

Her Yönüyle Dental Kök Hücreler

Dental Stem Cells

Anıl ÇAĞLAYAN¹, Hülya ELBE²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Son zamanlarda, diş ile alakalı doku mühendisliği giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Dişler hasara yanıt olarak sınırlı onarım sergiler ve dental pulpa kök hücreleri hasarlı olanların yerini almak ve onarımı kolaylaştırmak için bir hücre kaynağı sağlar. Mezenkimal kök hücreler (MSCs), çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilen kök hücrelerdir. Diş rejenerasyonu için potansiyel MSCs kaynakları; insan dökülen süt dişleri kök hücreleri (SHEDs), dental pulpa kök hücreleri (DPSCs), apikal papilla kök hücreleri (SCAPs), diş folikülü kök hücreleri (DFSCs) ve periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs)'dir. Dental kök hücreler mezenkimal kök hücrelerle benzer özellikleri paylaştığından, mezenkimal kök hücre hastalıklarının tedavisi için büyük ilgi görmektedir. Bu derleme, diş rejenerasyonunda kullanılan dental kök hücrelerdeki son ilerlemeleri anlatmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diş, Kök Hücre, Rejenerasyon, Yenilenme

Abstract

Recently, tooth tissue engineering has attracted more and more attention. Teeth exhibit limited repair in response to damage, and dental pulp stem cells provide a source of cells to replace those damaged and to facilitate repair. Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotent stem cells which can be differentiated into a variety of cell types. The potential sources of MSCs for tooth regeneration mainly include stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHEDs), dental pulp stem cells (DPSCs), and stem cells from the apical part of the papilla (SCAPs), stem cells from the dental follicle (DFSCs), and periodontal ligament stem cells (PDLSCs). As dental stem cells share similar properties with mesenchymal stem cells, there is also considerable interest in their wider potential to treat disorders involving mesenchymal cell derivatives. This review outlines the recent progress in the dental stem cells used in tooth regeneration.

Keywords: Regeneration, Repair, Stem Cell, Tooth

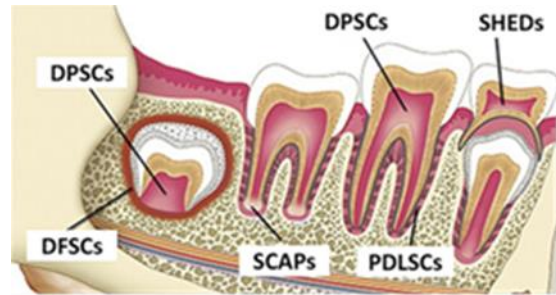
Giriş

Kök hücreler, bölünerek kendilerini yenileme yeteneğine sahip, farklılaşmamış hücrelerdir. Kaynaklandıkları dokuların özelleşmiş hücrelerine farklılaşabildikleri gibi çeşitli biyolojik sinyallerle fenotipik olarak prekürsörüne benzemeyen özel hücrelere de dönüşebilirler (1,2).

Vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilecek potansiyele sahip ilk embriyonel hücreye totipotent hücre denir. Bu hücreler sınırsız farklılaşma yeteneğine sahip olan kök hücrelerdir (2,3). Erken embriyonel dönemde 4 hücreden 8 hücreye kadar olan tüm blastomerler totipotenttir. Fertilizasyonun yaklaşık 5. gününde bu hücreler blastosist denilen içi boşluklu hücre topluluklarına dönüşürler. Blastosistin iç hücre kitlesinde bulunan hücreler (embriyoblastlar), endoderm, ektoderm ve mezodermden köken alan yaklaşık 250 çeşit hücreye farklılaşabilirler. Bu özelliğe sahip hücrelere pluripotent hücre denir. Fetal gelişimin ilerleyen dönemlerinde hücreler biraz daha özelleşerek, erişkin kök hücrelere dönüşürler. Erişkin kök hücreler yer aldıkları dokunun hücre tiplerini üretirler. Buna en iyi örnek kemik iliği kök hücreleridir. Biraz daha özelleşmiş bu hücrelere multipotent hücre denir (2).

Dental Kök Hücrelerin Genel Özellikleri

Dişin farklı bölümlerinden izole edilen, kök hücre özelliklerine sahip farklı hücre popülasyonları tanımlanmıştır (4) (Şekil 1).



