

# USO DE CELULAS TRONCO MESENQUIMAIAS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES

## AUTORES

**Gabrielli Silva THIENIO**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

**Luana SAUVESUK**

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

## RESUMO

As células-tronco mesenquimais derivadas da polpa dentária (DPSCs) têm se mostrado uma alternativa promissora na medicina regenerativa e imunomodulatória, por apresentarem fácil obtenção, alto potencial de diferenciação e baixo risco imunogênico. Estudos demonstram que essas células podem modular a resposta imune, reduzir citocinas pró-inflamatórias e estimular a regeneração tecidual por meio da secreção de fatores bioativos e vesículas extracelulares. As DPSCs têm sido aplicadas com resultados positivos em modelos de doenças autoimunes como diabetes tipo 1, artrite reumatoide, esclerose múltipla, doença de Crohn e síndrome de Sjögren, promovendo redução de inflamações e melhora funcional. Ensaios clínicos iniciais apontam segurança e boa tolerabilidade, embora ainda sejam necessários protocolos padronizados e estudos multicêntricos para confirmar sua eficácia a longo prazo. O avanço das biotecnologias, como a engenharia tecidual e a edição genética, amplia as perspectivas para o uso clínico das DPSCs, consolidando-as como uma ferramenta inovadora no tratamento de doenças imunomedidas, unindo imunorregulação, reparo tecidual e segurança biológica.

## PALAVRAS - CHAVE

Células-tronco mesenquimais, Polpa Dentária e Doenças Autoimunes.

## 1. INTRODUÇÃO

A busca por terapias eficazes para doenças autoimunes tem impulsionado avanços significativos na área da medicina regenerativa, destacando-se, nesse contexto, as células-tronco mesenquimais (CTMs) derivadas da polpa dental. Essas células têm demonstrado propriedades imunomoduladoras promissoras, oferecendo uma abordagem inovadora para o tratamento de condições autoimunes (SUN et al., 2024).

As CTMs da polpa dental, conhecidas como Dental Pulp StemCells (DPSCs), apresentam capacidade de diferenciação multipotente e podem ser obtidas por meio de procedimentos minimamente invasivos, o que as torna uma fonte acessível e atrativa para o desenvolvimento de terapias celulares (ZHANG et al., 2021).

Diversos estudos indicam que as DPSCs são capazes de modular a resposta imune, suprimindo a atividade de linfócitos T e B e estimulando a secreção de citocinas anti-inflamatórias. Essas ações contribuem para a restauração da homeostase imunológica em doenças autoimunes (LIU et al., 2022). Além disso, foi observado que essas células favorecem a indução de linfócitos T reguladores (Tregs) e inibem a diferenciação de células Th17, desempenhando um papel essencial na supressão de respostas autoimunes exacerbadas (WANG et al., 2021).

A aplicação terapêutica das DPSCs tem sido amplamente investigada em modelos experimentais de doenças como esclerose múltipla, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, apresentando resultados promissores, com redução de processos inflamatórios e melhora clínica dos sintomas (CHEN et al., 2023).

Além das próprias células, as vesículas extracelulares secretadas pelas DPSCs também têm despertado interesse por suas propriedades imunomoduladoras, configurando uma alternativa potencialmente mais segura e eficaz em comparação às terapias celulares convencionais (ZHOU et al., 2019). A biocompatibilidade e a baixa imunogenicidade das DPSCs permitem sua aplicação em terapias alogênicas, ampliando as possibilidades de tratamento para pacientes com doenças autoimunes refratárias às abordagens tradicionais (LI et al., 2024).

Adicionalmente, pesquisas recentes têm demonstrado a capacidade dessas células em migrar para locais de inflamação e lesão, promovendo regeneração tecidual e modulando a resposta imune local — aspectos fundamentais para o controle e o tratamento das doenças autoimunes (YANG et al., 2020).

A integração das DPSCs em biomateriais e scaffolds também tem sido explorada com o objetivo de potencializar sua eficácia terapêutica, permitindo a liberação controlada de fatores imunomoduladores e estimulando a regeneração de tecidos danificados (ZHANG et al., 2021).

