Navid No 26-88 (2023) 40-67
https://doi.org/10.22038/NNJ.2024.73679.1404

Navid No

Journal homepage: https://nnj.mums.ac.ir/

Review Article

A Review on Dental Pulp Stem Cells: Isolation, Identification and Applications in Regenerative Medicine

Esmaeil Ranjbar[1,2], Seyed Hamidreza Rastegar-Moghaddam[3], Mohammad Morteza Rezaei[1,2], Mohammad Abdoli[4], Reyhaneh Shafieian[3*,5]

1. MSc. Student, Department of Anatomy and Cell Biology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2. Student Research Committee, Faculty of Medicine Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
3.Assistant Professor, Department of Anatomy and Cell Biology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
4. Dentistry Student, Student Research Committee, Faculty of Density, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
5. Stem Cell and Regenerative Medicine Center, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran.

Corresponding author: *shafieianr@mums.ac.ir*

Received: 11 July 2023; Revised: 5 October 2023; Accepted:7 February 2024

Abstract

Background and Aims: Stem cells, possessing the capacity for self-renewal and multicellular differentiation, promise new therapeutic strategies for overcoming impediments to Regenerative Potential. The ease of isolation of Dental pulp stem cells (DPSCs) from discarded or removed teeth offer a promising source of autologous. This review briefly highlights the Specification of DPSCs and then focuses on DPSCs applications across the scope of regenerative medicine.

Materials and Methods: The present study was a review study. By using keywords Consumer Organizations Consumerism, dental pulp, regenerative medicine, mesenchymal stem cells, tissue regeneration, Articles were extracted without time limit from Web of Science, PubMed, Google Scholar, SID, Magiran databases. The inclusion criteria included studies that were in line with the research objective.

Results: DPSCs derive from a cranial neural crest lineage, retain a remarkable potential for neuronal differentiation, and additionally express multiple factors suitable for regeneration. DPSCs can also express immunomodulatory factors that stimulate formation of blood vessels and enhance regeneration and repair of injured tissue. These unique properties, together with their ready accessibility, have made DPSCs an attractive and practical cell source for use in tissue engineering and regenerative medicine.

Conclusion: The properties mentioned above could suggest that DPSCs are an ideal stem cell resource for therapeutic approaches to tissue repair and regeneration in diseases. However, the need for more clinical studies seems necessary.

Keywords

Dental Pulp; Stem Cells; Regenerative Medicine.

Cite this article as: Ranjbar E, Rastegar-Moghaddam SMR, Rezaei MM, Abdoli M, Shafieian R. A Review on Dental Pulp Stem Cells: Isolation, Identification and Applications in Regenerative Medicine. Navid No, 2023; 26(88): 40-67. https://doi.org/10.22038/NNJ.2024.73679.1404

E-ISSN: 2645-5927 / P-ISSN: 2645-5919
Copyright: © 2023 by the author.

Open Access: This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Punlisher's Note: Mashhad University of Medical Sciences remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

نوید نو، دوره ۲۶، شماره ۸۸، زمستان ۱۴۰۲، صفحه ۴۰-۶۷
https://doi.org/10.22038/NNJ.2024.73679.1404

نوید
Navid No
Journal homepage: https://nnj.mums.ac.ir/

Mashhad University of Medical Sciences

کمیته تحقیقات دانشجویی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نوع مقاله (مروری)

مروری بر سلول‌های بنیادی پالپ دندان: جداسازی، شناسایی و کاربرد در پزشکی بازساختی

اسماعیل رنجبر[۱،۲]، سید حمیدرضا رستگار مقدم[۳]، محمد مرتضی رضائی[۱،۲]، محمد عبدلی[۴]، ریحانه شفیعیان[۳،۵*]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم تشریح و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار، گروه علوم تشریح و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دانشجوی دندانپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. مرکز جامع سلولهای بنیادی و پزشکی بازساختی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

پست الکترونیک نویسنده مسئول: *shafieianr@mums.ac.ir*

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۲۰، تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۰۷/۱۳، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۱۸

چکیده

مقدمه و هدف: سلول‌های بنیادی که دارای ظرفیت خود نوسازی و تمایز چند سلولی هستند، نوید راهبردهای درمانی جدیدی را برای غلبه بر موانع در پتانسیل بازسازی می‌دهند. سهولت جداسازی سلول‌های بنیادی پالپ دندان (DPSCs) از دندان‌های دور ریخته شده یا برداشته‌شده، منبع امیدوارکننده‌ای جهت پیوند سلول‌های اتولوگ می‌باشد. مطالعه مروری پیش رو، به طور خلاصه مشخصات DPSCs را برجسته کرده و سپس بر روی کاربردهای DPSCs در وسعت پزشکی بازساختی تمرکز می‌کند.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر یک مطالعه مروری بود که با بکارگیری کلیدواژه های dental pulp، regenerative medicine، mesenchymal stem cells، tissue regeneration در پایگاه های Web of Science ، PubMed، Google Scholar، SID، Magiran بدون محدودیت زمانی مقالات استخراج شدند. معیارهای ورود شامل مطالعاتی بودند که همراستا با هدف تحقیق بودند.

یافته‌ها: DPSCs که از دودمان تاج عصبی جمجمه‌ای مشتق می شوند پتانسیل قابل توجهی در تمایز عصبی دارند. بعلاوه این سلول ها مارکرهای متعددی را بیان می‌کنند که برای بازسازی مفید هستند. DPSCs همچنین می‌توانند فاکتورهای تعدیل‌کننده ایمنی را بیان کنند که تشکیل رگ‌های خونی را تحریک کرده و بازسازی و ترمیم بافت آسیب دیده را افزایش می‌دهد. این خواص منحصر به فرد همراه با قابلیت دسترسی آماده آن‌ها، DPSCs را به یک منبع سلولی جذاب و کاربردی برای مهندسی بافت و استفاده در پزشکی بازساختی تبدیل کرده است.

نتیجه‌گیری: روی هم رفته، DPSCs منبع سلول‌های بنیادی ایده آلی برای رویکردهای درمانی ترمیم و بازسازی بافت در بیماری‌ها و آسیب‌ها هستند. با این حال نیاز به مطالعات بالینی بیشتر ضروری بنظر می‌رسد.

کلمات کلیدی

پالپ دندان، سلول های بنیادی، پزشکی ترمیمی

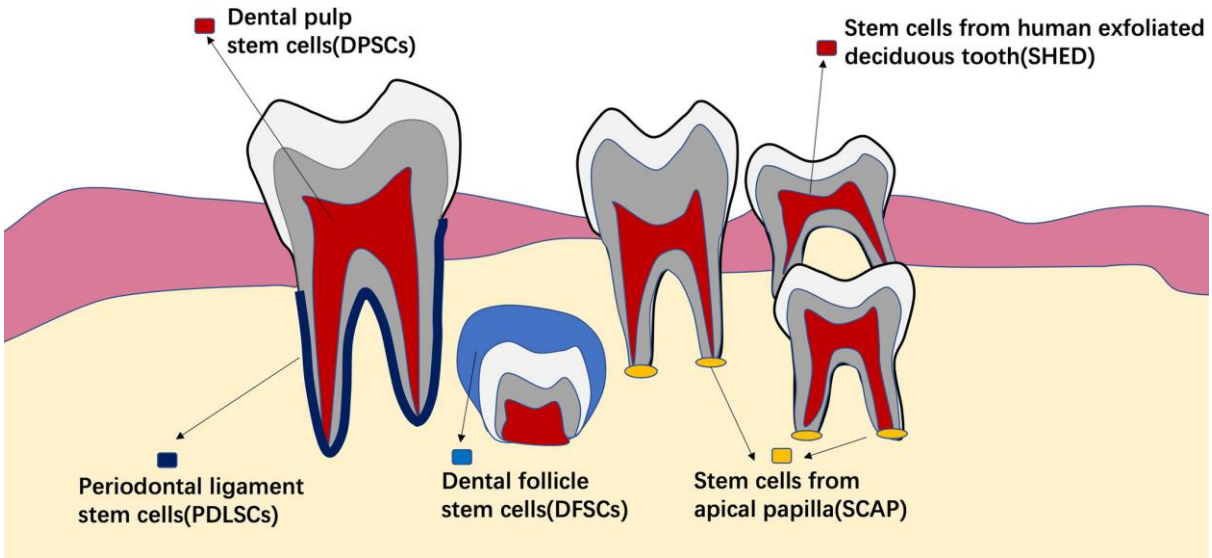
مقدمه

برای تعریف سلول‌های بنیادی دو ملاک یعنی خود تجدیدی (Self-renewal) به معنای تولید سلولی همانند خود برای حفظ جمعیت سلولی و توانایی تمایز به نوع دیگری از سلولها را در نظر میگیریم. این سلول‌ها میتوانند با تقسیم متقارن (Symmetric cell division) دو سلول دختر را ایجاد کرده که هر دو توانایی تمایز به انواع سلول‌ها را داشته و یا این که با تقسیم نامتقارن (Asymmetric cell division) سلولی شبیه سلول مادر و یک سلول دختر که توانایی تمایز به انواع سلول‌ها را دارد، ایجاد کنند. این توانایی‌ها باعث استفاده گسترده آن‌ها در درمان شده‌است (۱-۳). این سلول‌ها را از نظرتوانایی ایجاد انواع سلول به همه توان (Totipotent)، پرتوان (Pluripotent)، چندتوان (Multipotent) و تک توان (Unipotent) تقسیم میکنند (۴).

در یک تقسیم بندی دیگر، این سلول‌ها به طور کلی به دو گروه عمده تقسیم میشوند: ۱) سلول‌های بنیادی رویانی (Embryonic Stem Cells; ESCs): که از نوع همه توان بوده و توانایی ایجاد تمام انواع سلول‌ها را دارند (۵). ۲) سلول‌های بنیادی بزرگسالان (Adult Stem Cells; ASCs): که از منابع مختلف مثل جفت، بند ناف، مغزاستخوان، پالپ دندان، بافت چربی، مغز و آندومتر به دست می‌آیند (۶). سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells; MSCs) از سلول‌های غیر خونساز و بسیارمهم است که پیشرو در تحقیقات بوده و از نوع سلول‌های بنیادی بزرگسال (ASCs) می‌باشند (۷). نخستین گزارش از وجود این سلول‌ها، در مغز استخوان توسط فریدن استین (Friedenstein) درسال ۱۹۶۰بوده‌است (۸). براساس پیشنهاد انجمن سلول-درمانی (International Society for Cellular Therapy; ISCT) سلول‌های MSCs فاقد مارکرهای هماتوپویتیک CD45 و اندوتلیالی CD34 بوده و دارای نشانگرهای CD90, CD105 هستند، بعلاوه خاصیت چسبندگی به کف ظروف کشت پلاستیکی را دارا می‌باشند (۸, ۹). علاوه بر آن MSCs می‌توانند به انواعی از سلول‌ها نظیر استئوبلاست، کندروبلاست و آدیپوبلاست در محیط آزمایشگاهی (In Vitro) تمایز پیدا کنند (۹, ۱۰). همچنین انتخاب محل برداشت می-تواند بر توانایی MSCs در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و التهابی از طریق پاراکرین تأثیر بگذارد (۱۱). دهان و دندان به عنوان منبعی غنی برای چندین نوع سلول بنیادی شناخته شده است (شکل۱) که می‌توان از: ۱- سلول بنیادی پالپ دندان که اگر از فرد بالغ بدست آید به نام (Dental Pulp Stem Cells (DPSCs و اگر از دندان‌های شیری حاصل شوند به نام Exfoliated Deciduous Teeth (SHED) شناخته می‌شوند (۱۲, ۱۳)، ۲- سلول‌های بنیادی رباط پریودنتال دندان Periodontal Ligament Stem Cells (PDLSCs)، ۳- سلول‌های بنیادی از آپیکال پاپیلای دندان Stem Cells from Apical Papilla (SCAP)، ۴- سلول-های بنیادی فولیکول دندان Dental Follicle Stem Cells (DFSCs)و ۵- سلول‌های بنیادی مزانشیمی لثه Gingival Mesenchymal Stem Cells (GMSCs) نام برد (۱۴, ۱۵).

سلول‌های بنیادی پالپ دندان برای نخستین بار در سال۲۰۰۰ گزارش شده‌است (۱۶). پالپ دندان بافتی همبند از نوع سست و پرعروق می‌باشد که در حفره پالپ (Pulp cavity) دندان قرار دارد (۱۷). سلول‌های بنیادی پالپ دندان مشتق شده از اکتودرم هستند که منشا آن‌ها از سلول‌های تاج عصبی می باشند. این سلول‌ها در مهاجرت به ناحیه دهانی در اوایل تکامل از

نظر فنوتیپ به سلول‌های مزانشیمی تمایز می‌یابند (۱۸). در مقایسه‌ی حجم مساوی از پالپ دندان و مغز استخوان، پالپ دندان دارای تعداد MSCs بیشتری می‌باشد و DPSCs نیز دارای پتانسیل تکثیری بالاتری است (۱۹). سلول‌های DPSCs از ابزارهای خوب برای پزشکی بازساختی بوده زیرا توانایی تمایز به انواعی از سلول‌ها را دارا می‌باشند و به راحتی می‌توان آن‌ها را جدا کرد و با پیوند اتولوگ دوباره به خود شخص انتقال داد که از این نظر مسائل اخلاقی مربوط به جداسازی آن‌ها وجود ندارد (۲۰, ۲۱). اخیراً نشان داده شده‌است که پالپ دندان حاوی جایگاهی است که از DPSCs در برابر اثرات تجمعی عوامل ژنتیکی و محیطی محافظت می‌کند و باعث می‌شود سلول‌ها در محیط مناسب توانایی تمایز و فعالیت قابل قبولی را از خود نشان بدهند (۲۲). از دیگر مزایا می‌توان به سهولت برداشت بافت، عملکرد اولیه بالای سلول‌ها، زمان کم جهت دو برابر شدن جمعیت، قابلیت‌های پتانسیلی بالا و ویژگی‌های تعدیل سیستم ایمنی اشاره کرد که باعث می‌شود DPSCs کاندید مناسبی برای انواع مختلف درمان باشد (۲۳). همچنین DPSCs به دلیل سرکوب واکنش‌های واسطه سلول T-T و الگوی تکثیر بالاتر در شرایط آزمایشگاهی در هفته اول کشت نسبت به سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان ظرفیت تعدیل سیستم ایمنی بالاتری را نشان می‌دهند (۲۴). این مطالعات نوید بزرگی برای استفاده از DPSCs در تحقیقات می‌دهند. این بررسی در دسترس بودن، محدودیت‌ها، مشخصات و توانایی‌های سلول‌های DPSCs در پزشکی بازساختی با تمرکز بر سه بافت همبند غضروف، استخوان و اعصاب، همراه با جدیدترین یافته‌های ما مورد بحث قرار می‌دهد.