Şekil 1. Dental kök hücre tipleri: Dental pulpa kök hücreleri (DPSCs), periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs), dental apikal papilla kök hücreleri (SCAPs), dental apikal follikül prekürsör kök hücreleri (DFPCs), dökülen süt dişlerinde bulunan kök hücreleri (SHEDs) ve gingivada bulunan mezenkimal kök hücreleri (GMSCs) (12).

Dental Pulpa Kök Hücreleri

Dental pulpa kök hücreleri (DPSCs), ilk kez Gronthos ve ark. tarafından 2000 yılında insan dental pulpasından izole edilmiştir (3,4). Dental pulpanın çeşitli bölgelerinde lokalize olan bu hücreler, kök hücre markırı olan STRO-1, vasküler hücre markırı olan CD146 ve perisit antijeni olan 3G5 eksprese ederler. Dental pulpa kök hücreleri aynı kültür şartlarında kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler (BMSCs)'den %30 daha fazla proliferasyon oranı göstermektedir. Bunun nedeni, hücre döngü aktivatörü olan siklin-bağımlı kinaz-6 ekspresyonunun güçlü olmasıdır. DPSCs hücre kültürü koşullarında adiposit, osteoblast,

ORCID No
Anıl ÇAĞLAYAN 0000-0002-2543-3481
Hülya ELBE 0000-0001-7283-2461

Başvuru Tarihi / Received: 28.02.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 17.03.2020

Adres / Correspondence : Hülya ELBE
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : hulya.elbe@mu.edu.tr

kondroblast, nöron, düz kas hücresi, iskelet kası hücresi ve odontoblast benzeri hücrelere farklılaşabilirler (4). DPSCs multipotansiyel farklılaşma yeteneklerini kaybetmeden dondurularak saklanabilirler (4,5).

Periodontal Ligament Kök Hücreleri

Periodontal ligament (PDL) oldukça karmaşık bir yapıya sahip olan, farklı hücre tiplerini içeren, kemik ve dişle olan etkileşimi de göz önüne alındığında yeniden inşası zor olan bir yapıdır (6). Periodontal ligamentte de STRO-1 (+) hücreler bulunmaktadır. Periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs) in vitro olarak adipojenik, osteojenik ve kondrojenik fenotip kazanabilirler (4,7).

Dental Apikal Papilla Kök Hücreleri

Dental apikal papilla kök hücreleri (SCAPs), insan 3. molar dişinden izole edilen ve kolayca ulaşılabilen hücrelerdir. SCAPs osteojenik, odontojenik, nörojenik, adipojenik, kondrojenik ve hepatojenik hücre serilerine farklılaşabilme kapasitesine sahiptirler. SCAPs yüksek proliferasyon oranı gösterir ve diş oluşumunda PDLSCs'den çok daha etkilidir. SCAPs dentin rejenerasyonunda DPSCs'den daha büyük bir kapasiteye sahiptir. Çünkü dental papilla, matür dental pulpa ile karşılaştırıldığında daha fazla sayıda erişkin kök hücreye sahiptir. SCAPs ve PDLSCs'in kombinasyonu dental konnektif dokunun oluşumuna neden olabilir (4,8).

Dental Follikül Prekürsör Hücreleri

Dental follikül prekürsör hücreleri (DFPCs) in vitro koşullarda osteoblast benzeri hücrelere farklılaşabilirler. Bu hücreler de insanlarda 3. molar dişin folliküllerinden izole edilirler. PDLSCs gibi, DFPCs de farklılaşabilir ve mineralize olmuş doku kümeleri oluşturabilirler. DFPCs mezenkimal kök hücre markırı olan STRO-1 ekspres ederler ve multipotansiyel mezenkimal prekürsör hücre özelliklerine sahiptirler. DFPCs sementoblastlar, kondrositler ve adipositler gibi çeşitli mezenkimal kökenli hücre tiplerine farklılaşabilirler (4,9).

Süt Dışında Bulunan Kök Hücreler

Süt dişlerinde bulunan kök hücreler (SHEDs), kesici dişlerin dental pulpasından izole edilirler. Yüksek plastisite gösteren bu hücreler nöronlara, adipositlere, osteoblastlara ve odontoblastlara farklılaşabilirler. Ayrıca bu hücreler, kemik oluşumuna neden olurlar ve in vivo koşullarda dentin üretirler (4). SHEDs, kalıcı dişlerden elde edilen kök hücreler ile karşılaştırıldığında daha yüksek proliferasyon oranına sahiptirler, in vitro olarak büyümesi kolaydır (3).

