

NANOMATERIALI E CELLULE STAMINALI PER LA RIGENERAZIONE DEI TESSUTI DENTALI

Giovanna Orsini

Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione

I tessuti duri della corona dentale possono essere ripristinati utilizzando diversi materiali che sono stati migliorati con l'introduzione della nanotecnologia. Tuttavia, sebbene lo sviluppo di nuovi biomateriali abbia migliorato la qualità del trattamento, esistono numerosi limiti nella funzionalità e nella longevità dei restauri dentali. Per superare questo problema, sono emerse nuove idee e strategie dal campo dell'ingegneria tissutale e della biologia delle cellule staminali. Infatti, la rigenerazione dei tessuti dentali si basa sulla sostituzione e sul ripristino funzionale del tessuto danneggiato dallo stesso tessuto biologico sano. In questa presentazione, dopo una breve introduzione sulla formazione dei tessuti dentali, verranno esaminati: innovazioni nanotecnologiche dei materiali restaurativi, principi di ingegneria tissutale, potenziale rigenerativo delle cellule staminali dentali.

L'odontogenesi inizia in punti precisi dell'epitelio orale che si ispessisce e si invagina gradualmente nel mesenchima sottostante. Tale invaginazione, che acquisisce progressivamente forme caratteristiche, come lo stadio a gemma, a cappuccio e a campana, dà origine all'organo dello smalto, composto da quattro diverse popolazioni di cellule epiteliali: il reticolo stellato, lo strato intermedio, l'epitelio adamantino interno e l'epitelio adamantino esterno. Nello stadio a campana, il potenziale odontogeno viene acquisito dalle cellule mesenchimali della papilla dentale, da cui origina la polpa dentale. Le cellule della polpa, esposte all'epitelio adamantino interno, si differenziano in odontoblasti, capaci di formare dentina che, a loro volta, diventano necessari per il differenziamento in ameloblasti da parte delle cellule dell'epitelio adamantino interno. Gli odontoblasti sono cellule colonnari polarizzate dotate di lunghi prolungamenti, deputate alla produzione di matrice extracellulare dentinale che andrà poi incontro a maturazione. La matrice extracellulare dentinale è composta principalmente da collagene e da una piccola percentuale di proteine non collageniche, che rappresentano i fattori chiave per la deposizione di ioni minerali di apatite e la conseguente mineralizzazione. In seguito alla deposizione iniziale della dentina, gli ameloblasti si polarizzano e iniziano a produrre la matrice dello smalto, lungo la giunzione smalto-dentinale, composta da specifiche proteine idrofobiche tissutali, quali le amelogenine e le non amelogenine. Una volta depositato in tutto il suo spessore, lo smalto va incontro al processo di mineralizzazione, dando luogo al tessuto calcificato più duro e resistente del nostro organismo. Successivamente allo stadio a campana, avviene lo sviluppo della radice dentale con la conseguente formazione dei tessuti dell'apparato di sostegno dentale, quali legamento parodontale, cemento e osso alveolare. Dopodiché, nell'uomo, una volta avvenuta l'eruzione dentale, gli ameloblasti scompaiono e lo smalto non è più in grado di essere riparato.

Terapie attuali

Gli elementi dentali presentano una limitata capacità riparativa e rigenerativa a seguito di lesioni che causano danni ai tessuti duri, alla polpa e al tessuto parodontale. Negli ultimi anni, sono stati fatti progressi significativi nell'ambito dell'odontoiatria restaurativa, al fine di sviluppare nuovi approcci terapeutici, volti a colmare i limiti delle tecniche tradizionali, in termini di funzionalità e durata. Per sostituire i tessuti duri parzialmente persi, le tecniche contemporanee utilizzano restauri diretti o indiretti, eseguiti con materiali estetici biocompatibili, dello stesso colore del dente, come i compositi a base di resina e i manufatti protesici in ceramica. Questi materiali restaurativi sono stati resi più performanti ed estetici, con caratteristiche molto simili a quelle dei tessuti che vanno a sostituire, grazie alla loro implementazione a opera della nanotecnologia. Ad esempio, attraverso la creazione di microaggregazioni di nanoparticelle prepolymerizzate, i nuovi materiali compositi hanno acquisito delle migliori proprietà chimico-meccaniche, aumentando la loro durata a lungo termine. Anche il loro legame ai tessuti dentali è critico poiché mentre l'adesione allo smalto è stabile nel tempo, l'adesione alla dentina è più debole e instabile, principalmente a causa di una maggiore percentuale di matrice organica nella dentina stessa. Pertanto, l'obiettivo delle procedure adesive è la diffusa infiltrazione e impregnazione delle fibrille di collagene dentinale demineralizzato con la resina monomerica, presente nel sistema adesivo. Per migliorare le proprietà adesive della matrice dentinale, sono stati introdotti nuovi monomeri resinosi e varie strategie di biomodificazione, promuovendo una notevole resistenza alla degradazione dell'interfaccia adesiva.