شکل ۱: سلول های بنیادی مربوط به دندان. در مجموع می‌توان ۵ نوع سلول بنیادی از دندان استخرا ج کرد. (۲۵) سلول بنیادی پالپ دندان (DPSCs)، سلول بنیادی پالپ دندان‌های شیری(SHED)، سلول‌های بنیادی رباط پریودنتال دندان(PDLSCs)، سلول‌های بنیادی آپیکال پاپیلای دندان (SCAP)، سلول‌های بنیادی فولیکول دندان (DFSCs)

روش کار

پژوهش حاضر، یک مطالعه مروری مطالعات انجام شده بود که در مجالات علمی فارسی و انگلیسی زبان داخل یا خارج از کشور به چاپ رسیده و به بررسی ویژگی‌ها و کاربردهای سلول‌های بنیادی پالپ دندان پرداخته بودند . روش گرد وری داده ها در این مطالعات به این صورت بود که ابتدا برای دستیابی به منابع انگلیسی با استفاده از Mesh در پایگاه اطاعاتیPubMed ، کلمات کلیدی مرتبط انتخاب گردید. با به کارگیری کلید واژه های لاتین شامل regenerative dental pulp mesenchymal stem cells, tissue medicine, regeneration, و کلید واژه های فارسی مشابه شامل پالپ دندان، پزشکی ترمیمی، مهندسی بافت و سلول های بنیادی مزانشیمی در پایگاه های Web of Science، PubMed، Google Scholar ، SID، Magiranبدون محدودیت زمانی مقالات تا سال ۲۰۲۲ استخراج شدند. معیارهای ورود مطالعات شامل مقالات با متن کامل بود که بدون محدودیت زمانی به زبان انگلیسی و فارسی به چاپ رسیده و معیارهای خروج از تحقیق شامل مطالعاتی بودند که همراستا با هدف تحقیق نبوده و خارج از محدوده معیارهای ورود مطالعات قرار داشتند. در نهایت مطالعات و گزارش های تکراری براساس غربالگری عناوین و خلاصه ها حذف شدند. متن کامل مقالات باقیمانده برای ارزیابی واجد شرایط بودن مورد بررسی قرار گرفت. لازم به ذکر است کلیه اختصارات مورد استفاده در این مقاله در پیوست یک ذکر شده است.

یافته ها

جداسازی، مورفولوژی و مارکرهای سلول‌های بنیادی پالپ دندان

جداسازی سلول‌های بنیادی پالپ دندان

روش‌های زیادی برای جمع‌آوری و پردازش سلول‌های بنیادی پالپ دندان وجود دارد، نکته اصلی که باید به آن توجه شود، کیفیت و سلامت سلول‌ها در پایان این مراحل است. در یک مطالعه که جهت جداسازی DPSCs صورت گرفت نشان داده شد که این سلول‌ها تا پنج روز پس از نگهداری دندان در دمای ۴ درجه سانتیگراد در محلول نمکی بافر فسفات (PBS) دوام داشته‌است اما بعد از ۲۴ ساعت ذخیره سازی قدرت زنده ماندن به طور چشمگیری کاهش یافته‌است. این نشان می‌دهد که دندان‌ها باید بلافاصله پردازش شوند (۲۶). دندان‌ها پس از جداسازی در دمای ۴-۲۴ در محلول نمکی بافر فسفات استریل همراه با کلسیم و منیزیم تا زمان رسیدن به آزمایشگاه نگهداری می‌شوند. سپس پالپ دندان به روش کاملا استریل جدا شده و با PBS شستشو داده می‌شود. پس از آن پالپ به قطعات ۳-۴ میلیمتری تبدیل و جهت کشت سلولی آماده می‌شود (۲۷, ۲۸). بیشترین روش‌های مورد استفاده ۱) هضم آنزیمی (Enzymatic Digestion (ED)) و ۲) رشد حاصل از ریزنمونه های بافت (Outgrowth from tissue explants (OG)) است (۲۹, ۳۰). در روش اول، جداسازی سلول‌های بنیادی از بافت‌های اولیه را با هضم با آنزیم‌هایی مانند کلاژنازهای نوع I و II، دیسپاز، تریپسین و آکوتاز امکان پذیر می‌شود (۱۳, ۲۷, ۳۱). از طرف دیگر، روش دوم ساده تر و سریع‌تر است و شامل قرار دادن قطعات پالپ (۱-۲ میلی متر مکعب) به طور مستقیم در صفحه کشت است و سپس کشت سلول به وسیله محیط کشت غنی شده صورت می‌گیرد و هر دو روز یکبار محیط کشت عوض می‌شود تا این که سلول‌ها به تراکم مناسب دست پیدا کنند (۲۷, ۳۲). در مقایسه این دو روش نشان داده شده که DPSCs سرعت تکثیر، تمایز و سایر نشانگرهای سطحی را با استفاده از روش ED بهتر نشان می‌دهند (۳۳, ۳۴). چندین پروتکل برای روش آنزیمی گزارش

شده‌است، اما ترکیبی از ۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر کلاژناز نوع I و ۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر دیسپاز بیشتر استفاده شده‌است (۲۹).

کشت سلول بنیادی پالپ و عوامل مؤثر در آن

یکی از عوامل مؤثر در کشت، بهبود استقرار و قرارگیری سلول در ظرف کشت پلاستیکی می‌باشد که این کار می‌تواند از طریق بهبود اتصال سلول و ظروف پلاستیکی به وسیله پوشاندن سطوح با پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (Extracellular Matrix proteins (ECM))، سطوح اصلاح شده با پپتید و کاتیون‌های پلیمری مصنوعی انجام گیرد (۳۵-۳۷). مطالعات در این زمینه نشان می‌دهد که ECM علاوه بر فراهم آوردن یک بستر مناسب برای پیوند سلول با ظروف نقش مهمی در سیگنالینگ سلول‌ها جهت حفظ جایگاه سلول‌های بنیادی ایفا می‌کند (۳۸). همچنین نشان داده شده که ECM باعث توانایی کشت طولانی مدت این سلول‌ها می‌گردد (۳۹). محیط کشت مناسب نباید تمایز خود به خودی و تغییر در خصوصیات این سلول‌ها را به همراه داشته باشد که در مورد سلول‌های DPSCs چندین محیط استفاده شده‌است. با بررسی مطالعات صورت گرفته برای بررسی این موضوع به نظر می‌آید مناسب ترین محیط، alpha Minimal Essential Medium (α-MEM) می‌باشد (۲۹). این محیط رشد بهتری در حین جداسازی و پس از خارج کردن سلول از انجماد نشان داده‌است (۴۰). جهت تکمیل محیط کشت از نظر مواد لازم جهت رشد، تکثیر و متابولیسم به آن سرم جنین گاوی (Fetal Bovine Serum (FBS)) اضافه می‌گردد که در بیشتر مطالعات از درصدهای بالا (۱۰- ۲۰٪) استفاده شده‌است زیرا چسبندگی و رشد بهتر سلول را امکان پذیر می‌سازد (۲۹).

موفولوژی و مارکرهای بیان کننده

این سلول‌ها از نظر مورفولوژی شبیه سلول‌های فیبروبلاست و دوکی شکل می‌باشند. همچنین دارای هسته بزرگ و گرد، هستک واضح و اندامک‌های داخل سلولی و زائد کوتاه و بلند هستند. اما از نظر مارکر، مارکر اختصاصی برای آنان در نظر گرفته نشده‌است (۴۱). با این حال بنابر پیشنهاد ISCT چون جزو سلول های مزانشیمی دسته بندی می شوند مارکرهای CD73، CD90، CD105 را بیان و مارکرهای سطحی CD34، CD45 را بیان نمی‌کنند (۴۲). بطور کلی این سلول‌ها می‌توانند مارکرهای CD29، CD44، CD166، STRO-1، CD13، CD146، CD117، SSEA-4، SSEA-3، TRA- 1-60، TRA-1-81، NANOG، Oct4 و Sox2 را بیان کنند (۴۳, ۴۴) و از نظر نشانگرهای هماتوپیتک و مونوسیت مثل CD11b، CD14، CD19، CD34، CD45، CD31 و CD71 و مولکول‌های کمکی تحریکی CD80، CD86 و CD40 منفی هستند (۹, ۴۵).

سلول‌های بنیادی پالپ در مقایسه با دیگر منابع

دو نقطه درخشنده سلول‌های بنیادی عبارتنداز قدرت و توانایی تمایز آن. DPSCs دارای پتانسیل تکثیر بالایی هستند که توانایی شبیه‌سازی قوی را نشان می‌دهد که می‌تواند از منبع پیدایش پالپ دندان نشات گیرد (۴۶). در طول رشد، پالپ دندان از هر دو بخش مزانشیمی و اکتودرمیک، از جمله سلول‌های تاج عصبی با انعطاف پذیری و پتانسیل بالا تشکیل شده- است. بارزترین مزایای DPSCs ظرفیت تکثیر بسیار و امکان تمایز آن به سلول‌های مختلف از جمله سلول- های اپیتلیال، سلول‌های عروقی، سلول‌های چربی، ادنتوبلاست، استئوبلاست، سلول‌های عصبی و سلول- های عضلانی است. از این رو این سلول‌ها می‌توانند منبعی ایده آل برای کاربرد بالینی و مهندسی بافت باشند (۴۷). محققان توانایی DPSCs را با SHEDs و BMSCs مقایسه کردند و دریافتند که DPSCs

فنوتیپ بالغ‌تری نسبت به SHEDs (۴۸) و نرخ تکثیر بالاتری نسبت به BMSCs نشان می دهد (۱۲). در یک مطالعه، کیم و همکاران بر بررسی نمایه بیان ژن در DPSCs و BMSCs توسط تجزیه و تحلیل بیان ژن متمرکز شد و رونوشت‌های تنظیم شده متفاوتی را در DPSCs در مقایسه با BMSCs یافت (۴۹). همچنین کومار و همکاران، با تمرکز بر ترشح پتانسیل عصبی DPSCs و BMSCs، اشاره کرد که DPSCs منبع سلول‌های بنیادی بهتری در تمایز دودمان عصبی هستند (۵۰). علاوه بر این، تاماکی و همکاران، پتانسیل تکثیر و کلونوژنیک بین DPSCs و BMSCs را مقایسه کردند و ادعا کردند که DPSCs دندان دارای پتانسیل تکثیر بیشتری هستند (۵۱). همچنین هنگام مقایسه قابلیت ادنتوژنیک، DPSCs قابلیت ادنتوژنیک را نسبت به BMSCs چشمگیرتر نشان دادند و ثابت شد که سلول‌های DPSCs کاندید مناسب‌تری را برای بازسازی دندان می‌باشد (۵۲). همچنین گزارشات حاکی از آن است که DPSCs در بهبود ایسکمی مغز (Cerebral Ischemia) موثر بوده و در مقایسه با MSCs استخراج شده از مغز استخوان نشان می‌دهد که در کاهش حجم انفارکتوس پتانسیل بالاتری دارد (۵۳). Xingmei Feng و همکاران سلول‌های CD4 + T را با DPSCs تحریک کردند تا اثرات آنها را از نظر پولاریزاسیون، کموکاینها ، آپوپتوز و تکثیر بر سلولهای CD4 + T مشاهده کنند. آن‌ها دریافتند که DPSCs تمایز سلولهای CD4 + T به سلول‌های T یاور ۱۷ (Th17) را مهار کرده و ترشح فاکتورهای التهابی IL-17 و TNF-α را کاهش می-دهد، در حالی که تولید عوامل ضد التهابی IL-10 و TGF-β را افزایش داده‌است. از این گذشته، این قابلیت‌های DPSCs از ویژگی‌های BMSCs قوی‌تر بود. علاوه‌براین، DPSCs در القای آپوپتوز سلول‌های CD4 + T در مقایسه با BMSCs مؤثرتر بودند. بعلاوه مشاهده شد که DPSCs تکثیر سلول های CD4 + T را مهار می‌کند، این‌که DPSCs دارای فعالیت‌های تعدیل کننده سیستم ایمنی قوی تری از BMSCs است می‌تواند این سلول‌ها را به ابزار درمانی جدیدی برای بهبود علائم بیماری‌های ایمونولوژیک تبدیل نماید (۵۴). اگرچه مغز استخوان به عنوان منبع سلولی اصلی برای MSC در نظر گرفته شده است ولی جداسازی MSC مغز استخوان یک روش بسیار تهاجمی و دردناک است. از طرفی تعداد، ظرفیت تکثیر و حداکثر طول عمر BMSCs با افزایش سن، کاهش می‌یابد (۵۵). علاوه‌براین، می‌توان آن را به راحتی برای بیش از ۸۰ پاساژ با حفظ ظرفیت تمایز عبور داد (۵۶).

