, tienen un origen prometedor debido a sus fuentes de fácil acceso y aislamiento.<sup>1,8-10</sup>

De acuerdo a los autores, como resultados se encontraron que la mayoría de ellos ha realizado estudios en dientes temporales, extrayendo la pulpa de estos, analizando la pulpa dental y apical.<sup>2-15</sup> En cuanto al ligamento periodontal, solo algunos autores han realizado estudios in vitro, y muy pocos en tejido gingival.<sup>8-10</sup> (Gráfico 1).

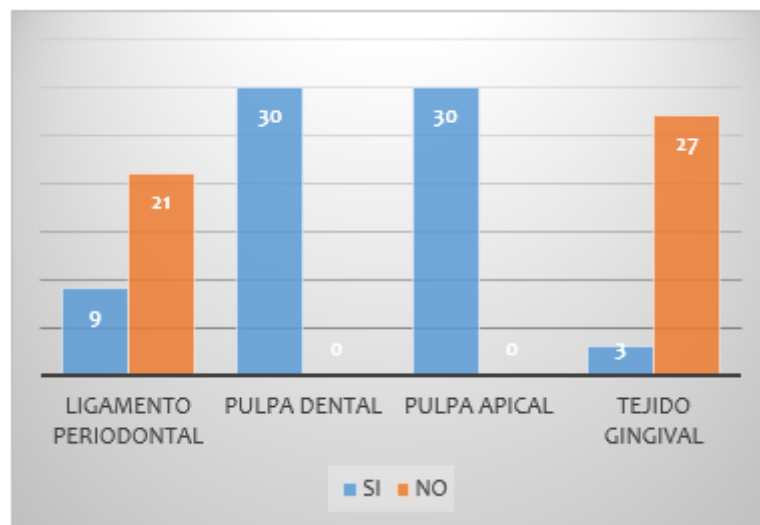


GRÁFICO 1  
Nichos Orales

En los distintos análisis de citometría de flujo de células utilizando un panel de marcadores de superficie celular en varios estudios reveló un patrón de expresión similar para una variedad de marcadores para los dientes temporales exfoliados.<sup>6</sup>

En esta investigación, las células que según los estudios encontraron fueron fuertemente positivas para el marcador de diferenciación CD45, el marcador de adhesión temprana y hialuronano CD44 y los marcadores STRO-1 y CD34.<sup>4,5,7,9,10,13,14,16-19</sup> (Gráfico 2).

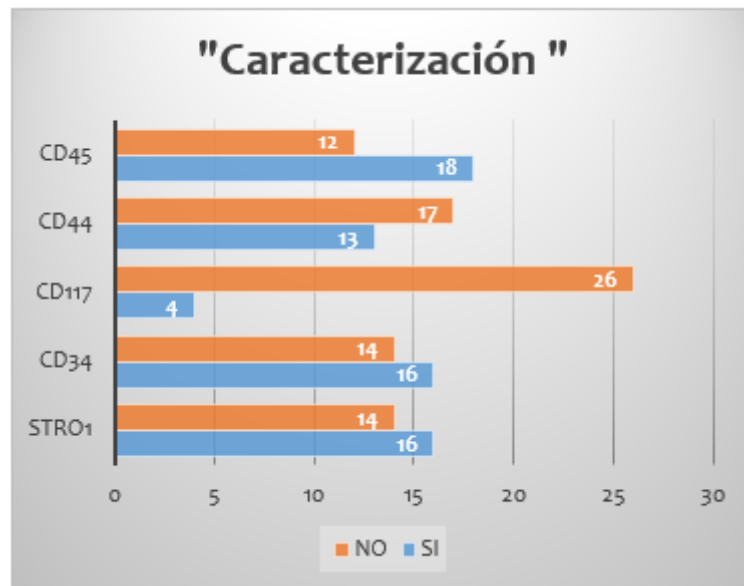


GRÁFICO 2  
Caracterización

Posteriormente, estas células se cultivan en un medio que contiene un suplemento

Como se ha mencionado anteriormente, según la mayoría de las investigaciones se realizaron aislamientos de pulpa de SHED, las cuales se cumplen un proceso de extracción de los dientes, estas se adquieren suavemente y se las ubica en una solución de 3 mg / ml de colagenasa tipo I y 4 mg / ml de dispasa a 37°C. 1,2