Em síntese, as células-tronco mesenquimais derivadas da polpa dental representam uma alternativa promissora e inovadora no tratamento de doenças autoimunes, combinando propriedades imunomoduladoras e regenerativas que podem revolucionar as terapias atualmente disponíveis (LIU et al., 2022).

Dessa forma, esta pesquisa teve como objetivo analisar o potencial terapêutico das células-tronco mesenquimais derivadas da polpa dental (DPSCs) no tratamento de doenças autoimunes, com foco em suas propriedades imunomoduladoras e regenerativas. Busca-se compreender como essas células podem atuar na modulação da resposta imune, promovendo a restauração da homeostase e a regeneração tecidual, de modo a avaliar sua aplicabilidade clínica como alternativa inovadora às terapias convencionais.

## 2. METODOLOGIA

A metodologia desta revisão de literatura narrativa foi baseada na análise de artigos científicos publicados nos últimos anos. As fontes de pesquisa incluíram bases de dados como PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando descritores como “células-tronco mesenquimais”, “polpa dentária” e “doenças autoimunes”. Foram

selecionados estudos que abordassem o uso de terapias celulares com células-tronco mesenquimais, priorizando publicações recentes e de relevância para a compreensão do potencial terapêutico das DPSCs em doenças autoimunes.

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

As células-tronco mesenquimais (CTMs) derivadas da polpa dentária, conhecidas como Dental Pulp Stem Cells (DPSCs), têm despertado grande interesse na medicina regenerativa devido à sua acessibilidade e capacidade de diferenciação. Estudos demonstram que essas células podem ser uma alternativa promissora às CTMs da medula óssea, especialmente em aplicações voltadas à regulação imune e controle de inflamações crônicas (LEDESMA-MARTÍNEZ et al., 2015).

A capacidade imunomodulatória das DPSCs é amplamente reconhecida, pois elas são capazes de suprimir a ativação de linfócitos e modular respostas inflamatórias. Essa ação ocorre, em parte, pela liberação de fatores como o TGF-β, que atuam na inibição da proliferação de células mononucleares do sangue periférico, contribuindo para um ambiente imune mais equilibrado (TOMIC et al., 2011).

Além dos fatores de crescimento, as DPSCs modulam a resposta imune por meio da secreção de citocinas anti-inflamatórias e do estímulo à formação de células T reguladoras. Essas propriedades, associadas ao seu alto potencial angiogênico e neurogênico, tornam-nas especialmente promissoras no tratamento de doenças autoimunes e degenerativas (YAMADA et al., 2019).

As vesículas extracelulares (EVs) derivadas das DPSCs representam um componente crucial de sua ação imunomoduladora. Evidências recentes apontam que essas EVs podem regular a atividade de macrófagos por meio da via NF-κB, promovendo efeito anti-inflamatório significativo tanto em estudos *in vitro* quanto *in vivo* (LI et al., 2024).

As DPSCs fazem parte de um grupo mais amplo de células-tronco mesenquimais de origem dentária (Dental Stem Cells – DSCs), que inclui também células provenientes do ligamento periodontal, papila apical e dentes decíduos. Essa diversidade de fontes influencia diretamente o potencial terapêutico e a resposta imunomoduladora de cada tipo celular (ANDRUKHOV et al., 2019).

Os mecanismos moleculares da modulação imune exercida pelas DPSCs envolvem tanto interações paracrinias, mediadas por citocinas e EVs, quanto contato direto entre células. Essas interações permitem que as DPSCs migrem para áreas lesionadas, participem do processo de regeneração e atenuem respostas imunes exacerbadas (MIN et al., 2023).

Em doenças autoimunes e inflamatórias crônicas, as CTMs apresentam potencial terapêutico por reprogramarem a resposta imune, reduzindo citocinas pró-inflamatórias como TNF-α e IL-17, enquanto aumentam mediadores anti-inflamatórios como IL-10 e PGE2. Dessa forma, tornam-se uma alternativa às terapias imunossupressoras tradicionais (CHEN et al., 2024).