محیط رویی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و اثرات آن

مولکول‌های ترشحی واسطه‌های اصلی در فعل و انفعالات سلول به سلول هستند و بر گفتگوی متقابل با بافت‌های اطراف تأثیر می‌گذارند. شواهد محکمی وجود دارد که عملکردهای مهم سلولی مانند تکثیر، تمایز، ارتباط و مهاجرت به شدت توسط ترشحات سلولی تنظیم می‌شود. فاکتورها به طور گسترده به عنوان محیط رویی یا کاندیشن مدیوم (Conditioned Media (CM)) تعریف می‌شوند و معمولاً به عنوان سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها، مولکول‌های چسبندگی سلولی، واسطه‌های لیپیدی، اینترلوکین‌ها، فاکتورهای رشد، هورمون‌ها، اگزوزوم‌ها، میکرووزیکول‌ها و غیره طبقه بندی می‌شوند. بررسی ترشحات سلول‌های بنیادی بویژه در شرایطی که با حذف FBS دچار محرومیت شده و ترشحات آنها افزایش می‌یابد و با توجه به استفاده بالقوه از این سلول‌ها در پزشکی، به طور مداوم در حال افزایش است (۵۷, ۵۸). درهمین راستا مطالعات زیادی در مورد ترکیبات محیط‌رویی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC-CM) انجام شده‌است (۵۹). CM حاصل از سلول‌های بنیادی می‌تواند نقش عمده ای در

ترمیم و بازسازی بافت داشته باشد. به عنوان یک روش بدون سلول، پیوند MSC-CM راحت‌تر و ایمن‌تر است و پتانسیل بیشتری برای ترمیم نسبت به پیوند مستقیم سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارد. MSC-CM چندین مزیت کلیدی را نسبت به کاربردهای مبتنی بر سلول فراهم می‌کند: ۱) MSC-CM از تجویز پروتئین به جای سلول‌های کامل استفاده می‌کند که از خطر واکنش‌های ایمنی میزبان جلوگیری می‌کند. ۲) MSC-CM را می‌توان برای یک دوره نسبتا طولانی بدون هیچ گونه نگهدارنده سرمایی سمی مانند DMSO ذخیره کرد. ۳) MSC-CM مقرون به صرفه است. ۴) ارزیابی CM برای ایمنی و اثربخشی در مقایسه با عوامل دارویی مرسوم یا MSCs بسیار ساده‌تر است. علاوه‌براین، MSC-CM دارای پتانسیل تعدیل کننده ایمنی و بازسازی بافت است (۵۸).

Hongbing Lin و همکاران یک مطالعه با هدف ارزیابی اثرات DPSCs-CM با BMMSCs-CM در یک بیماری خودایمنی انجام داد و سطح بیان ژن سیتوکین‌های التهابی و ضد التهابی در غدد زیر فکی مورد ارزیابی قرار داد. نتایج نشان داد که DPSCs-CM حاوی فاکتورهای ضد التهابی بیشتری نسبت به BMMSCs-CM بود. موش‌هایی که DPSCs-CM دریافت کردند نسبت به سایر گروه‌های آزمایشی تعداد محل‌های التهابی کمتری در غدد زیر فکی داشتند و سرعت جریان بزاق آن‌ها افزایش یافت. سطح بیان اینترلوکین 10- (IL) و تبدیل فاکتور رشد β1- در گروه DPSC-CM افزایش یافت، در حالی که سطوح Il-4، Il-6 و Il-17a کاهش یافت. موش‌هایی که DPSC-CM دریافت کردند درصد افزایش قابل توجهی از سلول‌های T تنظیمی و درصد کاهش قابل توجهی از نوع T helper 17 را در مقایسه با سایر گروه‌ها نشان دادند (۶۰). بنابراین، استفاده از MSC-CM می‌تواند یک رویکرد موثر برای کاربرد در بازسازی بافت در زمان آسیب باشد.

کاربرد در پزشکی بازساختی

غضروف

ضایعات غضروفی شیوع بالایی را نشان داده‌اند، بطوری که در میان جمعیت عمومی بالای ۶۳٪ و در میان ورزشکاران بالای ۳۶٪ را نشان می‌دهد (۶۱). غضروف مفصلی در معرض خطر آسیب دیدگی در هنگام ضربه، مانند پارگی رباط صلیبی قدامی و دررفتگی کشکک است (۶۲). به دلیل فقدان عروق خونی، اعصاب و عروق لنفاوی و محدودیت ماتریکس خارج سلولی متراکم بر روی سلول‌های غضروف، توانایی خود ترمیمی غضروف مفصلی پس از آسیب بسیار محدود است (۶۳). در نتیجه، صدمات غضروف می‌تواند منجر به ناتوانی مزمن شود (۶۴). میان راه حل‌های درمانی و تکنیک‌های بازسازی، دو روش اصلی وجود دارد: کاشت غضروف اتولوگ (autologous chondrocyte implantation (ACI)) و درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی (۶۵). اکثر نویسندگان توافق دارند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی با تزریق داخل مفصلی، یک سیستم درمانی با حداقل تهاجم و کارآمدی بالا هستند و سلول‌ها به دلیل فضای محدود تمایل به باقی ماندن در محل تزریق دارند (۶۶). یک مطالعه نشان می‌دهد که سلولهای بنیادی مزانشیمی در حفره سینوویال باقی مانده و در ضایعه غضروف اثر گذار بوده و تا ۱ ماه پس از تزریق قابل تشخیص هستند. همچنین،هیچ گونه عارضه جانبی بعد از تزریق مشاهده نشده است (۶۶). دیگر مطالعات نیز وجود سلول در مفصل زانو را در ۳ ماه، ۸ هفته و ۱۴ روز پس از کاشت را تایید کردند (۶۷). مطالعات متعدد گزارش کرده‌اند که تزریق داخل وریدی یا پیوند داخل مفصلی انواع مختلف MSC علائم آرتروز را در مدل-های حیوانی با مکانیسم‌های پاراکرین بهبود می‌بخشد (۶۷).

سلول‌های بنیادی اثر پاراکرین خود را از طریق ترشح فاکتورهای فعال زیستی که باعث القای فرآیند درمانی می‌شوند، واسطه می‌کنند (۶۸). فاکتورهای رشد مختلف، از جمله TGF-، FGF، VEGF، پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان (BMPs) و PDGF گزارش شده‌اند که تأثیر مفیدی بر ترمیم غضروف هیالین دارند (۶۸، ۶۹). تحقیقات همچنین نشان می‌دهد که CMمی‌تواند در ترمیم غضروف بسیار مفید باشد (۷۰). در یک مدل حیوانی، CM حاصل از پالپ دندانی، بازسازی و ترمیم استئوآرتریت مفصل گیجگاهی فکی را افزایش داد. نویسندگان پیشنهاد کردند که CM نه تنها آبشار تخریب مفصلی را مهار می‌کند، بلکه بافت مفصلی آسیب‌دیده را نیز با تکثیر لایه سلولی چند شکلی و تولید ماتریکس غضروف بازسازی می‌کند (۶۸). علاوه بر این، در مطالعه Muhammed et al جهت بررسی اثر محافظتی CM دندانی را بر روی سلول‌های غضروفی استئوآرتریت، نتایج نشان‌دهنده افزایش توانایی ضدالتهابی، بیان آگرکان و کلاژن و کاهش قابل توجه MMP-13 و NF-B بودند. نویسندگان خاطرنشان کردند که CM به طور قابل توجهی تولید سایتوکین های التهابی مانند TNF، IL-1، و IL-6، و اکسید نیتریک (NO) را که در تخریب غضروف نقش دارند، کاهش می‌دهد و تولید IL-10 که از بافت غضروف در برابر آسیب های ناشی از التهاب محافظت می کند را افزایش می دهد (۷۱).

مطالعات همچنین توانایی DPSCs را در تمایز به غضروف‌ها به همراه داربست‌ها را گزارش کرده اند (۲۳). DPSCs القا شده علاوه بر گلیکوزآمینو گلیکان‌ها، بیانگر تولید پروتئین‌های خاص دیگری از نژاد کندروژنیک مانند آگرکان، SRY، کلاژن نوع II و کلاژن نوع X می‌باشند (۷۲). در سال‌های اخیر چندین داربست جهت بازسازی غضروف از جمله مواد زیستی فیبرین، اسید گلیکولیک پلی لاکتیک، هیدروژل، ژل-های هیدرولیک پلی اتیلن گلیکول و کلاژن در ترکیب با DPSCs در شرایط in vitro و in vivo مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۲۳). استفاده از داربست در ترمیم بافت غضروف این امکان را فراهم می‌کند که در بیمار پشتیبانی از عوامل رشد، تکثیر سلول‌های بنیادی و مدولاسیون ایمنی محلی ایجاد شود (۷۳). Fernandes و همکاران در یک مطالعه در سال ۲۰۱۸ از مدل حیوانی با استفاده از DPSCs برای مطالعه‌ی تمایز غضروف مفصلی هیالین در داخل بدن ارائه دادند. آن‌ها در خوک مینیاتوری برزیلی آسیبی در غضروف کندیل خلفی به قطر ۶ استفاده کرده و سپس DPSCs را کشت داده و به داربست کامپوزیت بیو ماده کلاژن نوع I/III اضافه کردند و نقص‌ها را به وسیله داربست با و بدون سلول درمان کردند. حیوانات ۶ هفته پس از عمل جراحی مورد معاینه قرار گرفتند. یافته‌های ماکروسکوپی و بافت شناسی نشان داد که این بازه زمانی برای ارزیابی ترمیم غضروف مناسب است. حیوانات این روش را به خوبی تحمل کردند و رد بالینی یا بافتی DPSCs را نشان ندادند (۷۴). در مطالعه‌ی دیگری، Mata و همکاران در سال ۲۰۱۷ توانایی hDPSCs را برای بازسازی غضروف در شرایط in vitro و in vivo ارزیابی کردند. hDPSCs و سلول های غضروفی خرگوش جدا شده اولیه در محیط کشت کندروژنیک کشت داده شدند و بیانگر کلاژن II و آگرکان بودند. هر دو نوع سلول در ۳٪ هیدروژل آلژینات کشت داده شده و در مدل آسیب غضروف خرگوش کاشته شد. سه ماه پس از جراحی، بازسازی قابل توجه غضروف، به ویژه در حیوانات کاشته شده با hDPSCs مشاهده شد. آن‌ها نشان دادند که hDPSCs میتواند برای بازسازی غضروف مفصلی

مفید باشند (۷۵). مطالعات متعدد دیگر هم نشان میدهد که DPSCs میواند منبع مناسبی برای بازسازی غضروف باشد (۷۵-۷۸).

استخوان

ترمیم آسیب شدید استخوان توسط فرآیندهای طبیعی بدن دشوار است، به همین دلیل است که باید از روش‌های بالینی استفاده شود. میزان ترمیم نقص استخوان به اندازه آسیب بستگی دارد (۷۹). رویکردهای بالینی استاندارد محدود به پیوند اتوگرافت یا آلوگرافت است (۸۰, ۸۱). با این حال، موفقیت ترمیم استخوان به ترمیم عملکردی بافت مجاور بستگی دارد. به عنوان یک راه حل جایگزین در پزشکی بازساختی یا مهندسی بافت، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی طیف وسیعی از امکانات درمانی را ارائه می دهد (۸۲). استراتژی‌های درمانی با هدف بازسازی استخوان طی دو دهه گذشته با افزایش چشمگیری روبرو بوده و باعث ایجاد تغییر در جراحی ترمیمی شده است که نتایج بالینی را به میزان قابل توجهی بهبود بخشیده است. سلول‌های بنیادی دندان منبع بالقوه‌ای برای مهندسی بافت استخوان هست. هر دو مطالعات in vivo و in vitro امکان سنجی DPSCs را برای استئوژنز و بازسازی استخوان تایید کرده‌اند (۸۳-۸۵). DPSCs فاکتورهایی را آزاد می-کنند که پتانسیل احیا کننده زیادی را نشان می‌دهند (۸۶-۸۸). ترمیم استخوان به طور مستقیم با استخوان سازی، که شامل تشکیل استخوان از طریق استئوبلاست‌ها می‌شود تنظیم می‌گردد (۸۸, ۸۹). این فرآیند توسط مسیرهای مختلف تنظیم می شود اما، این فرآیندها به طور کامل توضیح داده نشده‌اند (۷۰). مسیر سیگنال دهی BMP-4/Smad برای تمایز استخوانی DPSCs ضروری است، که می‌تواند توسط پروتئین-۶ القایی فاکتور نکروز تومور (TSG-6) سرکوب شود (۹۰). قدرت استخوان‌سازی DPSCs نیز توسط WNT تنظیم می‌شود که ممکن است بر مسیرهای سیگنال دهی JNK تأثیر گذار باشد (۹۱). علاوه بر این، MSC-CM دندانی با افزایش پتانسیل مهاجرت و کانی‌سازی سلول‌های بنیادی از طریق TGF-1 و تنظیم مثبت بیان ژن‌های استخوان‌ساز، از جمله فاکتور رونویسی ۲ (Runx2)، استئوکلسین (OCN)، استئوپانتین (OPN) و اوستریکس (Osx) باعث تقویت استخوان‌زایی می‌شود (۹۲). همچنین، MSC-CM دندان حاوی BMP7 و DSPP است که نقش کلیدی در تشکیل و معدنی شدن استخوان دارند (۹۳). علاوه بر این، VEGF آزاد شده توسط DPSCs در محل ترمیم بافت، بافت استخوان و تشکیل رگ های خونی را در طول استخوان سازی تقویت می‌کند (۸۷). Haraki et al در یک مطالعه دریافتند که، CM مشتق شده از پالپ دندان پتانسیل درمانی بالاتری نسبت به خود سلول های بنیادی در بازسازی استخوان دارد. نتایج نشان داد بازسازی استخوان با CM برجسته‌تر می‌باشد. جالب توجه است که نشان داده-شد که DPSCs-CM حاوی عوامل مرتبط با رگزایی، مانند VEGF و استخوان سازی مانند OPG، OPN، BMP-2 و BMP-4 است (۸۹). فرض بر این است که تشکیل استخوان جدید به شدت با رگزایی مرتبط است (۸۸). سلول های بنیادی دندانی نه تنها تشکیل رگ‌های خونی را از طریق فاکتورهای رگ‌زایی پاراکرین تحریک می‌کنند، بلکه با تمایز به سلول‌های اندوتلیال (ECs) مستقیماً در رگ زایی شرکت می کنند (۸۸). همچنین عروقی شدن استخوان ناشی از اثرات پاراکرین DPSCs توسط مسیرهای سیگنالینگ مولکولی مختلف، مانند p38/MAPK، PI3K/AKT،

و MEK/ERK کنترل می‌شود که ممکن است استخوان‌زایی را فعال یا مهار کند (۹۴).

