

Innovazioni nei moderni trattamenti dentali: dai materiali alla rigenerazione dentale

Progetto presentato da Giulia Orilisi

Background. Le patologie dentali, come le lesioni cariose e parodontali, le fratture e le aberrazioni genetiche, rappresentano un importante problema socio-economico, con notevoli ripercussioni sulla qualità della vita dei pazienti. Nella comune pratica clinica, vengono curate con procedure di tipo implantare e restaurativo, che presentano comunque notevoli limitazioni. Infatti, gli impianti dentali differiscono dai denti naturali sia in termini di funzionalità che di plasticità e longevità. Il dente interagisce attivamente con l'osso alveolare attraverso il legamento parodontale, tessuto altamente specializzato che modula e supporta lo stress meccanico causato dalla masticazione. Al contrario, il legamento parodontale non si forma attorno agli impianti dentali, rendendo vulnerabile il tessuto osseo quando vengono applicate forze eccessive. Per quanto riguarda le tecniche di restauro dentale utilizzate per ripristinare parti mancanti di smalto e dentina, vengono abitualmente impiegati materiali compositi a base di resine [1]. Questi materiali sono formati da tre componenti principali, chimicamente diversi fra loro: la matrice organica (un monomero sintetico o una resina), la matrice inorganica (il riempitivo) e un agente legante (solitamente silano), che unisce la componente inorganica alla matrice organica. Negli ultimi anni, le proprietà e le prestazioni dei compositi dentali sono state significativamente migliorate e ottimizzate dall'introduzione di *nanofillers* [2].

La nuova frontiera dell'ingegneria tissutale è rappresentata dalla combinazione di cellule staminali con sofisticati biomateriali nanostrutturati, usati come *scaffolds*, al fine di trovare nuove possibili strategie per riparare e/o rigenerare i tessuti dentali [3-5].

L'organo dentale è una preziosa fonte di cellule staminali. Le cellule staminali mesenchimali dentali umane (DMSCs) si possono trovare nella polpa dentale, nella papilla dentale, nel legamento parodontale, nel follicolo dentale e nei denti decidui esfoliati [6]. Le DMSCs sono in grado di differenziarsi in diverse tipologie cellulari, tra cui le cellule odontogene, osteogeniche, condrogeniche, adipogeniche, miogeniche e neurogeniche. In particolare, possono rigenerare tessuti dentali derivanti dal mesenchima come il complesso pulpo-dentinale, il cemento, l'osso alveolare e il legamento parodontale [7]. Al contrario, lo smalto, il tessuto più duro del corpo umano, che rappresenta la parte esterna della corona dentale, è molto difficile da rigenerare. Infatti, le cellule che lo producono, gli ameloblasti, così come i loro precursori, sono rari nei denti adulti, poiché scompaiono poco dopo l'eruzione dei denti stessi [8].

Uno dei fattori chiave nell'ingegneria tissutale è la comprensione dei meccanismi di interazione tra le cellule staminali e gli *scaffolds*. Poiché le cellule staminali trapiantate difficilmente sopravvivono nei tessuti lesionati, è necessaria la loro combinazione con substrati nanostrutturati che ricreino il reticolo fibroso della matrice extracellulare. Quindi, lo sviluppo di specifici *scaffolds* bioattivi, in grado di attivare e mobilitare le popolazioni di cellule staminali endogene, è fondamentale per migliorare la risposta in termini di riparazione e/o rigenerazione dei tessuti [8,9].

Obiettivi. Il progetto di ricerca si propone i seguenti obiettivi: (1) analizzare le proprietà chimico-fisiche di materiali compositi nanostrutturati e la loro biocompatibilità; (2) studiare diverse tipologie di *scaffolds* nanostrutturati da associare a DMSCs per valutarne le possibili applicazioni cliniche in odontoiatria restaurativa.

