

# TERCEIRA DENTIÇÃO NATURAL, SERÁ POSSÍVEL?

António Pedro Silva - *Faculdade de Ciências da Saúde, UFP*  
Aluno de Medicina Dentária

Nuno Sousa Dias - *Faculdade de Ciências da Saúde, UFP*  
Aluno de Medicina Dentária

Inês Lopes Cardoso - *Faculdade de Ciências da Saúde, UFP*  
Professora Associada | mic@ufp.pt

## ■ ABSTRACT

The main goal of this work is to present some of the most notorious advances in Dental Medicine, which will probably change greatly the practice of this job. We emphasize the importance of stem cells and molecular biology in the development of dental tissues, teeth in the laboratory and teeth inside the mouth. Some of the research groups involved in these subjects are mentioned, as well as some relevant studies and their future impact in Dentistry.

## ■ RESUMO

O objectivo deste trabalho é dar a conhecer alguns avanços notórios na Medicina Dentária, que poderão alterar substancialmente a forma de exercer esta profissão.

Salienta-se aqui a importância das células estaminais e da biologia molecular para a criação de tecidos dentários, de dentes em laboratório e formação de dentes na própria boca. São referidos alguns centros de investigação especializados nesta matéria, assim como estudos relevantes, e o impacto que poderão ter na Medicina Dentária.

**Palavras-chave:** células estaminais, morfogénese dentária, factores de crescimento e diferenciação.

## ■ INTRODUÇÃO

Porque não acreditar numa 3ª dentição natural? Será a área da engenharia dos tecidos uma via para revolucionar a Medicina Dentária? Numa sociedade que cada vez dá mais importância à estética, o médico dentista preocupa-se em satisfazer os seus pacientes usando, na sua prática clínica, materiais que se assemelham o mais possível ao natural e não ao simetricamente correcto.

As dentaduras e as restaurações de amálgama começam a fazer parte do passado, ao contrário da Implantologia que se impõe no mercado a uma velocidade frenética. Embora nem todos dêem a devida atenção a este tema, a verdade é só uma: a Implantologia cada dia está mais evoluída, o que conduz a uma quase perfeita reabilitação oral dos pacientes.

Mas será esta a única solução? Pensa-se que o futuro da Implantologia passa pelo uso de implantes feitos por medida para cada paciente, mas porque não ter uma perspectiva mais futurista no que diz respeito à reabilitação oral? Porque não acreditar na possibilidade de criar dentes naturais? Um dente biológico faz mais sentido do que a colocação de uma peça artificial, que não

**154** transmite sensação e não se adapta ao avançar da idade. Por essas e muitas outras razões, esforços têm sido feitos para que, num futuro não muito distante, a restauração dê lugar à regeneração (Suh, 2000).

Com este artigo pretende-se dar uma visão global da contribuição dada pela engenharia de tecidos e biologia das células estaminais à Medicina Dentária.

## ■ MORFOGÉNESE DENTÁRIA

É no final da 4<sup>a</sup> semana do desenvolvimento embrionário que se forma a boca primitiva, mais correctamente designada estomadeu. Esta cavidade está limitada superiormente pela proeminência frontal e inferiormente pelos processos mandibulares. O estomadeu está revestido por epitélio, por baixo do qual existe um tecido conjuntivo embrionário, o mesênquima, que toma o nome de ectomesênquima devido à sua origem na crista neural. A separar o epitélio do ectomesênquima subjacente, existe uma membrana basal. Por volta das 6 semanas do desenvolvimento embrionário, as células da camada basal do epitélio proliferam, invaginando-se para o interior do mesênquima, formando uma banda epitelial primária. Esta, por volta da 7<sup>a</sup> semana divide-se em dois processos: a lâmina vestibular e a lâmina dental. Esta última vai dar origem ao futuro dente (Sadler, 1997; Avery, 2000; TenCate, 1998). É a interacção entre estes dois tipos de tecidos, células do epitélio oral e células do mesênquima subjacente, que conduz à formação do dente (Berkovitz, 2001). Esta interacção dá-se através de sinais complexos, que variam consoante a fase de diferenciação em que se encontra o dente (Chay and Slavkin, 2003; Thesleff, 2003).

## ■ BIOLOGIA DAS CÉLULAS ESTAMINAIS

Ao longo de várias décadas, investigadores têm-se dedicado ao estudo da biologia das células estaminais. Estas têm características muito próprias. Numa fase inicial são indiferenciadas podendo dar origem a diferentes tipos celulares quando sujeitas a condições fisiológicas ou experimentais específicas. Além disso, têm a capacidade de se auto-renovarem e de se dividirem por longos períodos de tempo.