علاوه بر این، مطالعات متعدد نشان داده است که ترکیبی از DPSCs و مواد زیستی، یک پروتکل موثر برای بازسازی نقص استخوان و بازسازی استخوان‌های مغزی را فراهم می‌کند (۹۵-۹۸). با توجه به این موضوع، مهندسی بافت استخوانی مبتنی بر سلول همراه با داربست، اخیراً توجه روزافزونی را به عنوان یک روش درمانی جایگزین برای ترمیم نقایص استخوانی به خود جلب کرده است (۹۹). Chieh Lee و همکاران در سال۲۰۱۹ در مقایسه BMSCs و DPSCs جهت تمایز به استخوان مطالعه‌ای طراحی کردند. همچنین از داربست Bio-Oss که در حال حاضر از همه‌ی مواد قابل استفاده که در دندانپزشکی برای افزایش نقایص استخوانی استفاده می شود، پرکاربردترین و قابل اطمینان ترین ماده زیستی است استفاده کردند. در مطالعات in vivo که بر روی کالواریا در خرگوش انجام شد تراکم حجم استخوان در هر دو گروه MSC به طور قابل توجهی بیشتر از گروه کنترل خالی یا تنها گروه Bio-Oss بود. علاوه بر این، تشکیل استخوان جدید و بیان پروتئین کلاژن I / استئوپروتگرین گروه داربست همراه سلول بنیادی بیشتر از گروه تنها Bio-Oss بود. در نهایت، گروههای Bio-Oss+BMSC و Bio-Oss+DPSC از نظر تراکم معدنی استخوان، تشکیل استخوان جدید و بیان پروتئین مربوط به استئوژنز مشابه بودند (۱۰۰).

مکانیسم‌های احتمالی مسئول ترویج بازسازی بافت در داخل بدن در مناطق آسیب دیده از طریق کاشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی شامل نجات سلول‌های آسیب دیده، القای تمایز درون‌زا، جذب سلول‌های استخوانی و تعدیل پاسخ ایمنی است (۱۰۱). علاوه بر این، عوامل تغذیه‌ای فعال شده توسط MSC که شامل آنزیم‌های مولکول محلول، عوامل رشد و اینترلوکین‌ها می‌باشد، تجدید را تسریع کرده، رگ زایی را تحریک و التهاب را به حداقل می‌رساند (۱۰۲, ۱۰۳). همچنین یافته‌ها نشان می‌دهد که DPSCs نه تنها در بازسازی استخوان شرکت می‌کنند، بلکه بازسازی استخوان را از طریق عملکردهای پاراکرین بیولوژیکی تعدیل می‌کنند. با این حال، در درمان مبتنی بر MSC، خواص جنینی بین منبع سلولی و بافت ترمیم شده نیز باید در نظر گرفته شود. به عنوان مثال، قابلیت انعطاف پذیری بالا و ظرفیت چند پتانسیل DPSCs برای تمایز به چندین بافت مختلف را می توان با منشا کرست عصبی آنها توضیح داد، که از کاربرد آنها نه تنها در ناحیه دهان، بلکه در مناطق دیگر، مانند استخوان جمجمه و صورت نیز پشتیبانی می کند. بنابراین به نظر می رسد DPSCs یک استراتژی امیدوار کننده برای ترمیم نقص جمجمه‌ای صورت در برنامه های بالینی آینده است (۱۰۴). در یک مطالعه، پیوند خودکار DPSCs، نقایص استخوان آلوئولی فک پایین را که پس از استخراج مولرهای سوم آسیب دیده ایجاد شده بود، ترمیم کرد. کیفیت و کمیت بازسازی استخوان مطلوب بود که می‌تواند منجر به یک استراتژی درمانی مؤثر شود (۱۰۵).

سیستم عصبی

با توجه به میزان پایین بودن سلول‌های بنیادی عصبی بالغ (neural stem cells (NSCs)) و مشکلات مربوط به برداشت، برای دستیابی به بازسازی عصبی، استفاده از انواع دیگر سلولهای بنیادی با پتانسیل عصبی مورد نیاز می‌باشد (۱۰۶). DPSCs به دلیل اصل و نسب تاج عصبی خود، به عنوان سلول‌های بنیادی پیشرو برای درمان‌های آسیب سیستم عصبی مطرح

هستند که با شواهد رو به رشدی از تمایز DPSCs به سلول‌های شبه نورون و الیگودندروسیت پشتیبانی می‌شوند که ممکن است بازسازی آکسون و ترمیم بافت را پس از آسیب تقویت کنند (۱۰۷, ۱۰۸). تحقیقات در زمینه تولید سلول‌های عصبی از سلول-های بنیادی دندان نشان داده است که DPSCs نشانگرهای عصبی مختلفی را در هنگام تحریک با تمایز عصبی بیان می‌کنند که مطالعات زیادی برای ایجاد استراتژی‌های کشت مؤثر برای تشکیل سلول و القای عصبی انجام شده است (۱۰۹-۱۱۱). به طور خلاصه، DPSCs ظرفیت تمایز به سلول‌های شبه شوان و شبه الیگودندروسیت را دارند، عوامل نوروتروفیکی ترشح می‌کند که محافظت عصبی را فراهم می‌کند و پاسخ ایمنی را تعدیل می‌کند. همچنین گزارش‌های منتشر شده نشان داد که hDPSCs-CM و hDPSCs می تواند در ترمیم بافت عصبی آسیب دیده موثر باشد (شکل۲).

نورون زایی

DPSCs از تاج عصبی جمجمه به وجود می‌آیند و دارای ویژگی‌های نورون مانند هستند که القای آزمایشگاهی آن‌ها را به نورون‌های عملکردی تسهیل می‌کند. پروتکل‌های متعددی برای تمایز DPSCs به نورون‌ها ایجاد شده است. به طور معمول، چنین روش-هایی بر عوامل رشد و مولکول‌های کوچک مختلف از جمله فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد عصبی (NGF)، فاکتور نوروتروفیک مشتق (BDNF) فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از سلول های گلیال (GDNF)، نوروتروفین ۳ (NT-3)، اسید رتینوئیک (RA) و هپارین متکی هستند (۱۱۲-۱۱۵). تحت شرایط کنترل شده در شرایط آزمایشگاهی می‌توان DPSCs را به دودمان‌های عصبی که بیانگر نشانگرهای عصبی متعددی هستند، تمایز داد (۱۱۴, ۱۱۵). همچنین Chun et al، نشان داده‌اند که DPSCs را می‌توان با تشکیل نوروسفر به سلول‌های عصبی دوپامینرژیک تمایز داد (۱۱۶). در یک گام جلوتر، مطالعات Chang et al گزارش کرد که DPSCs را می‌توان مستقیماً توسط فاکتورهای رشد و مولکول‌های کوچک به نورون‌های حرکتی متمایز کرد (۱۱۷). علاوه بر این، DPSCs را می‌توان به وسیله BDNF، NT-3 و GDNF به سلول های عصبی مانند گانگلیون مارپیچی تمایز داد (۱۱۸). به طور معمول، تمایز نورونی موفق DPSCs با افزایش بیان نشانگرهای عصبی مانند NeuN، MAP-2، سیناپتوفیزین و مولکول‌های چسبندگی سلول عصبی تأیید شده است (۱۱۴, ۱۱۹).

اعصاب محیطی

از شایع‌ترین انواع ضایعات تروماتیک، آسیب به اعصاب محیطی(Peripheral nerve injury (PNI)) است (۱۲۰). سیستم عصبی محیطی نسبت به سیستم عصبی مرکزی دارای توانایی بازسازی بهتری می‌باشد و عوامل متعددی این میزان نتیجه عملکردی را پس از بهبودی تعیین می‌کنند. با این حال، این توانایی میزان زیادی به دخالت سلول‌های شوان بستگی دارد (۱۲۱, ۱۲۲). بر اساس نوع آسیب، رویکردهای درمانی مختلفی تاکنون بررسی شده است اما از درمان های موجود پیوند عصب و پیوند سلول های شوان نشان دهنده نتایج بهتری بوده اند (۱۲۳, ۱۲۴). با این حال، برخی از معایب استفاده بالینی از پیوند مانند در دسترس نبودن اهدا کننده، عدم تطابق مورفومتریک و عوارض ناحیه اهداکننده را محدود می کند(۱۲۵, ۱۲۶). در این میان، درمان‌های مبتنی بر سلول میتواند

ابزار مناسبی برای بازسازی اعصاب محیطی باشند. در واقع، توانایی انواع سلول‌های بنیادی مختلف برای تمایز نسبت به سلول‌های شوان در ترکیب با استفاده از داربست‌های مختلف به طور گسترده در مدل‌های حیوانی آسیب‌های اعصاب محیطی مورد بررسی قرار گرفته است(۱۲۷, ۱۲۸). تحقیقات تجربی اثرات درمانی عوامل تغذیه ای آزاد شده توسط hDPSCs و SHED در PNI را تایید کرد و بیان داشته این عوامل می توانند منجر به بازسازی عصبی شوند (۱۲۹). ترشحات hDPSC ریزمحیط محافظت کننده عصبی را ایجاد می کند که از دژنراسیون عصبی و آپوپتوز جلوگیری می کند و از نوروژنز، رشد آکسون، میلین مجدد و متابولیسم سلولی پشتیبانی بعمل می آورد (۸۷). تحقیقات همچنین نشان می‌دهد که محیط CM باعث افزایش تکثیر و مهاجرت سلول‌های شوان شده و آنها را مهار می‌کند. همچنین کاهش آپوپتوز و افزایش رگزایی را در یک مدل آزمایشگاهی آسیب عصبی تایید کرده‌اند (۱۳۰). بعلاوه شواهد فزاینده نشان می‌دهد که hDPSCs-CM و SHED-CM حاوی سیتوکین‌های مختلف، کموکاین‌ها و فاکتورهای رشد تغذیه ای، با توانایی بهبود بازسازی اعصاب محیطی و بازیابی عملکردی هستند (۷۰). علاوه بر این، بیان شده است که، CM حاصل از سلول‌های بنیادی پالپ حاوی BDNF، NGF، CNTF، GDNF، NT-3، و NT-4 است که باعث ایجاد ریزمحیط خارج سلولی مطلوب‌تری برای عصب محیطی می‌شود(۱۳۱, ۱۳۲). در مطالعات نشان داده شد که NGF آزاد شده توسط MSC-CM دندانی در تمایز و بقای نورون‌های سمپاتیک و حسی نقش دارد و مهاجرت SCs را در سیستم عصبی محیطی افزایش می‌دهد. به همین ترتیب، BDNF نیز به شدت بازسازی آکسون و بهبودی عملکرد را در نقص عصب سیاتیک با افزایش رشد آکسون، تکثیر، مهاجرت و بقا از خود نشان داده است (۱۳۱). Sultan et al در یک مطالعه نشان داد که فاکتورهای محلول ترشح شده از hDPSCs قادر به تحریک بیان ژن مرتبط با سلول عصبی، افزایش بیان نشانگرهای عصبی و بازسازی آکسون پس از آسیب ناشی از جداسازی سلولی هستند (۱۳۳). سلول های بنیادی مزانشیمی دندانی همچنین می توانند برای افزایش عروق عصبی فاکتورهای VEGF، angiopoietin-1، IGF، PDGF، IL-6، IL-8، TGF- و HGF را ترشح کنند که باعث ایجاد رگ زایی می شود و رشد آکسون و تکثیر سلول های شوان را پس از PNI افزایش می دهد (۷۰).

همچنین در طول سال‌ها، تحقیقات متعدد توانایی DPSCs را که با انواع داربست‌های مختلف ترکیب شده‌اند، به نفع بازسازی عصب محیطی و بازیابی عملکرد در مدل‌های حیوانی مختلف دارای PNI ثابت کرده‌اند (۱۲۲). Carnevale و همکاران نشان دادند که استفاده از داربست‌های کلاژن تزریق شده با hDPSCs در مدل آسیب عصب سیاتیک موش صحرایی با ترویج میلین‌سازی به بازسازی آکسون کمک می‌کند، که با بهبود عملکردی نیز همراه می شود (۱۳۴). که در گزارش دیگری، DPSCS همراه با داربست‌های کلاژن نشانه های مرتبط با تمایز به سلول شوان، رشد آکسون و میلیناسیون در کشت دو بعدی یا سه بعدی را در شرایط یک مدل آزمایشگاهی از خود نشان دادند (۱۳۵).

سیستم عصبی مرکزی

CNS معمولاً توانایی ضعیفی در ترمیم و بازسازی نورون‌های آسیب دیده به دلیل محدود در سلول‌های پیش‌ساز، بیان عوامل بازدارنده رشد مرتبط با میلین و تمایل ذاتی سلول‌های گلیال ساکن برای تشکیل

اسکار جدید دارد. در حال حاضر، درمان بیماری‌های CNS با درمان‌های بالینی مرسوم بسیار دشوار است. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که درمان با سلول‌های بنیادی ممکن است یک استراتژی درمانی جدید برای بیماری CNS ارائه دهد. امید است که استفاده از سلول های بنیادی به ویژه DPSCs به بازسازی سلول‌های پیش ساز عصبی جدید، افزایش تمایز عصبی و گلیالی آن‌ها شود. همچنین باعث بقا و حفظ سلول‌های عصبی موجود از طریق ترشح تروفیک منجر شود (۱۱۹, ۱۳۶, ۱۳۷).

بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر ((Alzheimer's disease(AD)) یک وضعیت عصبی پیشرونده است که در اثر از دست دادن نورون‌ها، پیچیدگی‌های نوروفیبریلاری درون سلولی و رسوب پپتیدهای بتا آمیلوئید نامحلول در مغز ایجاد می‌شود (۱۳۸). بسیاری از انواع سلول های بنیادی در درمان AD با برخی اثرات مطلوب استفاده شده اند (۱۳۹). امکان درمانی DPSCs با استفاده از مدل‌های بیماری به صورت in vitro مورد بررسی قرار گرفت (۱۴۰, ۱۴۱). کشت همزمان سلول‌های پالپ دندان با نورون‌های هیپوکامپ و مزانسفالیک تحت درمان با پپتید بتا آمیلوئید یا ۶-هیدروکسی دوپامین (OHDA-۶) به طور قابل توجهی باعث کاهش سمیت نورون‌ها و افزایش زنده ماندن نورون‌ها در مدل بیماری به صورت in vitro شد (۱۴۱). DPSCs با بازگرداندن ساختار اسکلت سلولی، محافظت از پایداری میکروتوبول و کاهش فسفوریلاسیون در مدل سلولی القا شده بیماری، ترمیم و بازسازی نورون‌ها را ارتقا دادند (۱۴۰). DPSCs همچنین می توانند سمیت سلولی و آپوپتوز ناشی از پپتید آمیلوئید بتا (Aβ) را در مدل سلولی AD با ترشح سطوح بالاتر VEGF، فراکتالکین، RANTES، تیروزین کیناز ۳ مرتبط با fms و پروتئین کموتاکتیک مونوسیتی کاهش دهند (۱۴۲). آن‌ها نشان دادند که DPSCs باعث افزایش قابل توجهی در زنده ماندن و کاهش آپوپتوز سلول-های مدل می شوند. علاوه بر این، سلول‌های تیمار شده با DPSCs، مورفولوژی نورون‌های بازسازی‌شده با دندریت‌های کشیده، ریزرشته‌های متراکم و فیبریل‌های میکروتوبولی ضخیم‌شده را داشتند. آنها به این نتیجه رسیدند که اثر ترمیم کننده DPSCs ممکن است به دلیل عوامل رشد مختلف ترشح شده توسط DPSCs باشد (۱۴۳). همچنین DPSCs -CM یک اثر محافظت کننده عصبی را در یک مدل آزمایشگاهی AD از خود نشان داد (۱۴۴). نتایج نشان داد که ترشح DPSCs حاوی غلظت‌های بالاتری از VEGF، Fractalkine، RANTES، MCP-1 و GM-CSF در مقایسه با سلول‌های بنیادی مغز استخوان و چربی است. این فاکتورها می توانند سمیت سلولی و آپوپتوز ناشی از پپتید آمیلوئید بتا را در مدل سلولی AD کاهش دهند (۱۴۴).

بیماری پارکینسون

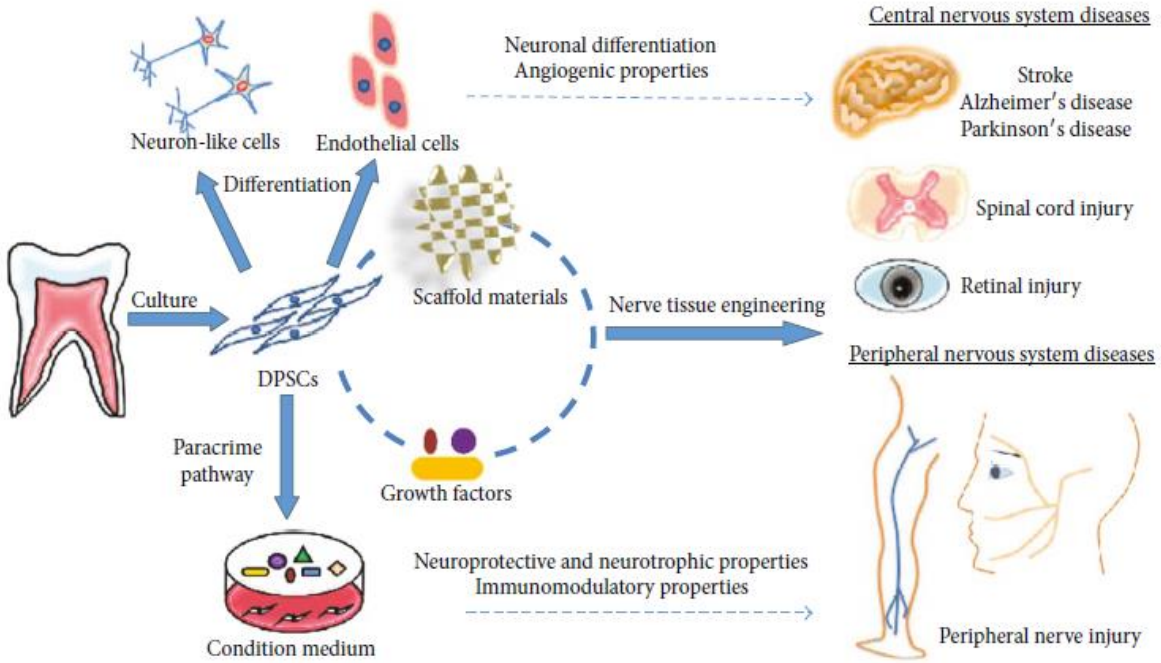
بیماری پارکینسون ((Parkinson's disease (PD)) دومین بیماری شایع نورودژنراتیو در سراسر جهان است که با از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه(substantia nigra) و ایجاد یک سری از اختلالات حرکتی یا غیرحرکتی شناخته می‌شود (۱۴۵). درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی به‌عنوان یک استراتژی جدید برای درمان PD نویدبخش می باشد (۱۴۶). DPSCs را می‌توان برای تمایز به سلول های شبه نورون دوپامینرژیک، از بیان کننده دوپامین در شرایط آزمایشگاهی با استفاده از محیط‌های القای سلولی تجربی استفاده کرد (۱۱۳). محققان گزارش

کردند که DPSCs توانایی تمایز دوپامینرژیک دارند و پیوند DPSCs به جسم مخطط موش‌های پارکینسونی، اختلالات رفتاری آنها را بهبود می‌بخشد. همچنین نورون‌های دوپامینرژیک حاصل از DPSCs نسبت به نورون‌های دوپامینرژیک حاصل ازSHED دارای انعطاف‌پذیری عصبی برتری هستند (۱۴۷). DPSCs در مدل موش سالخورده PD القا شده، باعث بهبود نقایص رفتاری، ترمیم عملکردهای نورون‌های دوپامینرژیک، ترشح فاکتورهای پیش التهابی مانند IL-1α، IL-1β، IL6، IL8، و TNF-α و افزایش سطح بیان عوامل ضد التهابی مانند IL2، IL4، و TNF-β می‌شود (۱۴۸). حدس زده می‌شود hDPSCs ممکن است توسط عوامل محلولی مانند عوامل نوروتروفیک مشتق از مغز، NGF و GDNF که آزاد می کنند از ۶-هیدروکسی دوپامین (۶-OHDA) که یک سم دوپامینرژیک انتخابی بوده و آپوپتوز را القا می کند و از نورون های مغز میانی آسیب دیده ترشح می شود، محافظت کند (۱۴۹). در یک مدل آزمایشگاهی PD، MSC-CM حاصل از دندان، اثرات محافظت کننده عصبی را نشان داد که باعث افزایش رشد نورون و سرکوب مرگ سلولی ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین شد (۱۴۹). در مجموع گزارش‌های منتشر شده نشان داد که hDPSCs-CM و hDPSCs می تواند ترمیم بافت عصبی آسیب دیده موثر باشد.

آسیب طناب نخاعی

آسیب‌های طناب نخاعی(spinal cord injuries (SCI)) در انسان می‌تواند اختلال عملکرد حرکتی و حسی ناقص یا کامل ایجاد کند که کیفیت زندگی فرد را کاهش می‌دهد و منجر به بار اقتصادی بر جامعه می‌شود (۱۳۷, ۱۵۰). SCI شامل یک اختلال اولیه بافتی (به عنوان مثال، آسیب مکانیکی به سلول‌های عصبی و عروق خونی) و سپس یک آسیب ثانویه ناشی از پاسخ‌های التهابی عصبی (به عنوان مثال، سمیت تحریکی، اختلال در سد خونی مغز، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز) است (۱۱۹). Nosrat IV et al، اولین بار امکان استفاده از پالپ دندان برای درمان آسیب‌های نخاعی را گزارش کردند. آن‌ها سلول‌های پالپ دندان را به یک نخاع آسیب دیده پیوند زدند که تعداد نورون‌های حرکتی زنده مانده را در موش‌ها افزایش دادند. نتایج نشان‌دهنده فعالیت زیستی و عملکردی فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از پالپ دندان در داخل بدن با نجات نورون‌های حرکتی بود (۱۵۱). همچنین DPSCs آسیب التهابی ثانویه را کاهش می‌دهد که بازسازی آکسون را تسهیل می‌کند و نکروز هموراژیک پیشرونده مرتبط با IL-1β، RhoA و بیان گیرنده سولفونیل اوره ۱ (SUR1) را کاهش می‌دهد (۱۵۲). هنگامی که DPSCs همراه با داربست های مصنوعی مانند chitosan پیوند شدند، بهبود عملکرد حرکتی را ارتقا دادند و با ترشح BDNF، GDNF، NT-3 و آپوپتوز سلولی پس از SCI را مانع شدند (۱۵۳). مزایای درمانی سلول‌های پیوندی در SCI ممکن است به دلیل اثرات پاراکرین باشد (۱۴۳). از آنجایی که ترشحات hDPSCs-CM طیف وسیعی از مولکول‌ها را با ویژگی‌های مختلف ارائه می‌کنند، پتانسیل بازسازی عصبی قابل توجهی را با توانایی القای جذب، رشد عصبی و نوروژنز را نشان دادند که باعث بکارگیری آنها برای درمان SCI شده است (۱۵۴, ۱۵۵). همچنین گزارش شده است که سطح بالایی از BDNF، GDNF و NT-3 ترشح شده توسط hDPSCs باعث بهبود عملکرد حرکتی و مهار آپوپتوز سلولی با کاهش بیان کاسپاز-۳ در SCI می‌شود (۱۱۹). همچنین نشان داده شده است که hDPSC-CM باعث کاهش آپوپتوز و افزایش تکثیر در سلول

های شوان ساکن به دنبال آسیب عصبی می‌شود (۸۷، ۱۳۲). ترشح MSC دندانی همچنین ممکن است بر بقای نورون‌های حسی اولیه که به دلیل آسیب عصب می‌میرند تأثیر بگذارد (۱۵۶).



شکل ۲: سازه‌های مهندسی بافت DPSCs ، داربست‌ها و فاکتورهای رشد و کاربرد آنها در بیماری‌های سیستم عصبی. فاکتورهای رشد می توانند تکثیر سلول‌های عصبی و بقا را در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی افزایش دهند. DPSCs می‌توانند بازسازی و ترمیم نورون‌ها را به دلیل پتانسیل تمایز عصبی و خواص نوروتروفیک، محافظت کننده عصبی، آنژیوژنیک و تعدیل کننده ایمنی خود افزایش دهند (۱۱۹).

بحث

این بررسی در دسترس بودن، مشخصات و توانایی‌های سلول‌های DPSCs در پزشکی بازساختی با تمرکز بر سه بافت همبند غضروف، استخوان و اعصاب را مورد بحث قرار می‌دهد. سلول های بنیادی دندان به دلیل پتانسیلی که برای ترمیم بافت های آسیب دیده یا بیمار دارند، در پزشکی احیا کننده بسیار مورد توجه هستند. در دهه گذشته، نوآوری زیادی بر توسعه چنین استراتژی‌های درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی، اغلب همراه با رویکردهای مهندسی بافت، برای تولید کل اندام‌های عملکردی یا ترمیم سیستم‌های بافتی آسیب‌دیده غیرقابل برگشت متمرکز شده است (۱۵۷). از آنجایی که عملکرد تا حد زیادی به سیگنال ها بستگی دارد، درک مکانیسم سیگنال ها (مانند مسیر WNT و مسیر BMP) برای تعیین عملکرد سلول های بنیادی دندان برای بازسازی پالپ دندان ضروری است (۱۵۸).

در زمینه پزشکی ترمیمی، مطالعات نشان داده است که استفاده از DPSCs دارای پتانسیل بازسازی قوی است و ممکن است در درمان آسیب ها و بیماری های سیستم عصبی مختلف از جمله بیماری آلزایمر و پارکینسون و همچنین بافت استخوان و غضروف مفید باشد (۱۵۹-۱۶۳). DPSCs خواص بیولوژیکی سلول های بنیادی مزانشیمی را دارند و ظرفیت قابل توجهی برای تمایز به سلول های نورون مانند و ترشح فاکتورهای تغذیه ای مرتبط با نورون به دلیل منشاء تاج عصبی جمجمه ای دارند. DPSCs قادر به بیان نشانگرهای عصبی بدون تمایز از پیش القا شده هستند. بنابراین، DPSCs تمایز نیافته و تمایز یافته به عنوان منابع سلولی جدید برای درمان نقص و آسیب سیستم عصبی در حال ظهور هستند. DPSCs مزایای متعددی نسبت به سایر سلول‌های بنیادی برون‌زا برای درمان‌های سیستم عصبی دارند از جمله این که از منشا تاج عصبی ناشی می‌شوند که تمایز عصبی آنها را تسهیل می‌کند (۱۱۹). با این حال، علیرغم مزایای عملکردی استفاده از DPSCs برای درمان آسیب‌ها و بیماری‌های سیستم عصبی، موانع مهمی در رابطه با غلبه بر مقاومت ظاهراً ذاتی و تغییرناپذیر سیستم عصبی در برابر بازسازی و ترمیم وجود دارد (۱۶۳).