I denti mancanti sono tradizionalmente sostituiti con protesi rimovibili, ricostruzioni fisse e impianti dentali. Gli impianti in titanio sono considerati come la migliore opzione per il trattamento delle shh, sebbene il loro successo sia influenzato dalla quantità e dalla qualità dell'osso mascellare e mandibolare. Recentemente, gli impianti dentali hanno beneficiato degli sviluppi della ricerca sulla biologia delle cellule staminali e sull'ingegneria tissutale, al fine di massimizzare il loro tasso di sopravvivenza in caso di scarsa qualità ossea. Nuove tecnologie rigenerative che utilizzano *scaffold*, cellule staminali, rilascio di farmaci e fattori di crescita, così come tecniche di terapia genica, dovrebbero migliorare la risposta del tessuto ospite e l'osteointegrazione dell'impianto.

La somministrazione in situ di cellule staminali in combinazione con *scaffold* e molecole bioattive potrebbe accelerare e aumentare il processo di riparazione dei tessuti dentali e dei tessuti di supporto che risultano compromessi. Sebbene la maggior parte degli studi si concentri sulla rigenerazione parziale del tessuto dentale, sono stati realizzati alcuni tentativi per la rigenerazione di interi denti.

Le cellule staminali svolgono un ruolo fondamentale nell'omeostasi e nella riparazione dei tessuti. Il loro destino è regolato da fattori cellulari intrinseci e da segnali provenienti da un microambiente specializzato. Molti studi recenti hanno provato a isolare popolazioni di cellule staminali mesenchimali ed epiteliali da denti umani decidui e adulti.

Popolazioni di cellule staminali mesenchimali dentali (DMSC: *Dental Mesenchymal Stem Cells*) sono state isolate dalla polpa di denti permanenti (DPSC: *Dental Pulp Stem Cells*) e da decidui umani (SHED: *Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous*). Le DMSC sono state identificate anche nella parte apicale della papilla dentale (SCAP: *Stem Cells from Apical Papilla*), nel follicolo dentale (DFSC: *Stem Cells from Dental Follicle*) e nel legamento parodontale (PDLSC: *Periodontal Ligament Stem Cells*).

Mentre i denti umani sono una buona fonte di DMSC, le cellule staminali epiteliali dentali (DESC: *Dental Epithelial Stem Cells*) sono molto rare, e le attuali conoscenze sulle DESC vengono ottenute da studi su incisivi di roditori, perché denti in continua crescita che conservano

una nicchia di cellule staminali da cui potranno originare i precursori delle cellule produttrici di smalto dentale).

Nuove prospettive nella rigenerazione dei tessuti dentali.

L'endodonzia rigenerativa ha come scopo quello di riformare il complesso pulpo-dentale lesionato, stimolando la capacità rigenerativa del tessuto pulpare, attraverso l'utilizzo di nanomateriali associati a fattori di crescita e cellule staminali. Sono già stati effettuati diversi esperimenti al fine di ottenere una completa rigenerazione del complesso pulpo-dentale in modelli animali, utilizzando DMSC umane. Una delle prospettive più promettenti è quella di utilizzare polpe dentali umane decellularizzate come *scaffold* naturali per ospitare DMSC autologhe associate a diversi fattori di differenziazione, in grado di guidare la neovascolarizzazione e la reinnervazione all'interno del tessuto rigenerato.

Un altro obiettivo fondamentale dell'odontoiatria rigenerativa è la ricostruzione di un parodonto funzionale nell'area compromessa attorno alla radice dentale, costituito da nuovo cemento, osso alveolare e legamento parodontale. Numerose ricerche *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che vari fattori di crescita, così come i derivati della matrice extracellulare dello smalto aiutano e promuovono la rigenerazione del tessuto parodontale. I moderni materiali da innesto osseo, con migliori proprietà fisico-chimiche, possono essere utilizzati come vettori di queste molecole, migliorando ulteriormente le prestazioni cliniche.

Infine, l'approccio terapeutico del futuro potrebbe consistere nella rigenerazione dell'intero elemento dentale. I possibili germi dentali artificiali sono stati sperimentalmente bioingegnerizzati, partendo dalla riassociazione di cellule staminali epiteliali e mesenchimali, che sono state disgregate da germi dentali embrionali di topo. I germi dentali bioingegnerizzati possono essere successivamente trapiantati nell'osso alveolare fino alla completa eruzione nella cavità orale, sostituendo così i denti mancanti. I denti creati dalla bioingegneria possiedono smalto e dentina, sono innervati e quindi potrebbero essere considerati come denti completamente funzionali. Tuttavia, è abbastanza difficile controllare *in vitro* la dimensione e la forma dei denti durante lo sviluppo di questi germi dentali artificiali. In effetti, i denti formati usando questo protocollo sperimentale risultano a volte più piccoli rispetto ai denti naturali. Quindi, la grande sfida è rappresentata proprio dalla possibilità di generare denti funzionali ingegnerizzati con l'appropriata morfologia coronale.

Bibliografia

1. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey P G, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:13625-30.
2. Mitsiadis T A, Orsini G, Jimenez-Rojo L. Stem cell-based approaches in dentistry. *Eur Cell Mater* 2015;30:248-57.
3. Monterubbianesi R, Orsini G, Tosi G, Conti C, Librando V, Procaccini M, *et al*. Spectroscopic and mechanical properties of a new generation of bulk fill composites. *Front Physiol* 2016;7:652.
4. Orsini G, Pagella P, Mitsiadis T A. Modern trends in dental medicine: an update for internists. *Am J Med* 2018;131:1425-30.
5. Orsini G, Pagella P, Putignano A, Mitsiadis TA. Novel biological and technological platforms for dental clinical use. *Front Physiol* 2018;9:1102.