Do ponto de vista clínico, as DPSCs possuem vantagens relevantes: fácil obtenção, baixo risco de rejeição imunológica, alta taxa proliferativa e possibilidade de expansão em laboratório. No entanto, ainda há desafios relacionados à padronização dos protocolos de cultivo e à segurança em aplicações clínicas humanas (YAMADA et al., 2019).

A condição inflamatória do tecido de origem pode impactar a qualidade imunomoduladora das DPSCs. Estudos apontam que células extraídas de polpas inflamadas podem apresentar menor capacidade de regulação imune, o que reforça a importância da seleção criteriosa da fonte celular (ANDRUKHOV et al., 2019).

Embora as pesquisas pré-clínicas mostrem resultados promissores, ainda há necessidade de estudos clínicos robustos e randomizados que confirmem a eficácia das DPSCs em doenças imunológicas. Ensaios controlados são essenciais para determinar sua real aplicabilidade e segurança terapêutica em humanos (SWAIN et al., 2024).

As células-tronco mesenquimais da polpa dentária possuem um microambiente de origem peculiar, rico em fatores de crescimento e proteínas da matriz extracelular, o que contribui para sua plasticidade celular e potencial regenerativo. Esse nicho estimula as DPSCs a manterem uma capacidade diferenciada de proliferação e imunorregulação em comparação a outras fontes de células mesenquimais (HARA et al., 2020).

Em nível molecular, as DPSCs expressam marcadores característicos como CD73, CD90 e CD105, além de apresentarem baixa expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC-II). Essa característica reduz o risco de rejeição imunológica, tornando-as candidatas ideais para terapias alogênicas (ISHKITIEV et al., 2012).

Pesquisas também destacam que as DPSCs são capazes de modular a diferenciação de células T em subtipos reguladores, reduzindo a resposta inflamatória e restaurando o equilíbrio imunológico. Esse efeito foi observado em modelos experimentais de doenças autoimunes, como a esclerose múltipla (ZHAO et al., 2021).

Estudos recentes têm demonstrado que as DPSCs podem secretar fatores imunomoduladores, como a prostaglandina E2 (PGE2), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-10 (IL-10), que desempenham papel essencial na regulação da inflamação sistêmica e local (XU et al., 2023).

Outra linha de pesquisa investiga o papel das DPSCs no controle da inflamação intestinal. Experimentos em modelos de colite ulcerativa mostraram que o transplante dessas células reduziu significativamente a infiltração de neutrófilos e a produção de citocinas pró-inflamatórias no cólon (KAWASHIMA et al., 2020).

A aplicação terapêutica das DPSCs também foi estudada em doenças autoimunes articulares, como a artrite reumatoide. Nesses casos, observou-se redução na destruição tecidual e na produção de mediadores inflamatórios após o uso das células, o que indica um efeito benéfico sobre o equilíbrio do sistema imune (GONZÁLEZ et al., 2020).

A interação das DPSCs com o microambiente inflamatório parece induzir mudanças em seu perfil secretório. Em contato com citocinas inflamatórias, essas células aumentam a produção de fatores anti-inflamatórios, o que demonstra uma resposta adaptativa ao estado fisiopatológico (HUANG et al., 2021).

Além do papel imunomodulador, as DPSCs apresentam potencial de diferenciação em diversos tipos celulares, incluindo osteoblastos, condrocitos, adipócitos e até células neuronais, o que as torna versáteis para terapias regenerativas em doenças com componente imunológico e degenerativo (AL-MUHTASEB et al., 2023).

No contexto da esclerose múltipla, estudos com modelos animais mostraram que as DPSCs reduzem a desmielinização e promovem a regeneração tecidual, além de regular a resposta autoimune mediada por linfócitos T (JOO et al., 2021). Resultados semelhantes foram observados em pesquisas sobre lúpus eritematoso sistêmico, nas quais o uso de DPSCs levou à diminuição de anticorpos antinucleares e citocinas inflamatórias, com melhora dos parâmetros clínicos da doença (YANG et al., 2022).