Gingivada Bulunan Mezenkimal Kök Hücreler

Gingivada bulunan mezenkimal kök hücreler (GMSCs) gingivanın spinoz tabakasından gelişirler. GMSCs, sadece spesifik mezenkimal kök hücre markırlarını değil ekstrasellüler matriks proteinlerini de ekspres ederler. İlk defa 2009 yılında Zhang ve ark. tarafından (10) izole edilen bu hücreler koloni oluşturabilme, kendini yenileme ve multipotent olarak farklılaşabilme yeteneğine sahiptir. En önemli özellikleri ise; immünomodülatör fonksiyonlarıdır. Kandaki lenfositlerin çoğalmasını baskılamak, inflamatuvar sitokin olan IFN- γ 'a yanıt olarak IL-10, indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi immünosupresif faktörlerin ekspresyonunu indükler (11). Yapılan çalışmalarda, başarılı bir şekilde adiposit, kondrosit ve osteoblastlara dönüştürülebilmişlerdir (10).

Rejeneratif Tıp ve Doku Mühendisliğindeki Yeri

Rejeneratif tıp, hücreleri, doku veya organları onarmak ve normal fonksiyonunu kazandırmayı amaçlayan bir bilim dalıdır (13). Doku mühendisliği hücrelerin veya proteinlerin yeni bir doku üretmek için biyomateryallerle kombinasyonuna dayalı multidisipliner bir alandır. Doku mühendisliğinde bazı faktörler (kök hücre kaynağının seçimi, izole etmek ve spesifik hücreleri çoğaltmak için kullanılan yöntemler, çatı olarak kullanılmak üzere seçilen biyomateryal ve bunların arasındaki doğru uyum başarı sağlanabilmesi için çok önemlidir (14).

Dental kök hücreler elde edilebilme kolaylıkları ve çok çeşitli hücre serilerine farklılaşabilme yetenekleri nedeniyle deneysel araştırmalarda çok fazla tercih edilmektedir. Son yıllarda, DPSCs ve SHEDs orofasiyal, nörolojik, korneal, kardiovasküler, hepatik, renal hastalıkların deneysel çalışmalarında yüksek terapötik etki göstermiştir (13). Yakın zamana kadar daha çok deneysel hayvan çalışmalarında kullanılan dental kök hücreler günümüzde klinik çalışmalarda da olumlu etkisini göstermiştir (13,15). Yapılan çalışmalara göre; dental doku kaynaklı mezenkimal kök hücreler sadece kendini yenileme potansiyeline değil, immünomodülatör fonksiyonlara ve güçlü doku yenileyici özelliklere de sahiptir (16). Ayrıca, bu hücrelerin immünojeniteleri allojenik transplantasyon açısından daha fazla değerlendirilmesi gerektiğini de göstermektedir (15). Dökülen dişlerden DPSCs' in izolasyon kolaylığı gelecek vaat eden otolog kök hücre kaynağı sunmakta ve aynı zamanda BMSCs ile olan benzerlikleri iskelet ve kas sisteminin rejeneratif tıp uygulamalarında kullanılabileceği fikrini de vermektedir. DPSCs'in nöral krista kökenli olması dolayısıyla BMSCs'den köken ve fenotip olarak

farklılıkları diğer alanlarda dental hücrelerden faydalanılmayı sağlamaktadır (17).

Deneysel ve Klinik Kullanımı

Dental pulpa üzerine yapılan deneysel çalışmalar 1990'ların sonlarında başlamıştır. Gronthos ve ark.'nın (2000) yaptıkları bir çalışmada; insan DPSCs'i hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat (HA/TCP) tozuyla birlikte, immünkompresize fareye transplante edildikten 6 hafta sonra DPSCs HA/TCP partiküllerinin yüzeyini kaplayan, odontoblast-benzeri yapıya dik olarak yerleşen çok düzenli kollajenöz bir matris yapıdan oluşan dentin-benzeri yapılar tespit edildi. Odontoblast-benzeri bu hücrelerin dentin spesifik protein (DSPP) ekspresyonu gösterildi (18). DPSCs'in kendilerini yenileme özelliğini değerlendirerek Gronthos ve ark. (2002) stromal benzeri hücreleri 3 aylık primer DPSC transplantasyonlarından izole etmiştir. İn vitro çoğaltma işleminden sonra, insan hücreleri yeniden immünkompresize farelere transplante edildi. Bu sekonder transplantasyonlar organize kollajen iplikleri içeren dentin pulpa benzeri bir kompleks içinde insan odontoblastlarının üretilmesini sağladı ve böylece DPSC'in in vivo olarak kendilerini yenileyebildikleri gösterildi (19).