اگرچه گزارش‌های محدودی از اثرات منفی DPSCs در بافت بازسازی‌شده وجود دارد، باید بر مزایای آن در درمان تاکید کرد. اولا با پیوند اتولوگ برای جلوگیری از رد شدن، نیازی به تطابق اهداکننده و گیرنده نیست. ثانیا، مزایای مالی و عملی نیز به دلیل روش جمع‌آوری سلولی غیرتهاجمی و هزینه و زمان کمتر وجود دارد ثالثا، ایمنی‌زایی پایینی دارند (۱۶۴).

این مطالعه با محدودیت‌هایی نیز مواجه بوده است . جستجوی پژوهشگران محدود به چند پایگاه دادهاطلاعاتی بود که ممکن است انتشاراتی را که در سایر پایگاهها نمایه شده است از دست داده باشیم. از نقاط قوت این مطالعه نیز می‌توان به بررسی دقیق و وسیع مطالعات متعدد اشاره کرد.

نتیجه گیری

با نظر به اینکه پالپ دندان انسان منبع قابل توجهی از سلول‌های بنیادی بوده و استخراج DPSCs از آن ساده و در دسترس می باشد؛ همچنین با داشتن مزایای فراوان از جمله ظرفیت ترمیمی بالا، سازگاری بالا با سیستم ایمنی وکاهش احتمال رد پیوند، کاهش آپوپتوز،کاهش التهاب بافتی و افزایش رگ زایی؛ می

توان این پتانسیل را برای DPSCs در نظر گرفت که در استفاده های بالینی در بازسازی غضروف، ارتوپدی و ترمیم اعصاب و نیز بیماری های ایمونولوژیک مورد توجه قرار گیرد. با اینحال با توجه به بعضی از محدودیت های نسبت داده شده ، مطالعات بیشتری در آینده جهت درک بهتر مکانیسم های درگیر در عملکرد DPSCs مورد نیاز می باشد.

حمایت مالی

مطالعه حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

در این پژوهش تمام اصول اخلاقی رعایت شده است

تضاد منافع

نویسندگان هیچگونه تعارض منافعی را ذکر نکردند.

مراجع

[1] Sylvester KG, Longaker MT. Stem cells: review and update. Archives of surgery. 2004;139(1):93-9.

[2] Kim N, Cho S-G. Clinical applications of mesenchymal stem cells. The Korean journal of internal medicine. 2013;28(4):387.

[3] Giebel B, Beckmann J. Asymmetric cell divisions of human hematopoietic stem and progenitor cells meet endosomes. Cell Cycle. 2007;6(18):2201-4.

[4] de Almeida M, de Almeida CV, Graner EM, Brondani GE, de Abreu-Tarazi MF. Pre-procambial cells are niches for pluripotent and totipotent stem-like cells for organogenesis and somatic embryogenesis in the peach palm: a histological study. Plant cell reports. 2012;31(8):1495-515.

[5] Hassani S-N, Moradi S, Taleahmad S, Braun T, Baharvand H. Transition of inner cell mass to embryonic stem cells: mechanisms, facts, and hypotheses. Cellular and Molecular Life Sciences. 2019;76(5):873-92.

[6] Gafni Y, Turgeman G, Liebergal M, Pelled G, Gazit Z, Gazit D. Stem cells as vehicles for orthopedic gene therapy. Gene Therapy. 2004;11(4):417-26.

[7] Shafieian R, Matin MM, Rahpeyma A, Fazel A, Sedigh HS, Sadr-Nabavi A, et al. The effect of platelet-rich plasma on human mesenchymal stem cell-induced bone regeneration of canine alveolar defects with calcium phosphate-based scaffolds. Iranian journal of basic medical sciences. 2017;20(10):1131-40.

[8] Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise review: mesenchymal stem cells: from roots to boost. Stem Cells. 2019;37(7):855-64.

[9] Ledesma-Martínez E, Mendoza-Núñez VM, Santiago-Osorio E. Mesenchymal stem cells derived from dental pulp: a review. Stem cells international. 2016;2016.

[10] Shafieian R, Moghadam Matin M, Rahpeyma A, Fazel A, Salari Sedigh H, Sadr-Nabavi A, et al. Effects of Human Adipose-derived Stem Cells and Platelet-rich Plasma on Healing Response of Canine Alveolar Surgical Bone Defects. The Archives of Bone and Joint Surgery. 2017;5(6):406-18.

[11] Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, LeRoux MA. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. Stem cells translational medicine. 2012;1(2):142-9.

[12] Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(10):5807-12.

[13] Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97(25):13625-30.

[14] Babaki D, Matin MM. Odontoblast-like cytodifferentiation of dental stem cells: a review. Iranian Endodontic Journal. 2020;15(2):79-89.

[15] Wang R, Ji Q, Meng C, Liu H, Fan C, Lipkind S, et al. Role of gingival mesenchymal stem cell exosomes in macrophage polarization under inflammatory conditions. International immunopharmacology. 2020;81 10603.

[16] Wang D, Wang Y, Tian W, Pan J. Advances of tooth-derived stem cells in neural diseases treatments and nerve tissue regeneration. Cell Proliferation. 2019;52(3):e12572.

[17] Haratizadeh S, Bojnordi MN, Niapour A, Bakhtiari M, Hamidabadi HG. Improvement of neuroglial differentiation from human dental pulp stem cells using CSF. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2016;26(140):1-14.

[18] Junqueira LC, Mescher AL. Junqueira's basic histology: text & atlas/Anthony L. Mescher. New York [etc.]: McGraw-Hill Medical; 2013.

[19] Lei M, Li K, Li B, Gao LN, Chen FM, Jin Y. Mesenchymal stem cell characteristics of dental pulp and periodontal ligament stem cells after in vivo transplantation. Biomaterials. 2014;35(24):6332-43.

[20] Radunovic M ,De Colli M, De Marco P, Di Nisio C, Fontana A, Piattelli A, et al. Graphene oxide enrichment of collagen membranes improves DPSCs differentiation and controls inflammation occurrence. Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2017;105(8):2312-20.

[21] Uribe-Echevarria Zubizarreta V, Agliano A, Unda Rodríguez FJ, Ibarretxe Bilbao G. Wnt signaling reprograms metabolism in dental pulp stem cells. 2019.

[22] Ahmadi F, Dalirsani Z, Tayarani-Najaran Z, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Shafieian R. A Comparative Analysis of Photobiomodulation-Mediated Biological Effects of Single Versus Double Irradiation on Dental Pulp Stem Cells: An In Vitro Study. Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery. 2022;40(5):334-42.

[23] Kerkis I, Caplan AI. Stem cells in dental pulp of deciduous teeth. Tissue Engineering Part B: Reviews. 2012;18(2):129-38.

[24] Dave JR, Tomar GB. Dental Tissue− Derived Mesenchymal Stem Cells: Applications in Tissue Engineering. Critical Reviews™ in Biomedical Engineering. 2018;46

[25] Pierdomenico L, Bonsi L, Calvitti M, Rondelli D, Arpinati M, Chirumbolo G, et al. Multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive activity can be easily isolated from dental pulp. Transplantation. 2005;80(6):836-42

[26] Perry BC, Zhou D, Wu X, Yang F-C, Byers MA, Chu T-MG, et al. Collection, cryopreservation, and characterization of human dental pulp–derived mesenchymal stem cells for banking and clinical use. Tissue Engineering Part C: Methods. 2008;14(2):149-56.

[27] Shariatnia F, Moallem SA, Ahmadimanesh M, Ramazani E, Tayarani-Najaran Z. Investigation of the appropriate isolation methods of human dental pulp stem cells from third molars for osteogenic and adipogenic differentiation. Iranian Journal of Physiology and Pharmacology. 2019;3(2):147-2.

[28] Hollands P, Aboyeji D, Orcharton M. Dental pulp stem cells in regenerative medicine. British dental journal. 2018;224(9):747-50.

[29] Rodas-Junco BA, Villicana C. Dental pulp stem cells: current advances in isolation, expansion and preservation. Tissue engineering and regenerative medicine. 2017;14(4):333-47.

[30] Spath L, Rotilio V, Alessandrini M, Gambara G, De Angelis L, Mancini M, et al. Explant-derived human dental pulp stem cells enhance differentiation and proliferation potentials. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2010;14(6b):1635-44.

[31] Takeda-Kawaguchi T, Sugiyama K, Chikusa S, Iida K, Aoki H, Tamaoki N, et al. Derivation of iPSCs after culture of human dental pulp cells under defined conditions. PLoS One. 2014;9(12):e115392.

[32] Hilkens P, Gervois P, Fanton Y, Vanormelingen J, Martens W, Struys T, et al. Effect of isolation methodology on stem cell properties and multilineage differentiation potential of human dental pulp stem cells. Cell and tissue research. 2013;353(1):65-78.

[33] Huang GT-J, Sonoyama W, Chen J, Park SH. In vitro characterization of human dental pulp cells: various isolation methods and culturing environments. Cell and tissue research. 2006;324(2):225-36.

[34] Karamzadeh R, Eslaminejad MB, Aflatoonian R. Isolation ,characterization and comparative differentiation of human dental pulp stem cells derived from permanent teeth by using two different methods. Journal of visualized experiments: JoVE. 2012

[35] Kleinman H, Luckenbill-Edds L, Cannon F, Sephel G. Use of extracellular matrix components for cell culture. Analytical biochemistry. 1987;166(1):1-13.

[36] Vancha AR, Govindaraju S, Parsa KV, Jasti M, González-García M, Ballestero RP. Use of polyethyleneimine polymer in cell culture as attachment factor and lipofection enhancer. BMC biotechnology. 2004;4(1):1-12.

[37] Saha K, Mei Y, Reisterer CM, Pyzocha NK, Yang J, Muffat J, et al. Surface-engineered substrates for improved human pluripotent stem cell culture under fully defined conditions. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011;108(46):18714-9.

[38] Kim S-H, Turnbull J, Guimond S. Extracellular matrix and cell signalling: the dynamic cooperation of integrin, proteoglycan and growth factor receptor. The Journal of endocrinology. 2011;209(2):139-51.

[39] Chen XD, Dusevich V, Feng JQ, Manolagas SC, Jilka RL. Extracellular matrix made by bone marrow cells facilitates expansion of marrow-derived mesenchymal progenitor cells and prevents their differentiation into osteoblasts. Journal of bone and mineral research. 2007;22(12):1943-56.

[40] Lizier NF, Kerkis A, Gomes CM, Hebling J, Oliveira CF, Caplan AI, et al. Scaling-up of dental pulp stem cells isolated from multiple niches. PLoS One. 2012;7(6):e39885.

[41] Zomorodian E, Baghaban Eslaminejad M. Mesenchymal stem cells as a potent cell source for bone regeneration. Stem cells international. 2012;2012.

[42] Hagar MN, Yazid F, Luchman NA, Ariffin SHZ, Wahab RMA. Comparative evaluation of osteogenic differentiation potential of stem cells derived from dental pulp and exfoliated deciduous teeth cultured over granular hydroxyapatite based scaffold. BMC Oral Health. 2021;21.

[43] Atari M, Gil-Recio C, Fabregat M, García-Fernández D, Barajas M, Carrasco MA, et al. Dental pulp of the third molar: a new source of pluripotent-like stem cells. Journal of cell science. 2012;125(14):3343-56.

[44] Akpinar G, Kasap M, Aksoy A, Duruksu G, Gacar G, Karaoz E. Phenotypic and proteomic characteristics of human dental pulp derived mesenchymal stem cells from a natal, an exfoliated deciduous, and an impacted third molar tooth. Stem Cells International. 2014;2014.

[45] Hoseini SM, Kalantar F, Kalantar SM, Bahrami AR, Zareien F, Moghadam matin M. Mesenchymal Stem Cells: Interactions with Immune Cells and Immunosuppressive-Immunomodulatory Properties. The Scientific Journal of Iranian Blood Transfusion Organization. 2020;17(2):147-69.

[46] Xue C, Xie J, Zhao D, Lin S, Zhou T, Shi S, et al. The JAK/STAT 3 signalling pathway regulated angiogenesis in an endothelial cell/adipose-derived stromal cell co-culture, 3D gel model. Cell proliferation. 2017;50(1):e12307.

[47] Asutay F, Acar HA, Yolcu U, Kırtay M, Alan H. Dental stem cell sources and their potentials for bone tissue engineering. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry. 2015;49(2):51.

[48] Goldberg M, Smith AJ. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. 2004;15(1):13-27.

[49] Kim S-H, Kim Y-S, Lee S-Y, Kim K-H ,Lee Y-M, Kim W-K, et al. Gene expression profile in mesenchymal stem cells derived from dental tissues and bone marrow. Journal of periodontal & implant science. 2011;41(4):192-200.

[50] Kumar A, Kumar V, Rattan V, Jha V, Bhattacharyya S. Secretome cues modulate the neurogenic potential of bone marrow and dental stem cells. Molecular neurobiology. 2017;54(6):4672-82.

[51] Tamaki Y, Nakahara T, Ishikawa H, Sato S. In vitro analysis of mesenchymal stem cells derived from human teeth and bone marrow. Odontology. 2013;101(2):121-32.

[52] Yu J, Wang Y, Deng Z, Tang L, Li Y, Shi J, et al. Odontogenic capability: bone marrow stromal stem cells versus dental pulp stem cells. Biology of the Cell. 2007;99(8):465-74.

[53] Song M, Lee JH, Bae J, Bu Y, Kim EC. Human Dental Pulp Stem Cells Are More Effective Than Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Cerebral Ischemic Injury. Cell Transplant. 2017;26(6):1001-16.