Posteriormente, estas células se cultivan en un medio que contiene un suplemento de crecimiento de células mesenquimales y antibióticos a 37 ° C bajo 5% de CO2 por 3 días.1,6,12

En los estudios encontrados, se pudo observar que en su mayoría se realizaron cultivos in vitro, algunos adicionaron inmunofluorescencia y pocos usaron el FACS (Separación celular mediante citometría de flujo). 14,20,21 (Gráfico 3).

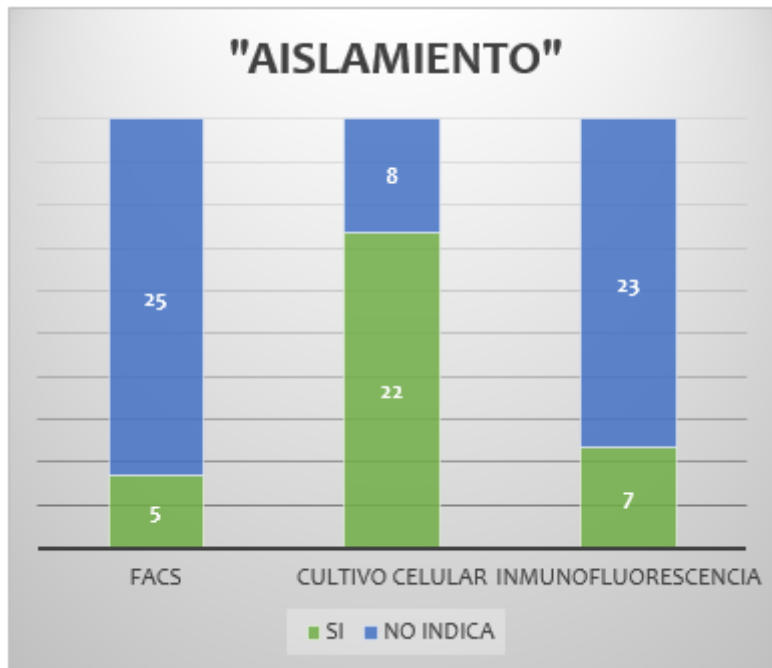


GRÁFICO 3  
Aislamiento

Entre los ámbitos importantes encontrados por los investigadores, está el desarrollo de métodos de almacenamiento y banca de las células madre posterior a la obtención y previo a su utilización. 1,3,6,14,19–21 La investigación arroja que, entre lo más utilizado es la criopreservación, adicionalmente muchos autores utilizan el suero bovino y casi ninguno suero humano.7–10,16,22 (Gráfico 4).

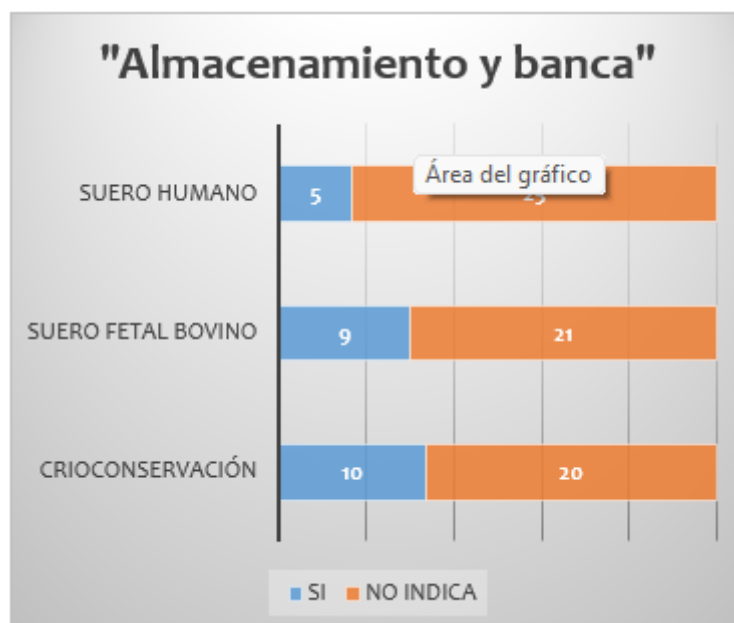


GRÁFICO 4  
Almacenamiento y banca.