Maksillofasial kemik defektlerinin yeniden yapılandırılması, tıp ve diş hekimliği alanlarında büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Mezenkimal kök hücreler (MSCs) hem osteoblastlara hem de hemotopoezi destekleyen endotelial hücrelere dönüşüm yeteneği nedeniyle, kemik doku onarımında deneysel olarak kullanılmıştır (14, 20). Bu çalışmalarda kullanılan MSCs'in nereden izole edileceği tartışma konusu olmuştur. Kemik iliği MSCs'in ana kaynağı olmasına rağmen kemik iliği kökenli MSCs' in elde edilme işlemi ağırlı cerrahi bir insizyon gerektirmektedir. Bu problemler göz önüne alındığında dental pulpanın doku mühendisliği için en kolay MSC kaynaklarından birisi olduğu düşünülmüştür (14,21,22). Dental pulpadan izole edilen MSCs'in yani DPSCs'in deneysel çalışmalarda kullanılması kolay ulaşılabilir olması, proliferatif gücünün yüksek olması ve çok yönde farklılaşabilme potansiyelinin olması ile avantajlıdır (14). Bu kök hücrelerin ilerleyen zamanda kraniofasial doku mühendisliği ve diş hekimliği için önemli bir kaynak haline gelmesi muhtemeldir (23).

Leyendecker ve ark. 1984-2017 yılları boyunca yayınlanan dental kök hücre çalışmalarını içeren derlemesinde; yapılan in vivo çalışmaların çoğunlukla deneysel hayvan modellerini içerdiğini, çoğu çalışmanın insan DPSCs'in deri altından veya periton içine implante edilmesi ile ektopik kemik üretme potansiyelini değerlendirirken, son yıllarda yayınlanan in vivo çalışmaların çoğunda, insan

DPSCs lokalize kemik anomalilerini onarmak için uygulandığını vurgulamıştır (14).

Dental kök hücrelerin çoğalmasında ve farklılaşmasında sağlayan iskele görevi gören biyomateryalin tipi kemik doku yenilenmesi sürecinde çok önemli bir rol oynar. Zhang ve ark. insan DPSCs' nin HA/TCP'ye ekildiği zaman in vivo ektopik kemik oluşumunu sağladığını gözlemlemiştir (11). Bununla birlikte, Kuo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, a-CSH/ACP yapı iskelelerinin insan DPSCs ile kombinasyon halinde kullanılmasının, CSD ve CSD/β-TCP yapı iskelelerinde tohumlanan insan DPSCs 'e kıyasla daha verimli bir kemik rejenerasyonunu arttırdığını göstermiştir. Bu çalışma ayrıca, yeni kemik oluşum oranının, CSD/β-TCP iskele üzerinde ekilmiş insan DPSCs ile tedavi edilen grupta, α-CSH/ACP ve CSD yapı iskelelerinde ekilmiş insan DPSCs ile muamele edilen bölgelere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (14,22). Son olarak, Kang ve ark. hem HA-TCP hem de demineralize dentin matris (DDM) iskelelerinin, DPSCs' in ektopik kemik üretme yetenekleri üzerinde benzer etkileri olduğunu göstermiştir (14).