[54] Ji L, Bao L, Gu Z, Zhou Q, Liang Y, Zheng Y, et al. Comparison of immunomodulatory properties of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells and dental pulp stem cells. Immunologic research. 2019;67(4):432-42.

[55] Komarova S, Roth J, Alvarez R, Curiel DT, Pereboeva L. Targeting of mesenchymal stem cells to ovarian tumors via an artificial receptor. Journal of ovarian research. 2010;3(1):1-14.

[56] Laino G, d'Aquino R, Graziano A, Lanza V, Carinci F, Naro F, et al. A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB). Journal of bone and mineral research. 2005;20(8):1394-402.

[57] Makridakis M, Roubelakis MG, Vlahou A. Stem cells: insights into the secretome. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics. 2013;1834(11):2380-4.

[58] Lin H, Chen H, Zhao X, Chen Z, Zhang P, Tian Y, et al. Advances in mesenchymal stem cell conditioned medium-mediated periodontal tissue regeneration. Journal of Translational Medicine. 2021;19(1):1-13.

[59] Skalnikova HK. Proteomic techniques for characterisation of mesenchymal stem cell secretome. Biochimie. 2013;95(12):2196-211.

[60] Ogata K, Matsumura-Kawashima M, Moriyama M, Kawado T, Nakamura S. Dental pulp-derived stem cell-conditioned media attenuates secondary Sjögren's syndrome via suppression of inflammatory cytokines in the submandibular glands. Regenerative therapy. 2021;16:73-80.

[61] Perera JR, Gikas PD, Bentley G. The present state of treatments for articular cartilage defects in the knee. Ann R Coll Surg Engl. 2012;94(6):381-7.

[62] Showery JE, Kusnezov NA, Dunn JC, Bader JO, Belmont Jr PJ, Waterman BR. The rising incidence of degenerative and posttraumatic osteoarthritis of the knee in the United States military. The Journal of arthroplasty. 2016;31(10):2108-14.

[63] Kubosch EJ, Lang G, Furst D, Kubosch D, Izadpanah K ,Rolauffs B, et al. The potential for synovium-derived stem cells in cartilage repair. Current stem cell research & therapy. 2018;13(3):174-84.

[64] Zainal Ariffin SH, Kermani S, Megat Abdul Wahab R, Senafi S, Zainal Ariffin Z, Abdul Razak M. In vitro chondrogenesis transformation study of mouse dental pulp stem cells. The Scientific World Journal. 2012;2012.

[65] Niemeyer P, Salzmann G, Feucht M, Pestka J, Porichis S, Ogon P, et al. First-generation versus second-generation autologous chondrocyte implantation for treatment of cartilage defects of the knee: a matched-pair analysis on long-term clinical outcome. International orthopaedics. 2014;38(10):2065-70.

[66] Satué M, Schüler C, Ginner N, Erben RG. Intra-articularly injected mesenchymal stem cells promote cartilage regeneration, but do not permanently engraft in distant organs. Scientific reports. 2019;9(1):1-10.

[67] Fernandes TL, Cortez de SantAnna JP, Frisene I, Gazarini JP, Gomes Pinheiro CC, Gomoll AH, et al. Systematic Review of Human Dental Pulp Stem Cells for Cartilage Regeneration. Tissue engineering Part B, Reviews. 2020;26(1):1-12.

[68] Ogasawara N, Kano F, Hashimoto N, Mori H, Liu Y, Xia L, et al. Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental temporomandibular joint osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2020;28(6):831-41.

[69] Lo Monaco M, Gervois P, Beaumont J, Clegg P, Bronckaers A, Vandeweerd J-M, et al. Therapeutic potential of dental pulp stem cells and leukocyte-and platelet-rich fibrin for osteoarthritis. Cells. 2020;9(4):980.

[70] Bar JK, Lis-Nawara A, Grelewski PG. Dental pulp stem cell-derived secretome and its regenerative potential. International journal of molecular sciences. 2021;22(21):12018.

[71] Muhammad SA, Nordin N, Hussin P, Mehat MZ, Abu Kasim NH, Fakurazi S. Protective effects of stem cells from human exfoliated deciduous teeth derived conditioned medium on osteoarthritic chondrocytes. PLoS One. 2020;15(9):e0238449.

[72] Anitua E, Troya M, Zalduendo M. Progress in the use of dental pulp stem cells in regenerative medicine. Cytotherapy. 2018;20(4):479-98.

[73] Tuan RS, Chen AF, Klatt BA. Cartilage regeneration. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2013;21(5):303.

[74] Fernandes TL, Shimomura K, Asperti A, Pinheiro CCG, Caetano HVA, Oliveira CRG, et al. Development of a novel large animal model to evaluate human dental pulp stem cells for articular cartilage treatment. Stem cell reviews and reports. 2018;14(5):734-43.

[75] Mata M, Milian L, Oliver M ,Zurriaga J, Sancho-Tello M, Llano JJMd, et al. In vivo articular cartilage regeneration using human dental pulp stem cells cultured in an alginate scaffold: a preliminary study. Stem cells international. 2017;2017.

[76] Chen K, Xiong H, Xu N, Shen Y, Huang Y, Liu C. Chondrogenic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in vitro and in vivo. Acta Odontologica Scandinavica. 2014;72(8):664-72.

[77] Yu J, He H, Tang C, Zhang G, Li Y, Wang R, et al. Differentiation potential of STRO-1+ dental pulp stem cells changes during cell passaging. BMC cell biology. 2010;11(1):1-7.

[78] Westin CB, Trinca RB, Zuliani C, Coimbra IB, Moraes ÂM. Differentiation of dental pulp stem cells into chondrocytes upon culture on porous chitosan-xanthan scaffolds in the presence of kartogenin. Materials Science and Engineering: C. 2017;80:594-602.

[79] Jafarzadeh H, Moushekhian S, Ghazi N, Vahidi M, Bagherpour A, Shafieian R, et al. Bone Regeneration Effect of Nanochitosan with or without Temporally Controlled Release of Dexamethasone. Journal of Endodontics. 2023;49(5):496-503

[80] Dalirsani Z, Ghazi N, Delavarian Z, Pakfetrat A, Esmaily H, Davaji M, et al. Effects of diode low-level laser therapy on healing of tooth extraction sockets: a histopathological study in diabetic rats. Lasers in Medical Science. 2021;36:1527-34

[81] Sargolzaie N, Kadkhodazadeh M, Ebadian AR, Shafieian R, Pourkaveh S, Naghibi N, et al. Histological Evaluation of Bone Regeneration Using Hydroxyapatite Based Bone Substitute Derived from Antler: An Animal Study. Journal of Long-Term Effects of Medical Implants. 2022;32.(۱)

[82] Arthur A, Gronthos S. Clinical application of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells to repair skeletal tissue. International journal of molecular sciences. 2020. 9759:(24)21

[83] ensen J, Tvedesøe C, Rölfing JH, Foldager CB, Lysdahl H, Kraft DC, et al. Dental pulp-derived stromal cells exhibit a higher osteogenic potency than bone marrow-derived stromal cells in vitro and in a porcine critical-size bone defect model. Sicot-j. 2016;2:16.

[84] Ramamoorthi M, Bakkar M, Jordan J, Tran SD. Osteogenic Potential of Dental Mesenchymal Stem Cells in Preclinical Studies: A Systematic Review Using Modified ARRIVE and CONSORT Guidelines. Stem Cells Int. 2015;2015:37836.

[85] Mortada I, Mortada R. Dental pulp stem cells and osteogenesis: an update. Cytotechnology. 2018;70(5):1479-86.

[86] Tsutsui TW. Dental pulp stem cells: Advances to applications. Stem Cells and Cloning: Advances and Applications. 2020;13:33.

[87] El Moshy S ,Radwan IA, Rady D, Abbass M, El-Rashidy AA, Sadek KM, et al. Dental stem cell-derived secretome/conditioned medium: the future for regenerative therapeutic applications. Stem Cells International. 2020;2020.

[88] Li B, Ouchi T, Cao Y, Zhao Z, Men Y. Dental–derived mesenchymal stem cells: state of the art. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021:1310.

[89] Hiraki T, Kunimatsu R, Nakajima K, Abe T, Yamada S, Rikitake K, et al. Stem cell-derived conditioned media from human exfoliated deciduous teeth promote bone regeneration. Oral Diseases. 2020;26(2):381-90.

[90] Wang Y, Yuan S, Sun J, Gong Y, Liu S, Guo R, et al. Inhibitory effect of the TSG-6 on the BMP-4/Smad signaling pathway and odonto/osteogenic differentiation of dental pulp stem cells. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020;128:110266.

[91] Zhong T, Gao Y, Qiao H, Zhou H, Liu Y. Elevated osteogenic potential of stem cells from inflammatory dental pulp tissues by Wnt4 overexpression for treating bone defect in rats. Ann Palliat Med. 2020;9:2962-9.

[92] Fujio M, Xing Z, Sharabi N, Xue Y, Yamamoto A, Hibi H, et al. Conditioned media from hypoxic-cultured human dental pulp cells promotes bone healing during distraction osteogenesis. Journal of tissue engineering and regenerative medicine. 2017;11. 2116-26:(7)

[93] Kumar A, Kumar V, Rattan V, Jha V, Bhattacharyya S. Secretome proteins regulate comparative osteogenic and adipogenic potential in bone marrow and dental stem cells. Biochimie. 2018;155:129-39.

[94] Song M, Finley SD. ERK and Akt exhibit distinct signaling responses following stimulation by pro-angiogenic factors. Cell Communication and Signaling. 2020;18(1):1-19.

[95] Ling LE, Feng L, Liu HC, Wang DS, Shi ZP, Wang JC, et al. The effect of calcium phosphate composite scaffolds on the osteogenic differentiation of rabbit dental pulp stem cells. Journal of biomedical materials research Part A. 2015;103(5):1732-45.

[96] Annibali S, Bellavia D, Ottolenghi L, Cicconetti A, Cristalli MP, Quaranta R, et al. Micro-CT and PET analysis of bone regeneration induced by biodegradable scaffolds as carriers for dental pulp stem cells in a rat model of calvarial "critical size" defect: Preliminary data. Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials. 2014;102(4):815-25.

[97] Asutay F, Polat S, Gül M, Subaşı C, Kahraman SA, Karaöz E. The effects of dental pulp stem cells on bone regeneration in rat calvarial defect model: micro-computed tomography and histomorphometric analysis. Archives of oral biology. 2015;60(12):1729-35.

[98] Wongsupa N ,Nuntanaranont T, Kamolmattayakul S, Thuaksuban N. Assessment of bone regeneration of a tissue-engineered bone complex using human dental pulp stem cells/poly(ε-caprolactone)-biphasic calcium phosphate scaffold constructs in rabbit calvarial defects. Journal of materials science Materials in medicine. 2017;28(5):77.

[99] Kaigler D, Pagni G, Park CH, Braun TM, Holman LA, Yi E, et al. Stem cell therapy for craniofacial bone regeneration: a randomized, controlled feasibility trial. Cell Transplant. 2013;22. 767-77:(5)

[100] Lee Y-C, Chan Y-H, Hsieh S-C, Lew W-Z, Feng S-W. Comparing the Osteogenic Potentials and Bone Regeneration Capacities of Bone Marrow and Dental Pulp Mesenchymal Stem Cells in a Rabbit Calvarial Bone Defect Model. International journal of molecular sciences. 2019;20(20):5015.

[101] Naji A, Favier B, Deschaseaux F, Rouas-Freiss N, Eitoku M, Suganuma N. Mesenchymal stem/stromal cell function in modulating cell death. Stem cell research & therapy. 2019;10(1):56.

[102] Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2011;6:457-78.

[103] Naji A, Favier B, Deschaseaux F, Rouas-Freiss N, Eitoku M, Suganuma N. Mesenchymal stem/stromal cell function in modulating cell death. Stem cell research & therapy. 2019;10(1):1-12.

[104] Lee YC, Chan YH, Hsieh SC, Lew WZ, Feng SW. Comparing the Osteogenic Potentials and Bone Regeneration Capacities of Bone Marrow and Dental Pulp Mesenchymal Stem Cells in a Rabbit Calvarial Bone Defect Model. International journal of molecular sciences. 2019;20. (20)

[105] d'Aquino R, Papaccio G, Laino G, Graziano A. Dental pulp stem cells: a promising tool for bone regeneration. Stem cell reviews. 2008;4(1):21-6.

[106] Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders–how to make it work. Nature medicine. 2004;10(7):S42-S50.

[107] Yamamoto A, Matsubara K, Kano F, Sakai K. Analysis of the neuroregenerative activities of mesenchymal stem cells in functional recovery after rat spinal cord injury. Animal Models for Stem Cell Therapy: Springer; 2014. p. 321-8.

[108] Yamamoto A, Sakai K, Matsubara K, Kano F, Ueda M. Multifaceted neuro-regenerative activities of human dental pulp stem cells for functional recovery after spinal cord injury. Neuroscience Research. 2014;78:16-20.

[109] Nosrat IV, Smith CA, Mullally P, Olson L, Nosrat CA. Dental pulp cells provide neurotrophic support for dopaminergic neurons and differentiate into neurons in vitro; implications for tissue engineering and repair in the nervous system. European Journal of Neuroscience. 2004;19(9):2388-98.

[110] Takeyasu M, Nozaki T, Daito M. Differentiation of dental pulp stem cells into a neural lineage. Pediatric Dental Journal. 2006;16(2):154-62.

[111] Karaöz E ,Demircan PC, Sağlam Ö, Aksoy A, Kaymaz F, Duruksu G. Human dental pulp stem cells demonstrate better neural and epithelial stem cell properties than bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Histochemistry and cell biology. 2011;136(4):455-73.

[112] Chang C-C, Chang K-C, Tsai S-J, Chang H-H, Lin C-P. Neurogenic differentiation of dental pulp stem cells to neuron-like cells in dopaminergic and motor neuronal inductive media. Journal of the Formosan Medical Association. 2014;113(12):956-65.