Dado que los SHED apenas exfoliados pueden obtenerse a partir de tejidos naturalmente "desechables" sin un daño significativo para el hospedador y con una preocupación ética limitada, presentan otra oportunidad para que la odontología contribuya al desarrollo de la ingeniería de tejidos.

Varios estudios ofrecen la evidencia de que pueden diferenciarse en odontoblastos, neuronas, hepatocitos, células endoteliales, células  $\beta$  y otros. 1–8 Esta amplia variedad de tipos de células crea una plétora de oportunidades para el uso de SHED en los procesos de regeneración de tejidos.14–30 (Gráfico 5).

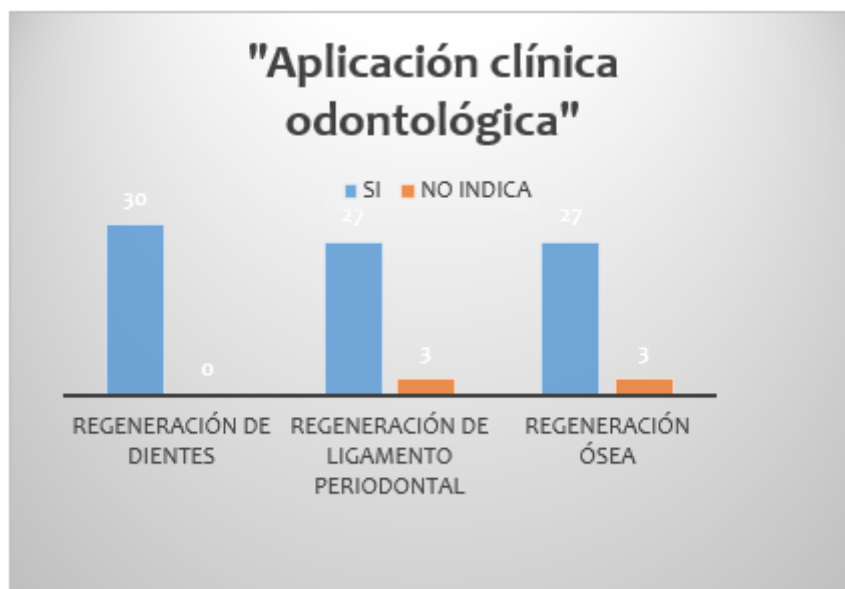


GRÁFICO 5  
Aplicación en Odontología

## DISCUSIÓN

Las células madre se definen como células clonogénicas capaces tanto de autorrenovación como de diferenciación de múltiples linajes. Las células madre se han diferenciado de una variedad de partes del cuerpo y se han mostrado muy prometedoras en el tratamiento de un sinnúmero de enfermedades en medicina. 6

En la actualidad, se han aislado y cultivado células madre a partir de tejido pulpar de células madre de pulpa dental humana de SHED y papila apical del ligamento periodontal de dientes inmaduros. 6

De la misma manera, varios estudios han informado que las células madre dentales y orales como de los SHED poseen un potencial de multidiferenciación y una capacidad proliferativa mucho más extensos en comparación con otras células madre adultas. 13

Según este estudio los nichos orales más frecuentemente utilizados fueron los de la pulpa dental, como se corrobora en la investigación de Vishwanath et al, el cual se realizó utilizando el tejido pulpar de dientes temporales y permanentes de pacientes menores de 25 años, la razón de esto es la presencia de más células y menos tejido fibroso, lo que ayuda al motivo de nuestro estudio. 6

En otro estudio de Shin et al, los autores también estuvieron de acuerdo en que los nichos más usados son los de la pulpa de dientes temporales y permanentes de pacientes jóvenes.14

En cuanto al caracterización se encontró que el CD45, CD34 y el STRO1 han sido los mayormente utilizados en este proceso. Lo que coincide con el estudio de Gronthos et al, el cual indica que estos marcadores hematopoyéticos son los utilizados frecuentemente, aunque a diferencia de la presente investigación, estos autores aseveran que el CD14 neurofilamento y el colágeno tipo II, también deberían estar incluidos.