Em estudos sobre o diabetes mellitus tipo 1, as células-tronco mesenquimais derivadas da polpa dentária (DPSCs) demonstraram um notável potencial imunorregulador e regenerativo. Em modelos experimentais da doença, o transplante de DPSCs reduziu a infiltração de linfócitos T nas ilhotas pancreáticas e promoveu regeneração parcial das células beta produtoras de insulina. Esse efeito é atribuído à capacidade das DPSCs de secretar fatores imunomoduladores, como IL-10 e TGF- $\beta$ , que atenuam a resposta autoimune e restauram a homeostase tecidual. Além disso, estudos apontam que as DPSCs podem induzir a diferenciação de células

progenitoras pancreáticas, sugerindo um papel duplo, imunorregulador e regenerativo, no tratamento do diabetes tipo 1 (KATO et al., 2020).

Na doença de Crohn, as DPSCs também vêm sendo investigadas como uma terapia celular promissora devido à sua capacidade de modular respostas inflamatórias exacerbadas no intestino. Em modelos murinos, observou-se que as células reduzem significativamente a produção de TNF- $\alpha$  e IL-6, enquanto aumentam a expressão de IL-10, promovendo a regeneração da mucosa intestinal. Essa ação ocorre tanto por meio da liberação de exossomos quanto pela migração das células ao tecido lesionado, onde atuam de forma paracrina para reparar o epitélio intestinal e restaurar a barreira imunológica (MAEDA et al., 2021).

No contexto da síndrome de Sjögren, caracterizada pela destruição autoimune das glândulas salivares, o uso de DPSCs tem se mostrado eficaz em estudos pré-clínicos. Os resultados apontam melhora significativa na produção de saliva e redução da inflamação glandular após o tratamento com essas células. As DPSCs parecem suprimir a ativação de linfócitos T e B autoreativos e promover a liberação de citocinas anti-inflamatórias, contribuindo para a regeneração funcional das glândulas salivares. Esses achados reforçam a hipótese de que a imunomodulação proporcionada pelas DPSCs pode ser uma estratégia viável para restaurar tecidos afetados em doenças autoimunes glandulares (ONO et al., 2019).

Outra área em expansão é o uso de DPSCs no tratamento da esclerose múltipla, doença desmielinizante crônica do sistema nervoso central resultante da destruição autoimune da bainha de mielina. As DPSCs têm mostrado capacidade de reduzir a desmielinização e de modular a resposta inflamatória por meio da secreção de fatores neurotróficos e imunossupressores, como BDNF e IL-10. Em modelos experimentais de esclerose múltipla, o tratamento com DPSCs resultou em menor infiltração de células T e macrófagos nas lesões, além de melhora na função motora dos animais, evidenciando seu potencial terapêutico neuroimunomodulador (YANG et al., 2020).

Na artrite reumatoide, uma das doenças autoimunes mais estudadas no contexto das terapias celulares, o uso das DPSCs tem se destacado pelo efeito de supressão das respostas inflamatórias sinoviais. Em pesquisas recentes, observou-se que o tratamento com DPSCs reduziu a produção de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  no líquido sinovial e inibiu a diferenciação de osteoclastos, diminuindo a destruição articular. Além disso, as DPSCs induziram o aumento de células T reguladoras, promovendo equilíbrio imunológico e prevenindo recidivas inflamatórias (LIU et al., 2022).

A aplicação das DPSCs em doenças cardiovasculares de origem inflamatória também vem sendo amplamente explorada. Elas demonstraram capacidade de reduzir inflamação sistêmica e fibrose miocárdica em modelos de miocardite autoimune. O mecanismo proposto envolve a secreção de exossomos ricos em microRNAs que regulam vias pró-inflamatórias, como NF- $\kappa$ B e STAT3. Esse efeito anti-inflamatório é acompanhado de uma melhora significativa na função cardíaca, sugerindo que o papel imunomodulador das DPSCs transcende os tecidos orais e alcança sistemas vitais como o cardiovascular (TAKAHASHI et al., 2023).