Classificam-se em duas categorias distintas: as células estaminais embrionárias e as adultas (Thesleff and Tummers, 2003).

As embrionárias, como o próprio nome indica, estão presentes no embrião na fase de blastocisto (embrião com menos de uma semana de vida) (Thesleff, 2003; Thesleff and Tummers, 2003; Bishop *et al.*, 2002; Thomson *et al.*, 1998). Todas as células existentes no blastocisto são células estaminais totipotentes, isto é, são capazes de originar qualquer tipo de tecido humano. Existem limitações éticas no que diz respeito ao uso deste tipo de células estaminais em experiências laboratoriais na engenharia dos tecidos, limitações essas que têm sido bastante discutidas na comunidade científica.

Um ser humano é constituído por órgãos formados por diferentes tecidos. Além das células próprias de cada tecido, existe uma categoria de células que permanece indiferenciada, com funções específicas de renovação e regeneração dos tecidos após lesão, que são as células estaminais adultas (Minguell *et al.*, 2001).

Durante algum tempo pensou-se que estas células apenas tinham a capacidade de se diferenciarem em linhagens celulares restritas, pertencentes ao tecido específico em que se encontravam. Mas este conceito tem vindo a ser alterado devido a recentes e inesperadas descobertas que demonstraram a existência de células capazes de originar outras pertencentes a outros tecidos. Esta capacidade, que não foi ainda demonstrada para todos os tipos de células estaminais, denomina-se plasticidade. Sugere-se também que certos tecidos têm capacidade de requisitar células estaminais de outros tecidos, sendo estas transportadas através da corrente sanguínea (Minguell *et al.*, 2001).

A determinação da localização de algumas células estaminais adultas é difícil pois para algumas não se conhecem ainda marcadores. Sabe-se que estas não se encontram espalhadas pelos tecidos mas, estão sim agrupadas em nichos. O microambiente nestes nichos suporta a manutenção das suas características, assim como a sua auto-renovação (Thesleff and Tummers, 2003).

As células estaminais encontradas no cérebro adulto têm liderado a actividade de pesquisa no ramo das neurociências, acreditando-se que este conhecimento poderá ser usado para a cura de doenças como o Alzheimer e Parkinson.

Na Medicina Dentária a descoberta de células estaminais na polpa dentária foi um passo importante para pensar que, conhecendo quais os sinais responsáveis pela sua diferenciação, seja possível criar condições para a formação de tecidos dentários. É então fácil compreender que conseguindo induzir a diferenciação de células estaminais será possível regenerar diferentes tecidos.

#### ■ GENES REGULADORES

Estudos recentes avançaram significativamente nas “regras” moleculares para a diferenciação celular, reconhecimento célula-célula e interações heterólogas tecido-tecido, que resultam na iniciação do desenvolvimento do dente. Foram identificadas cascatas de sinalização de factores de crescimento e de transcrição específicos, essenciais na determinação do local de iniciação do dente e na definição de padrões de formação de vários tipos de dentes (incisivos, caninos, premolares e molares) (Chay and Slavkin, 2003; Thesleff, 2003; Thesleff and Tummers, 2003). A maioria dos sinais moleculares responsáveis pelo crescimento e diferenciação celular são pequenas moléculas parecidas com hormonas, produzidas e libertadas por uma célula, actuando noutra. Estas juntam-se a receptores específicos regulando a expressão genética, afectando deste modo a diferenciação celular. Existe uma variedade

**156** imensa de factores de crescimento e diferenciação, que se encontram agrupados em famílias, de acordo com as suas propriedades: Transforming growth factor-B (TGF-B); Bone morphogenetic protein (BMP); Activin; Wnt (Wingless); Fibroblast growth factor (FGF); Platelet-derived growth factor (PDGF); Hedgehog (Thesleff and Tummers, 2003; Jung *et al.*, 2003). É importante dizer que as mesmas moléculas afectam a diferenciação de muitos tipos de células.

O conhecimento dos mecanismos biológicos responsáveis pela morfogénese dentária poderá ser utilizado para prevenir ou corrigir defeitos de nascimento craniofaciais que envolvam malformações dentárias, entre outras.