[113] Kanafi M ,Majumdar D, Bhonde R, Gupta P, Datta I. Midbrain cues dictate differentiation of human dental pulp stem cells towards functional dopaminergic neurons. Journal of Cellular Physiology. 2014;229(10):1369-77.

[114] Gervois P, Struys T, Hilkens P, Bronckaers A ,Ratajczak J, Politis C, et al. Neurogenic maturation of human dental pulp stem cells following neurosphere generation induces morphological and electrophysiological characteristics of functional neurons. Stem cells and development. 2015;24(3):296-311.

[115] Zhang J, Lian M, Cao P, Bao G, Xu G, Sun Y, et al. Effects of nerve growth factor and basic fibroblast growth factor promote human dental pulp stem cells to neural differentiation. Neurochemical research. 2017;42(4):1015-25.

[116] Chun SY, Soker S, Jang Y-J, Kwon TG, Yoo ES. Differentiation of human dental pulp stem cells into dopaminergic neuron-like cells in vitro. Journal of Korean medical science. 2016;31(2):171-7.

[117] Lu Y, Yuan X, Ou Y, Cai Y, Wang S, Sun Q, et al. Autophagy and apoptosis during adult adipose-derived stromal cells differentiation into neuron-like cells in vitro. Neural Regen Res. 2012;7(16):1205.

[118] Gonmanee T, Thonabulsombat C, Vongsavan K, Sritanaudomchai H. Differentiation of stem cells from human deciduous and permanent teeth into spiral ganglion neuron-like cells. Archives of oral biology. 2018;88:34-41.

[119] Luo L, He Y, Wang X, Key B, Lee BH, Li H, et al. Potential roles of dental pulp stem cells in neural regeneration and repair. Stem cells international. 2018;2018.

[120] Jiang L, Jones S, Jia X. Stem cell transplantation for peripheral nerve regeneration: current options and opportunities. International journal of molecular sciences. 2017;18(1):94.

[121] Pisciotta A, Bertoni L, Vallarola A, Bertani G, Mecugni D, Carnevale G. Neural crest derived stem cells from dental pulp and tooth-associated stem cells for peripheral nerve regeneration. Neural Regen Res. 2020;15(3):373-81.

[122] Mu XD, Liu HH, Li YF, Xiang L, Hu M. [Research progress of dental pulp stem cells for peripheral nerve injury repair]. Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi = Chinese journal of stomatology. 2022;57(2):196-201.

[123] Chen Z-L, Yu W-M, Strickland S. Peripheral regeneration. Annu Rev Neurosci. 2007;30:209-33.

[124] Höke A ,Gordon T, Zochodne D, Sulaiman O. A decline in glial cell-line-derived neurotrophic factor expression is associated with impaired regeneration after long-term Schwann cell denervation. Experimental neurology. 2002;173(1):77-85.

[125] Dai L-G, Huang G-S ,Hsu S-h. Sciatic nerve regeneration by cocultured Schwann cells and stem cells on microporous nerve conduits. Cell transplantation. 2013;22(11):2029-39.

[126] Faroni A, Mobasseri SA, Kingham PJ, Reid AJ. Peripheral nerve regeneration: experimental strategies and future perspectives. Advanced drug delivery reviews. 2015;82:160-7.

[127] Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2000;8(4):243-52.

[128] Wang D, Lyu Y, Yang Y, Zhang S, Chen G, Pan J, et al. Schwann cell-derived EVs facilitate dental pulp regeneration through endogenous stem cell recruitment via SDF-1/CXCR4 axis. Acta biomaterialia. 2022;140:610-24.

[129] Tsuruta T, Sakai K, Watanabe J, Katagiri W, Hibi H. Dental pulp-derived stem cell conditioned medium to regenerate peripheral nerves in a novel animal model of dysphagia. PLoS One. 2018;13(12):e0208938.

[130] Yamamoto T, Osako Y, Ito M, Murakami M, Hayashi Y, Horibe H, et al. Trophic effects of dental pulp stem cells on Schwann cells in peripheral nerve regeneration. Cell Transplantation. 2016;25(1):183-93.

[131] G Mathot F, Shin AY, Van Wijnen AJ. Targeted stimulation of MSCs in peripheral nerve repair. Gene. 2019;710:17-23.

[132] Sultan N, Amin LE, Zaher AR, Scheven BA, Grawish ME. Dental pulp stem cells: Novel cell-based and cell-free therapy for peripheral nerve repair. World Journal of Stomatology. 2019;7(1):1-19.

[133] Sultan N, Amin LE, Zaher AR, Grawish ME, Scheven BA. Neurotrophic effects of dental pulp stem cells on trigeminal neuronal cells. Scientific Reports. 2020;10(1):1-13.

[134] Carnevale G, Pisciotta A, Riccio M, Bertoni L, De Biasi S, Gibellini L, et al. Human dental pulp stem cells expressing STRO-1, c-kit and CD34 markers in peripheral nerve regeneration. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2018;12(2):e774-e85.

[135] Martens W, Sanen K, Georgiou M, Struys T, Bronckaers A, Ameloot M, et al. Human dental pulp stem cells can differentiate into Schwann cells and promote and guide neurite outgrowth in an aligned tissue-engineered collagen construct in vitro. The FASEB Journal. 2014;28(4):1634-43.

[136] Gervois P, Wolfs E, Dillen Y, Hilkens P, Ratajczak J, Driesen R, et al. Paracrine maturation and migration of SH-SY5Y cells by dental pulp stem cells. Journal of Dental Research. 2017;96(6):654-62.

[137] Khazaeipour Z, Norouzi-Javidan A, Kaveh M, Khanzadeh Mehrabani F, Kazazi E, Emami-Razavi S-H. Psychosocial outcomes following spinal cord injury in Iran. The journal of spinal cord medicine. 2014;37. 338-45:(3)

[138] 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. International journal of molecular sciences. 2019;20.(5).

[139] Duncan T, Valenzuela M. Alzheimer’s disease, dementia, and stem cell therapy. Stem cell research & therapy. 2017;8(1):1-9.

[140] Wang F, Jia Y, Liu J, Zhai J, Cao N, Yue W, et al. Dental pulp stem cells promote regeneration of damaged neuron cells on the cellular model of Alzheimer's disease. Cell Biology International. 2017;41(6):639-50.

[141] Apel C, Forlenza O, De Paula V, Talib L, Denecke B, Eduardo C, et al. The neuroprotective effect of dental pulp cells in models of Alzheimer’s and Parkinson’s disease. Journal of neural transmission. 2009;116(1):71-8.

[142] Ahmed NE-MB, Murakami M, Hirose Y, Nakashima M. Therapeutic potential of dental pulp stem cell secretome for Alzheimer’s disease treatment: an in vitro study. Stem cells international. 20. 2016:16

[143] 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. International journal of molecular sciences. 2019;20. 1132:(5)

[144] Ahmed Nel M, Murakami M, Hirose Y, Nakashima M. Therapeutic Potential of Dental Pulp Stem Cell Secretome for Alzheimer's Disease Treatment: An In Vitro Study. Stem Cells Int. 2016;2016:8102478.

[145] Xiao Z, Lei T, Liu Y, Yang Y, Bi W, Du H. The potential therapy with dental tissue-derived mesenchymal stem cells in Parkinson’s disease. Stem cell research & therapy. 2021;12(1):1-11.

[146] Wang Y, Chen S, Yang D, Le W-d. Stem cell transplantation: a promising therapy for Parkinson’s disease. Journal of neuroimmune pharmacology. 2007;2(3):243-50.

[147] Majumdar D, Kanafi M, Bhonde R, Gupta P, Datta I. Differential neuronal plasticity of dental pulp stem cells from exfoliated deciduous and permanent teeth towards dopaminergic neurons. Journal of cellular physiology. 2016;231(9):2048-63.

148] Gnanasegaran N, Govindasamy V, Simon C, Gan QF, Vincent-Chong VK, Mani V, et al. Effect of dental pulp stem cells in MPTP-induced old-aged mice model. European journal of clinical investigation. 2017;47(6):403-1

[149] Zhang N, Lu X, Wu S, Li X, Duan J, Chen C, et al. Intrastriatal transplantation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth reduces motor defects in Parkinsonian rats. Cytotherapy. 2018;20(5):670-86.

[150] Földes A, Kádár K, Kerémi B, Gyires K, S Zádori Z, Varga GV. Mesenchymal stem cells of dental origin-their potential for antiinflammatory and regenerative actions in brain and gut damage. Current neuropharmacology. 2016;14(8):914-34.

[151] Nosrat IV, Widenfalk J, Olson L, Nosrat CA. Dental pulp cells produce neurotrophic factors, interact with trigeminal neurons in vitro, and rescue motoneurons after spinal cord injury. Developmental biology. 2001;238(1):120-32.

[152] Yang C, Li X, Sun L, Guo W, Tian W. Potential of human dental stem cells in repairing the complete transection of rat spinal cord. Journal of neural engineering. 2017;14(2):026005.

[153] Zhang J, Lu X, Feng G, Gu Z, Sun Y, Bao G, et al. Chitosan scaffolds induce human dental pulp stem cells to neural differentiation: potential roles for spinal cord injury therapy. Cell and tissue research. 2016;366(1):129-42.

[154] Man RC, Sulaiman N, Idrus RBH, Ariffin SHZ, Wahab RMA, Yazid MD. Insights into the Effects of the Dental Stem Cell Secretome on Nerve Regeneration: Towards Cell-Free Treatment. Stem cells international. 2019;2019.

[155] Kolar MK, Itte VN, Kingham PJ, Novikov LN, Wiberg M, Kelk P. The neurotrophic effects of different human dental mesenchymal stem cells. Scientific reports. 2017;7(1):1-12.

[156] Greening DW, Simpson RJ .Understanding extracellular vesicle diversity–current status. Expert review of proteomics. 2018;15(11):887-910.

[157] Ferro F, Spelat R, Baheney CS. Dental pulp stem cell (DPSC) isolation, characterization, and differentiation. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 2014;1210:91-115.

[158] Liang C, Liao L, Tian W. Stem Cell-based Dental Pulp Regeneration: Insights From Signaling Pathways. Stem Cell Rev Rep. 2021;17(4):1251-63.

[159] Liu C, Hu F, Jiao G, Guo Y, Zhou P, Zhang Y, et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes suppress M1 macrophage polarization through the ROS-MAPK-NFκB P65 signaling pathway after spinal cord injury. Journal of nanobiotechnology. 2022;20(1):65.

[160] Alksne M, Kalvaityte M, Simoliunas E, Gendviliene I, Barasa P, Rinkunaite I ,et al. Dental pulp stem cell-derived extracellular matrix: autologous tool boosting bone regeneration. Cytotherapy. 2022;24(6):597-607.

[161] Gao Y, Tian Z, Liu Q, Wang T, Ban LK, Lee HH, et al. Neuronal Cell Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells on Synthetic Polymeric Surfaces Coated With ECM Proteins. Front Cell Dev Biol. 2022;10:893241.

[162] Yamagishi H, Shigematsu K. Perspectives on Stem Cell-Based Regenerative Medicine with a Particular Emphasis on Mesenchymal Stem Cell Therapy. JMA journal. 2022;5(1):36-43.

[163] Gong P, Tian Q, He Y, He P, Wang J, Guo Y, et al. Dental pulp stem cell transplantation facilitates neuronal neuroprotection following cerebral ischemic stroke. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 2022;15:113234

[164] Calabrese EJ, Agathokleous E, Dhawan G, Kapoor R, Calabrese V. Human dental pulp stem cells and hormesis. Ageing research reviews. 2022;73:101540.

پیوست ۱: اختصارات مورد استفاده در مقاله

Abbreviations	Definitions	Abbreviations	Definitions
AD	Alzheimer's disease	AKT	Protein Kinase B
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor	BMMSC	MSC derived from bone marrow
BMP	Bone Morphogenetic Protein	CM	Conditioned Medium
CD	Cluster Differentiation	CNTF	Cytokine Ciliary Neurotrophic Factor
DA	Dopaminergic	DFPCs	Dental Follicle Progenitor/Stem cells
DSCs	Dental Stem Cells	DSPP	Dentin Sialophosphoprotein
ECM	Extracellular Matrix	EGF	Epidermal Growth Factor
FGF	Fibroblast Growth Factor	GDNF	Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor
GMP	Good Manufacturing Practice	GMSCs	Gingiva Stem Cells
hDPSCs	human Dental Pulp Stem Cells	HGF	Hepatocyte Growth Factor
IL	Interleukin	ISCT	International Society for Cellular Therapy
JNK	C-Jun N-terminal kinase	MAPK	mitogen-activated protein kinase
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1	MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
MMP	Matrix Metalloproteinase	MSCs	Mesenchymal Stem Cells
NF_B	Nuclear Factor_B	NGF	Nerve Growth Factor
OCN	Osteocalcin	6-OHDA	6-Hydroxydopamine
OPG	Osteoprogeterin	OPN	Osteopontin
PD	Parkinson's Disease	PDGF	Plateled-Derived Growth Factor
PDLSCs	Periodontal Ligament Stem cells	PGF	Placenta Growth Factor
PI3K	hosphatidylinositol 3-Kinase	PLGA	Poly (lactic-co-glycolic acid)
PNI	Peripheral Nerve Injury	RANTES	Chemokine (c-c motif) Ligand 5 (CCL5)
RHOA	Ras homolog gene family, member A	RUNX2	Runt-Related Transcription Factor 2
SCAPs	Stem Cells From Apical Papilla	SCI	Spinal Cord Injury
SHED	Stem Cells From Human Exfoliated Deciduous Teeth	Smad	Small Mothers Against Decapentaplegic
SSEA	stage-specific embryonic antigen	SUR1	Sulfonylurea Receptor 1
TGF- β	Transforming Growth Factor- β	TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WNT	Wingless Integrated		