Con respecto al aislamiento es importante destacar que según esta investigación el cultivo celular ha sido utilizado con mayor constancia por parte de los autores.

Asimismo, en muchos estudios como por ejemplo del de Yamada et al, aseguran que la necesidad de superar los inconvenientes asociados con la necesidad de manipular las células y los tejidos antes de los injertos de células madre ha llevado al desarrollo de nuevas estrategias para lograr la recuperación y reparación de estos. 1

De esta forma, ratifican que estas estrategias de injerto requieren la activación exógena de células madre, la reactivación endógena y la aplicación de diversas citocinas y factores de crecimiento. Y es aquí donde ellos confirman que estas citocinas se identifican originalmente en cultivos de células madre y las células madre se activan finalmente en vivo. 1

En la investigación de Zainuri et al, a diferencia de lo antes mencionado, expresan que la realización de cultivos celulares puede conllevar la contaminación por microorganismos, principalmente bacterias y hongos. Conjuntamente, revelan que, la contaminación se puede obtener de herramientas, habilidades humanas y materiales, que se utilizan como fuente de cultivo.13

En referencia al almacenamiento y la banca, en el presente documento se obtuvieron como resultados, que la crioconservación y el suero bovino son los que con asiduidad los autores de varios estudios utilizan.

Esto se lo puede observar en el estudio de Vishwanath et al, el cual asegura que la preparación de medios de cultivo utiliza para el almacenamiento el suero bovino fetal al 10 %, al cual se le adicionan antibióticos y antimicóticos y 5 L-glutamina mM. Posteriormente en esta investigación, el medio enriquecido se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2  $\mu\text{m}$  y se almacenó a 4 °C. 6

Como se puede confirmar con lo antes descrito, estos autores utilizaron ambos medios como un complemento para el almacenamiento de las células madre.6

Shi et al, asegura que, las células madre de los dientes adquiridos clínicamente y los tejidos pulpaes completos recolectados, se pueden crioconservar para mantener su capacidad de crecimiento durante muchos años, lo que proporciona una fuente de células madre almacenada para su uso posterior. 14

El uso en odontología podría ser muy innovadora, de acuerdo con los resultados obtenidos, la regeneración dentaria es la que destaca con regularidad. En el estudio de G. Sriram et al. demostraron que los fibroblastos derivados de células madre embrionarias humanas podrían utilizarse como una alternativa a las GMSC para estudiar la respuesta inmunitaria innata a los patógenos relacionados con la periodontitis (periodontopatógenos).31

Por otro lado, Tuba et al, afirman que las células madre de pulpa dental son una fuente prometedora de células para numerosas y variadas aplicaciones de medicina regenerativa. Adicionalmente, atestiguan que gracias a su función natural en la producción de odontoblastos podrían ser útiles para crear aplicaciones de soporte de dentina reparadora siendo utilizadas para regeneración de estructuras dentales. Sin embargo, enfatizan que estas, también están siendo investigadas para la reparación de tejidos fuera del diente.32

## CONCLUSIONES

Es importante destacar que los nichos orales mayormente usados son los de la pulpa, los autores concuerdan que esto podría ser extraído sea de SHED que permanentes, pero acotan que la extracción SHED no ocasionaría daños en el paciente.

- En cuanto al caracterización varios autores acotan que los marcadores más usados son el C45 y CD34, aunque otros también utilizan varios tipos de marcadores, como por ejemplo el STRO1.
- Por otro lado, se tiene que el aislamiento mayormente utilizado es el de cultivo, aunque varios autores indicaron que existe riesgo de contaminar la muestra por la manipulación de la misma.



· En muchos artículos indicaron que, en relación con el almacenamiento y la banca, entre los más usados son la criopreservación y el suero bovino, de manera que, en este proceso, se utilizan estos medios por ser más eficaces.