Uma outra aplicação prática é a utilização de células estaminais embrionárias humanas como fonte de células para diferenciação celular. Estas células poderão ser expostas *in vitro* a combinações de factores de crescimento e diferenciação específicos, que irão induzir a sua diferenciação nas direcções desejadas. Quando for possível aplicar um destes sinais, com uma função específica, a uma determinada célula estaminal, será também possível a regeneração de tecidos e assim a substituição dos tratamentos dentários re-construtivos por tratamentos regenerativos.

## ■ APLICAÇÕES

### ■ CRIAÇÃO DE TECIDOS DENTÁRIOS

Foi nestes últimos anos que a bioengenharia mais progrediu. Todavia os bioengenheiros prestaram mais atenção aos órgãos vitais do que propriamente aos dentes.

Um reduzido número de investigadores entendeu que a Medicina Dentária se apresentava como uma área que poderia beneficiar com a engenharia dos tecidos. Isto porque os dentes não são órgãos vitais e assim se as primeiras experiências falhassem o doente não correria risco de vida.

Há mesmo empresas de biotecnologia que apoiam esta área de investigação, acreditando que a curto prazo o investimento feito será recompensado devido à enorme procura de um sorriso perfeito, como é o caso da Dentigenix e a Odontis (fundada por Paul Sharpe).

Durante os últimos anos muitos estudos têm sido publicados abordando a capacidade das células estaminais se diferenciarem em diferentes tecidos (18).

Com o objectivo de regenerar tecidos dentários, estudos evidenciam que a polpa dentária possui células estaminais capazes de se diferenciarem em odontoblastos, formando um complexo pulpo dentinário (Gronthos *et al.*, 2000). A mesma equipa de investigação (NIDCR), demonstrou que as células estaminais da polpa de dentes permanentes (DPSC) eram realmente dotadas de um alto potencial proliferativo, capacidade de auto-renovação e

diferenciação em múltiplas linhagens celulares (Gronthos *et al.*, 2002). Em 2003, uma descoberta, tão ocasional como importante, veio a provar que as células estaminais existentes na polpa dentária de dentes decíduos (SHED) apresentavam maiores potencialidades numa futura aplicação do que as estudadas anteriormente (Miura *et al.*, 2003). Uma das grandes vantagens é não ser necessário recorrer à extracção de dentes permanentes para elaborar uma cultura de células estaminais, que pode ser obtida a partir de dentes decíduos, que acabam por cair naturalmente.

Além de terem sido descobertos os meios para formar um complexo pulpo-dentinário, a formação do tecido mais duro do dente, o esmalte, era um objectivo a ser alcançado. Este grupo de pesquisa tinha descoberto uma forma de formar dentina e polpa, mas esmalte ainda não era possível. Depois da erupção dentária o epitélio reduzido do esmalte perde-se, impossibilitando assim a recolha de células estaminais adultas dos ameloblastos. Mas, pensa-se que outras células estaminais epiteliais poderão vir a gerar esmalte devido à sua plasticidade.

#### ■ CRIAÇÃO DE DENTES EM LABORATÓRIO

O marco mais importante na criação de dentes em laboratório foi realizado no Forsyth Institute. Dissociaram-se dentes de animais em fase de botão, colocando-os numa estrutura tridimensional à base de polímeros (Young *et al.*, 2002). Ao fim de 30 semanas era evidente a formação de uma coroa dentária de reduzidas dimensões, que além do complexo pulpo-dentinário apresentava também esmalte (Young *et al.*, 2002; Baum and Mooney, 2000).

#### ■ CRIAÇÃO DE DENTES NA BOCA

Em relação à possibilidade de induzir o crescimento de dentes na própria boca do paciente, existem já alguns investigadores, como é o caso de Mary MacDougall, entre outros, que acreditam nessa possibilidade. Os seus estudos incidem na compreensão de doenças como os teratomas ou a displasia cleido craneal. Estes estudos vão ao encontro da forma como se dá a sinalização para o desenvolvimento dos dentes onde eles supostamente não deveriam nascer (Chay and Slavkin, 2003; Spranger *et al.*, 1994).

#### ■ PERSPECTIVAS FUTURAS

Muitas são as esperanças de médicos dentistas que buscam a excelência numa área em constantes mudanças induzidas pelos avanços tecnológicos, como é a Medicina Dentária.

Até se tornarem numa realidade clínica, estas técnicas de reabilitação oral (a manipulação de células estaminais, e o conhecimento dos mecanismos de sinalização inerentes à morfogénese dentária) terão de manter a sua linha de rápido progresso e desenvolvimento.