Outro campo emergente é o uso das DPSCs em doenças hepáticas autoimunes, como a hepatite autoimune. Pesquisas indicam que essas células são capazes de reduzir a necrose hepatocelular e modular a atividade de células T efetoras e células NK, atenuando a destruição do parênquima hepático. Além disso, as DPSCs promovem regeneração hepática por meio da liberação de fatores de crescimento, como o HGF (hepatocyte growth factor) e o VEGF (vascular endothelial growth factor), essenciais para a reparação do tecido danificado (ZHANG et al., 2021).

A doença inflamatória pulmonar crônica também tem sido alvo de estudos envolvendo DPSCs, sobretudo na modulação da fibrose pulmonar e no controle da resposta imune exacerbada. Pesquisas recentes demonstram que as DPSCs reduzem a produção de IL-17 e TNF- $\alpha$  nos pulmões, além de favorecer a diferenciação de

macrófagos M2, que possuem papel anti-inflamatório e regenerativo. Esses resultados indicam que o transplante de DPSCs pode ser uma abordagem promissora para doenças como a fibrose pulmonar idiopática e a asma grave (MURAKAMI et al., 2022).

Além das doenças autoimunes clássicas, as DPSCs vêm sendo estudadas como ferramenta terapêutica em condições inflamatórias sistêmicas, como a sepse. Em modelos animais, o uso dessas células reduziu a tempestade de citocinas e aumentou a taxa de sobrevivência dos indivíduos tratados. Essa modulação ocorre principalmente pela regulação da via Toll-like 4 (TLR4), responsável por respostas inflamatórias exacerbadas, demonstrando a versatilidade das DPSCs no manejo de inflamações agudas e crônicas (YAMAMOTO et al., 2021).

Por fim, há crescente interesse na aplicação das DPSCs em terapias combinadas, associando-as a biomateriais e scaffolds bioativos. Essa estratégia visa potencializar a retenção e a funcionalidade das células no local da lesão, além de prolongar a liberação de fatores imunomoduladores. Os resultados iniciais apontam que a combinação de DPSCs com hidrogéis de colágeno ou ácido hialurônico aumenta significativamente a eficácia terapêutica, especialmente em doenças com grande destruição tecidual e resposta imune exacerbada (FERNANDES et al., 2023).

Embora as células-tronco mesenquimais derivadas da polpa dentária apresentem grande potencial terapêutico, diversos desafios clínicos ainda limitam sua aplicação ampla em doenças imunológicas. Um dos principais obstáculos é a heterogeneidade celular, pois o perfil imunomodulador das DPSCs pode variar conforme a idade do doador, o tipo de dente utilizado e as condições de cultivo. Essa variabilidade pode influenciar a eficácia terapêutica e dificultar a padronização dos protocolos clínicos, exigindo rigorosos critérios de seleção e caracterização das células antes do uso clínico (KAWASHIMA et al., 2020).

Outro desafio relevante está relacionado à escala de produção e controle de qualidade das DPSCs em ambiente laboratorial. A expansão celular *in vitro*, necessária para obter número suficiente de células para transplante, pode causar alterações genéticas e epigenéticas indesejáveis, comprometendo a estabilidade e segurança do material biológico. Dessa forma, a implementação de boas práticas de fabricação e o desenvolvimento de biorreatores automatizados tornam-se essenciais para garantir a reprodutibilidade e biossegurança das terapias celulares (SATO et al., 2021).

A via de administração também influencia diretamente a eficácia do tratamento com DPSCs. A escolha entre aplicação sistêmica, local ou intratecidual depende da natureza da doença e do alvo terapêutico. Estudos mostram que, em aplicações intravenosas, parte significativa das células é retida nos pulmões, o que reduz sua biodisponibilidade. Por outro lado, aplicações locais podem oferecer melhor direcionamento, mas apresentam limitações quanto ao alcance sistêmico, exigindo estratégias que combinem ambas as abordagens (MARTINS et al., 2022).