· Finalmente se considera que el uso en odontología podría ser muy amplio, por el momento hay estudios escasos acerca de su uso en pacientes reales, aunque se estima que será cada vez más usado y que es un avance científico muy prometedor, sea con respecto a rehabilitación oral, periodoncia y cirugía bucal y maxilofacial.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar más estudios de laboratorio con respecto a las células estromales mesenquimales, esto podría aumentar su uso y favorecer la regeneración de tejidos, no solo en odontología sino se podrían utilizar en distintos campos de la medicina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yamada Y, Nakamura-Yamada S, Umemura-Kubota E, Baba S. Diagnostic Cytokines and Comparative Analysis Secreted from Exfoliated Deciduous Teeth, Dental Pulp, and Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells for Functional Cell-Based Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:5900.
2. Xueting Yang, Yue Ma, Weihua Guo, Bo Yang, Weidong Tian. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an alternative cell source in bio-root regeneration. *Theranostics*. 2019;9:2694-711.
3. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:5807-12.
4. Xie F, He J, Chen Y, Hu Z, Qin M, Hui T. Multi-lineage differentiation and clinical application of stem cells from exfoliated deciduous teeth. *Human Cell*. 2020;33:295-302.
5. 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 U S A*. 2000;97:13625-30.
6. Vishwanath VR, Nadig RR, Nadig R, Prasanna JS, Karthik J, Pai VS. Differentiation of isolated and characterized human dental pulp stem cells and stem cells from human exfoliated deciduous teeth: An in vitro study. *J Conserv Dent*. 2013;16:423-8.
7. Rosa V, Dubey N, Islam I, Min KS, Nör JE. Pluripotency of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth for Tissue Engineering. *Stem Cells International*. 2016;2016:5-15.
8. Paganelli A, Trubiani O, Diomedè F, Pisciotta A, Paganelli R. Immunomodulating Profile of Dental Mesenchymal Stromal Cells: A Comprehensive Overview. *Frontiers in Oral Health*. 2021;2:11.
9. Brar GS, Toor RSS. Dental stem cells: Dentinogenic, osteogenic, and neurogenic differentiation and its clinical cell based therapies. *Indian Journal of Dental Research*. 2012;23:393.
10. Cea-Sanhueza M, Sánchez-Sanhueza G. Células madre mesenquimales orales: estado del arte en Odontología. *Avances en Odontología*. 2016;32:97-105.
11. Plata OG, Quiroz LJG, Bermeo NLR. Aplicaciones odontológicas de las células madre pulpares de dientes temporales y permanentes. Revisión de estudios in vivo. *Revista ADM*. 2:8.
12. Lee S, An S, Kang TH, Kim KH, Chang NH, Kang S, et al. Comparison of mesenchymal-like stem/progenitor cells derived from supernumerary teeth with stem cells from human exfoliated deciduous teeth. <http://dx.doi.org/10.2217/rme1195> [Internet]. 2011 [citado 21 de diciembre de 2021]; Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/rme.11.95>
13. Zainuri M, Putri RR, Bachtiar EW. Establishing methods for isolation of stem cells from human exfoliated deciduous from carious deciduous teeth. *Interv Med Appl Sci*. 10:33-7.
14. Shi X, Mao J, Liu Y. Pulp stem cells derived from human permanent and deciduous teeth: Biological characteristics and therapeutic applications. *Stem Cells Transl Med*. 2020;9:445-64.