O tempo necessário para o uso clínico destas potencialidades da ciência varia consoante os investigadores, mas o que é comum é que todos acreditam

**158** que, num prazo mínimo de 10 anos a Medicina Dentária irá sofrer grandes mudanças.

Depois de toda esta pesquisa e dedicação a este tema, nós acreditamos que o médico dentista não se vai dedicar ao estudo de como fazer dentes naturais em laboratório. O que acreditamos que vai acontecer é que, tal como acontece hoje em dia com os protésicos que realizam as próteses, num futuro próximo, um grupo de pessoas, como engenheiros genéticos e moleculares, fornecerão dentes, ou os meios adequados para os médicos dentistas resolverem o problema do paciente com a melhor qualidade possível.

Acreditamos também que os avanços da nanotecnologia ajudarão também a resolução e o melhoramento destas técnicas (Freitas, 2000).

---

## ■ BIBLIOGRAFIA

Avery VK., (2000). *Essentials of Oral Histology and Embriology*. 2<sup>nd</sup> ed., pp 54-70.

Baum BJ.; Mooney DJ., (2000). The impact of tissue engineering on dentistry. In: *J Am Dent Assoc*, Mar 131 (3), pp 309-18.

Berkovitz BKB., Holland GR.; Moxham BJ., (2001). *Oral Anatomy, Histology and Embryology*. 3<sup>rd</sup> ed. Mosby, pp 290-303.

Bishop AE.; Buttery LD.; Polak JM., (2002), Embryonic stem cells. In: *J Pathol*, 197, pp 424-429.

Chai Y.; Slavkin HC., (2003), Prospects for Tooth Regeneration in the 21<sup>st</sup> Century: A Perspective. In: *Microsc Res Tech*, 60 (4), pp 469-479.

Freitas RA., (2000). Jr. Nanodentistry. In: *J Am Dent Assoc*, 131(11): pp 1559-65.

Gronthos S.; Brahim J.; Li W.; Fisher LW.; Cherman N.; Boyde A.; DenBesten P.; Robey PG.; Shi S., (2002). Stem cell properties of human dental pulp stem cells. In: *J Dent Res*, 81 (8), pp 531-5.

Gronthos S.; Mankani M.; Brahim J.; Robey PG.; Shi S., (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. In: *Proc Natl Acad Sci*, 97 (Nº25/Dez), pp 13625-13630.

Jung H.; Hitoshi Y.; Kim H., (2003). Study on Tooth Development, Past, Present, and Future. In: *Microsc Res Tech*, 60 (4), pp 480-2.

Minguell JJ.; Erices A.; Conget P., (2001). Mesenchymal Stem Cells. In *Exp Biol Med*, 223 (6), pp 507-520.

Miura M.; Gronthos S.; Zhao M.; Lu B.; Fisher LW.; Robey PG.; Shi S., (2003). SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. In: *Proc Natl Acad Sci*, 100 (10), pp 5807-5812.

Sadler TW., (1997). *Embriologia Médica*. Langman. 7<sup>a</sup> edição, pp 195-215.

Spranger J.; Menger H.; Mundlos S.; Winterpacht A.; Zabel B., (1994). Kniest dysplasia is caused by dominant collagen II (COL2A1) mutations: parental somatic mosaicism manifesting as stickler phenotype and mild spondyloepiphyseal dysplasia. In: *Pediatr Radiol*, 24, pp 431-435.

- Suh H., (2000). Tissue Restoration, Tissue Engineering and Regenerative Medicine. In: *Yonsei Medical Journal*, 41 (6), pp 681-684.
- TenCate AR., (1998). *Oral Histology: Development, Structure and Function*. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis. Mosby, pp 78-103.
- Thesleff I., (2003). Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. In: *Journal of Cell Science*, 116, pp 1647-1648.
- Thesleff I.; Tummers M., (2003). Stem cells and Tissue Engineering: Prospects for Regenerating Tissues in Dental Practice. In: *Med Princ Pract*, 12 Suppl 1, pp 43-50.
- Thomson JA.; Itskovitz-Eldor J.; Shapiro SS.; Waknitz MA.; Swiergiel JJ.; Marshall VS.; Jones JM., (1998). Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. In: *Science*, 282 (6), pp 1145-1147.
- Young CS, Terada S.; Vacanti JP.; Honda M.; Bartlett JD.; Yelick PC., (2002). Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. In: *J Dent Res*, 81 (10), pp 695-700.

## ■ AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os que responderam aos nossos contactos com pedidos de informação, e em especial ao Dr. João Pimenta por ter salientado a importância deste trabalho na sua conferência apresentada no congresso da O.M.D. 2003.