Nöral krista kaynaklı olan DPSCs, nöron-benzeri hücrelere farklılaşarak nörotrofin gibi nörotrofik faktörleri ve nöron-ilişkili markırları ekspresyon ederler (25). Bu özelliği ile DPSCs' in sinir doku rejenerasyonunda da kullanılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, chitosan iskele üzerine ekilen DPSCs spinal korda transplante edildiklerinde motor fonksiyonlarda iyileşme gösterdiği rapor edilmiştir (25-27). Yapılan bir in vivo çalışmada, DPSCs'in sıçanlarda arteria cerebra media oklüzyonu ile beyindeki iskemik bölgeye transplantasyonun lokomotor fonksiyon iyileşmesini ve infarkt alanındaki nöronların dopaminerjik nöronlara farklılaşarak nörotrofik faktör salgılanması ile infarkt bölgelerinin azalmasını desteklediği görülmüştür (28). Fokal serebral iskemili sıçanlarda iskemik bölgelere DPSC transplantasyonu ile yoğun kapiller oluşumunu destekleyen proangiogenik faktörlerin ekspresyonunun artması ve kan akımının normalleşmesi sağlanmıştır (29). Fokal serebral iskemisi olan rodent modellerde bölgeye intraserebral olarak transplante edilen DPSCs'den sonra 4 hafta içinde ön ayaklarda motor ve duysal fonksiyonların iyileştiği görülmüştür (30). Ayrıca DPSCs in vitro iskemik modellerde reaktif gliolizisin azalması ile IL-1β ve serbest radikal oluşumunu önleyerek astrositlerin korunmasını sağlamıştır. Böylece DPSCs'in iskemik felç sonrası fonksiyonel iyileşmenin sağlanmasında immünomodülatör rol oynayabileceği gösterilmiştir (31).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Alzheimer hastalarına in vivo ve in vitro uygulanan kök hücre tedavilerinde patolojik ve davranışsal bulguların gerilediği gösterilmiştir. DPSCs hücre iskeleti

yapısını restore ederek, mikrotübül stabilitesini koruyarak ve Alzheimer hastalığının okadaik asit (OA-) kaynaklı hücrel modelinde tau fosforilasyonunu azaltarak nöronal onarım ve rejenerasyonu teşvik ettiği görülmüştür (32).

Mezenkimal kök hücreler son zamanlarda antikanser aracı olarak büyük bir ilgi kaynağı haline gelmiştir. İmmünomodülatör görevleri, antiinflamatuvar etkileri, biyoaktif molekülleri salgılamaları ve uygun şartlarda çoklu serilere farklılaşma kapasitelerinin dışında tümör ve metastatik bölgelere yönelme kabiliyeti, MSCs'i antitümör ajanı olarak kullanabilme imkanı sunmaktadır. MSCs 'in uygulanması, sistemik olarak veya doğrudan, tümörlere enjekte edildiklerinde, sistemik etkilerini ve tümör proliferasyonunun inhibisyonunu göstermesi dolayısıyla tümör büyümesinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Dahası, tartışmalı olan kanser büyümesini destekleyici veya inhibe edici rollerinden bağımsız olarak mezenkimal kök hücreler göç etme, lokalize etme, kanser dokusunda hayatta kalma ve kemoterapötik ilaçlara dirençli olma yeteneklerinden dolayı antikanser ilaçlarını araç olarak kullanarak "Truva Atı" gibi kanser hücrelerine ulaştırılabileceği gösterilmiştir. Salehi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, DPSCs'in MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerine in vitro olarak antikanser ilaçlarla birlikte yüklenebildiğini bildirmiştir. Bu çalışmada, MCF-7 kanser hücrelerindeki uyarılmış sitotoksik hasar DPSCs'den Paclitaxel salınımı sonucunda olduğu gözlemlenmiştir (33).

Dental kök hücrelerin diğer kök hücre kaynaklarına göre daha kolay elde edilebilir olması, rejeneratif tıp alanında hem deneysel hem klinik olarak kullanımının artmasına neden olmuştur. Önemli bir kök hücre kaynağı oluşturan dental kök hücrelerin, gelecekte birçok hastalığın tedavisi için büyük ilgi göreceğini umut ediyoruz.

Kaynaklar

1. Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem cells hype and reality. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002;369-91.
2. Ural AU. Kök hücreler. *Türk Orto Travm Bir Dern Derg*. 2006;5:3-4.
3. Peng L, Ye L, Zhou X-D. Mesenchymal stem cells and tooth engineering. *Int J Oral Sci*. 2009;1(1):6-12.
4. Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT. Stem cell based biological tooth repair and regeneration. *Trends Cell Biol*. 2010;20-206(12-6):715-22.
5. Nela P, Jakub S. Cryopreservation of dental stem cells. *Acta Medica* 2018;61(1): 1-7.
6. Yu T, Volponi AA, Babb R, An Z, Sharpe PT. Stem cells in tooth development, growth, repair, and regeneration. *Curr Top Dev Biol*. 2015;115:187-212.
7. Aydın S, Şahin F. Stem cells derived from dental tissues. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1144:123-32.
8. Kang J, Fan W, Deng Q, He H, Huang F. Stem cells from the apical papilla: a promising source for stem cell-based therapy. 2019;2019:6104738.
9. Zhai Q, Dong Z, Wang W, Li B, Jin Y. Dental stem cell and dental tissue regeneration. *Front Med*. 2019;13(2):152-9.