15. Waleerat Sukarawan, Thanaphum Osathanon. Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth: Biology and Therapeutic Potential. *INTECH*. 2017;5:55-76.
16. Sedgley Christine M., Botero Tatiana M. Dental Stem Cells and Their Sources. *Dent Clin*. 2012;56:549-61.
17. Roato Ilaria 1,\* ,Chinigò Giorgia, , Genova Tullio 2, ,Munaron Luca 2 and Federico Mussano 1. Oral Cavity as a Source of Mesenchymal Stem Cells Useful for Regenerative Medicine in Dentistry. *Biomedicines*. 2021;9:1-12.
18. Erdal Karaöz, Burcu Nur Dofan, Ayça Aksoy, Gülçin Gacar, Serap Akyüz, Selda Ayhan, et al. Isolation and in vitro characterisation of dental pulp stem cells from natal teeth. *Histochem Cell Biol*. 2009;133:95-112.
19. 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*. 2018;10:eaaf3227.
20. Pivoriu Augustas 1,\*, Ju 1-rate 1 Savickiene, Kristina Suriakaite, Ru 1-ta Navakauskiene 2, and Karl-Eric Magnusson 5, Gražina Treigyte, Andrejus Surovas, 1 Veronika Borutinskaite 2, Dalius Matuzevicius, et al. Proteomic Analysis of Stromal Cells Derived from the Dental Pulp of Human Exfoliated Deciduous Teeth. *STEM CELLS AND DEVELOPMENT*. 2010;19:1081-93.
21. S Shi, PM Bartold, M Miura, BM Seo, PG Robey, S Gronthos. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofacial Res*. 2005;8:191-9.
22. Alge Daniel et al. Donor-matched comparison of dental pulp stem cells and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med*. 2010;4:73-81.
23. Olávez Daniela, Siham Salmen, Karla Padrón, Carmine Lobo, Nancy Díaz, Lisbeth Berrueta, et al. Aislamiento y cultivo de células madre posnatales de dientes primarios. *Univ Odontol*. 2014;33:187-93.
24. Yamada Y, Nakamura-Yamada S, Kusano K, Baba S. Clinical Potential and Current Progress of Dental Pulp Stem Cells for Various Systemic Diseases in Regenerative Medicine: A Concise Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1132.
25. Flores Preciado Julio César. Cultivo, aislamiento e identificación de células madre de pulpa dental: una alternativa en medicina regenerativa. *Revista Electrónica de Portales Medicos.com*. 2021;16:209.
26. Stanko Peter 1, Ursula Altanerova, 2 Jana Jakubecova, 2 Vanda Repiska, 3, and Cestmir Altaner. Dental Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Exosomes. *Stem Cells International*. 2018;1-9.
27. Sayuri Otaki a, , Shigeru Ueshima b,c, \*, Kohei Shiraishi d, , Kazuo Sugiyama d, Suguru Hamada e, , Masatomo Yorimoto a,f, et al. Mesenchymal progenitor cells in adult human dental pulp and their ability to form bone when transplanted into immunocompromised mice. *Cell Biology International* 3. 2007;31:1191e1197.
28. Sayaka Nakamura, DDS, PhD,\* Yoichi Yamada, DDS, PhD,† Wataru Katagiri, DDS, PhD,\* Takayuki Sugito, DDS, PhD,\* Kenji Ito, DDS, PhD,\* and Minoru Ueda, DDS, PhD. Stem Cell Proliferation Pathways Comparison between Human Exfoliated Deciduous Teeth and Dental Pulp Stem Cells by Gene Expression Profile from Promising Dental Pulp. *Basic Research—Biology*. 2009;35:1536-42.
29. Martinez Saez Daniel a, Robson Tetsuo Sasaki a, Adriana da Costa Neves b, Marcelo Cavenaghi Pereira da Silva a. Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth: A Growing Literature. *Cells Tissues Organs*. 2:1-10.
30. Kengo Nakajima, Ryo Kunimatsu\*, Kazuyo Ando, Tomoka Hiraki, Kodai Rikitake, Yuji Tsuka, Takaharu Abe & Kotaro Tanimoto. Success rates in isolating mesenchymal stem cells from permanent and deciduous teeth. *Scientific Reports*. 2019;9:32-42.
31. Sriram G, Bigliardi PL, Bigliardi-Qi M. Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. *Eur J Cell Biol*. 2015;94:483-512.
32. Tuba H. Erguder, Nico Boon, Lieven Wittebolle, Massimo Marzorati, Willy Verstraete, Environmental factors shaping the ecological niches of ammonia-oxidizing archaea, *FEMS Microbiology Reviews*, Volume 33, Issue 5, September 2009, Pages 855–869, <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00179.x>