Materiali e metodi. (1) Le cinetiche di polimerizzazione di compositi e cementi dentali nanostrutturati saranno studiate presso il Dipartimento SIMAU (Univpm) tramite uno spettrometro

FT-NIR Spectrum One (Perkin Elmer). Gli spettri FT-NIR di tutti i campioni saranno acquisiti in trasmissione nell'intervallo 10000-4000 cm^{-1} . Su tutti gli spettri, verrà calcolata l'altezza delle bande relative alla vibrazione del doppio legame carbonio-carbonio e dell'anello benzenico e quindi tali valori verranno utilizzati per calcolare il grado di conversione in funzione del tempo. Sugli stessi materiali, verrà determinata la microdurezza Vickers mediante il Leitz Micro-Hardness tester (Wetzlar GMBH, Wetzlar, Germania).

(2) Le DMSCs verranno prelevate dalla polpa dentale, dal periostio e dal legamento parodontale di pazienti della Clinica Odontostomatologica (Polo Murri, Univpm), sottoposti ad estrazione di terzi molari, dopo aver firmato il consenso informato. Le DMSCs saranno messe in coltura con diversi biomateriali che fungeranno da *scaffolds* e saranno differenziate verso diverse tipologie di cellule di interesse odontoiatrico. In seguito, i complessi *scaffolds*/DMSCs verranno analizzati tramite tecniche di microscopia ottica ed elettronica, citometria a flusso e microspettroscopia FTIR, per valutare le modificazioni biochimiche indotte dagli *scaffolds*, la morfologia e le potenzialità di differenziamento delle DMSCs.

Risultati attesi. Ci si attende che il progetto di ricerca permetta di: (1) ottenere rilevanti informazioni sulle proprietà chimico-fisiche di materiali compositi nanostrutturati; (2) approfondire la comprensione dei processi che sono alla base delle interazioni fra DMSCs e diverse tipologie di *scaffolds*, al fine di testare il potenziale rigenerativo delle cellule staminali di origine dentale per future applicazioni cliniche.

Rilevanza dei risultati. I risultati ottenuti in questo progetto di ricerca potranno portare miglioramenti nella pratica odontoiatrica e potranno avere un elevato impatto scientifico nel campo dell'odontoiatria rigenerativa. L'utilizzo di cellule staminali in associazione a *scaffolds* potrebbe sostituire i tradizionali trattamenti di restauro dentale, realizzando non solo la riparazione dei tessuti lesionati, ma anche la rigenerazione delle cellule che sono in grado di produrli. I risultati saranno frutto di un'intensa collaborazione tra ricerca di base e ricerca clinica e potranno quindi rappresentare un potenziale beneficio per i pazienti stessi.

Bibliografia

- [1] Monterubbianesi R, Orsini G, Tosi G, Conti C, Librando V, Procaccini M, Putignano A. Spectroscopic and Mechanical Properties of a New Generation of Bulk Fill Composites. *Front Physiol.* **7**, 652 (2016).
- [2] Chen M. H. Update on dental nano composites. *J. Dental Res.* **89(6)**, 549-560 (2010).
- [3] Mitsiadis TA, Orsini G. Regenerative Dentistry Using Stem Cells and Nanotechnology, in *Nanoscience and Nanotechnology for Human Health*, Wiley, 2017.
- [4] Bluteau G, Luder HU, De Bari C, Mitsiadis TA. Stem cells for tooth engineering. *Eur Cell Mater.* **31**, 1-9 (2008).
- [5] Catón J, Bostanci N, Remboutsika E, De Bari C, Mitsiadis TA. Future dentistry: cell therapy meets tooth and periodontal repair and regeneration. *J. Cell. Mol. Med.* **15**, 1054-1065 (2011).
- [6] Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Gehron Robey P, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **97(25)** 13625–13630 (2000).
- [7] Trubiani O, Orsini G, Caputi S, Piattelli. A. Adult mesenchymal stem cells in dental research: a new approach for tissue engineering. *Int J Immunopathol Pharmacol* **19(3)**:451-60 (2006).
- [8] Mitsiadis TA, Harada H. Regenerated teeth: the future of tooth replacement. An update. *Regen. Med.* **10**, 5-8 (2015).
- [9] Mitsiadis TA, Orsini G, Jimenez-Rojo L. Stem cell-based approaches in dentistry. *Eur. Cell Mat.* **30**, 248–257 (2015).