10. Zavan B, Bressan E. Dental Stem Cells: Regenerative potential stem cell biology and regenerative medicine. Humana Press Cham 2016;27-56.
11. Zhang Q, Shi S, Liu Y, et al. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol*. 2009;183(12):7787-98.
12. Khojasteh A, Nazeman P, Rad MR. In: F, Doğan A, eds. *Dental Stem Cells in Oral, Maxillofacial and Craniofacial Regeneration*. Springer. 2016; 143-66.
13. Botelho J, Cavacas MA, Machado V, Mendes JJ. Dental stem cells: recent progresses in tissue engineering and regenerative medicine. *Ann Med*. 2017;49(8):644-51.
14. Leyendecker A, Gomes CC, Lazzaretti FT, Franco BD. The use of human dental pulp stem cells for in vivo bone tissue engineering: A systematic review. *J Tissue Eng*. 2018;9:2041731417752766.
15. Karamzadeh R, Eslaminejad MB. Dental-related stem cells and their potential in regenerative medicine. *Regen Med TissEng*. 2013;4:95-116.
16. Liu J, Yu F, Sun Y, et al. Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2015;33(3):627-38.
17. Tatullo M, Marrelli M, Shakesheff KM, White LJ. Dental pulp stem cells: function, isolation and applications in regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015;9:1205-16.
18. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, et al. Postnatal human dental pulp stemcells (DPSCs)in vitroandin vivo. *Proc NatlAcad Sci*. 2000;97:13625-30.
19. Gronthos S, Brahim J, Li W, et al. Stemcell properties of human dental pulp stemcells. *J Dent Res*. 2002; 81:531-5.
20. Shi S, Bartold PM, Miura M, et al. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofac Res*. 2005;8(3):191-9.
21. Morsczeck C, Schmalz G, Reichert TE, et al. Somatic stem cells for regenerative dentistry. *Clin Oral Investig*. 2008;12(2):113-8.
22. Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, et al. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. *J Endod*. 2008;34(8):962-9.
23. Mao JJ, Giannobile WV, Helms JA, et al. Craniofacial tissue engineering by stem cells. *J Dent Res*. 2006;85(11):966-79.
24. Kuo TF, Lee SY, Wu HD, et al. An in vivo swine study for xeno-grafts of calcium sulfate-based bone grafts with human dental pulp stem cells (hDPSCs). *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;50:19-23.
25. Luo L, He Y, Wang X, et al. Potential roles of dental pulp stem cells in neural regeneration and repair. *Stem Cells Int*. 2018(2-3):1-15.
26. Bianco J, De Berdt P, Deumens R, des Rieux A. Taking a bite out of spinal cord injury: do dental stem cells have the teeth for it? *Cell Mol Life Sci* 2016;73(7):1413-37.
27. Zhang J, Lu X, Feng G, et al. Chitosan scaffolds induce human dental pulp stem cells to neural differentiation: potential roles for spinal cord injury therapy. *Cell Tissue Res*. 2016;366(1):129-42.
28. Sugiyama M, Iohara K, Wakita H, et al. Dental pulpderived CD31-/CD146- side population stem/progenitor cells enhance recovery of focal cerebral ischemia in rats. *Tiss Engin*. 2011;17(9-10):1303-11.
29. Leong WK, Henshall TL, Arthur A, et al. Human adult dental pulp stem cells enhance poststroke functional recovery through non-neural replacement mechanisms. *Stem Cells Translat Med*. 2012;1(3):177-87.
30. Leong WK, Lewis MD, Koblar SA. Concise review preclinical studies on human cell-based therapy in rodent ischemic stroke models: where are we now after a decade? *Stem Cells*. 2013;31(6):1040-3.
31. Song M, Jue SS, Cho YA, Kim EC. Comparison of the effects of human dental pulp stem cells and human bone marrow-derived mesenchymal stem cells on ischemic human astrocytes in vitro. *J Neurosci Res*. 2015;93(6):973-83.

32. Wang F, Jia Y, Liu J et al. Dental pulp stem cells promote regeneration of damaged neuron cells on the cellular model of Alzheimer's disease. *Cell Biol Int.* 2017;41(6):639-50.

33. Salehi H, Al-Arag S, Middendorp E, Gergely C, Cuisinier F, Orti V. Dental pulp stem cells used to deliver the anticancer drug paclitaxel. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):103.