O tempo de sobrevida e integração das DPSCs após o transplante representa outro fator crítico. Em muitos casos, as células não permanecem viáveis por longos períodos nos tecidos receptores. No entanto, acredita-se que os efeitos terapêuticos das DPSCs estejam mais associados à sua ação parácrina do que à integração direta. A secreção de exossomos e citocinas parece ser o principal mecanismo de regulação imune e regeneração tecidual, tornando o uso de produtos derivados das DPSCs uma alternativa mais viável e segura (ZHU et al., 2023).

A imunogenicidade residual também deve ser considerada, mesmo que as DPSCs apresentem baixa expressão de moléculas MHC-II. Em transplantes alogênicos, ainda há risco de reações imunológicas, especialmente após múltiplas aplicações. Nesse sentido, o desenvolvimento de bancos de células compatíveis e o

uso de edição genética para reduzir a expressão de抗ígenos são caminhos promissores para evitar rejeição e ampliar o acesso terapêutico (PARK et al., 2021).

No campo ético e regulatório, há barreiras significativas para a tradução clínica das terapias baseadas em DPSCs. Apesar de se tratarem de células adultas e não embrionárias, as exigências legais para uso humano são rigorosas. Órgãos reguladores, como a ANVISA e a FDA, demandam estudos clínicos extensos que comprovem segurança, estabilidade e eficácia a longo prazo. O elevado custo desses processos, somado à necessidade de infraestrutura laboratorial complexa, retarda a implementação em larga escala (CARVALHO et al., 2020).

Outra limitação importante diz respeito à padronização dos protocolos experimentais utilizados nas pesquisas. A falta de uniformidade nas metodologias de isolamento, cultivo e diferenciação das DPSCs dificulta a comparação entre estudos e a consolidação de evidências científicas sólidas. Iniciativas internacionais têm buscado criar guias técnicos que unifiquem parâmetros de controle de qualidade e caracterização celular, promovendo maior confiabilidade nos resultados (LIN et al., 2022).

A biotecnologia dos exossomos tem emergido como alternativa inovadora ao uso direto das células. Os exossomos derivados de DPSCs contêm proteínas, microRNAs e lipídios que reproduzem os efeitos imunomoduladores das células originais, porém com menor risco de rejeição e maior estabilidade de armazenamento. Essa abordagem acelera o desenvolvimento de terapias “off-the-shelf”, prontas para uso clínico, abrindo novas possibilidades na imunoterapia celular (CHEN et al., 2023).

Além dos avanços laboratoriais, há grande interesse em associar as DPSCs a materiais bioativos e nanotecnologia. O uso de scaffolds biocompatíveis e nanopartículas permite direcionar a liberação de fatores bioativos, potencializando o efeito terapêutico em tecidos específicos. Estudos recentes mostram que a combinação de DPSCs com nanopartículas de óxido de zinco e quitosana resulta em maior modulação de citocinas inflamatórias e estimula a regeneração tecidual em modelos experimentais de autoimunidade (SILVA et al., 2024).

Por fim, as perspectivas futuras apontam para uma integração crescente entre a engenharia tecidual, a imunologia e a genética aplicada. O uso de ferramentas como CRISPR-Cas9 poderá otimizar o perfil imunomodulador das DPSCs, tornando-as mais específicas e resistentes a ambientes inflamatórios. A medicina personalizada, aliada à terapia celular, deverá permitir o desenvolvimento de protocolos sob medida para diferentes doenças autoimunes, representando uma revolução no tratamento imunológico regenerativo (YOSHIDA et al., 2023).

Os estudos clínicos envolvendo o uso de células-tronco mesenquimais derivadas da polpa dentária em doenças imunológicas ainda se encontram em fase inicial, mas apresentam resultados encorajadores. Ensaios preliminares em humanos demonstraram que a infusão de DPSCs é segura e bem tolerada, sem eventos adversos graves. Em pacientes com doenças autoimunes, observou-se melhora clínica e redução de marcadores inflamatórios sistêmicos, o que reforça o potencial translacional dessas células no contexto da imunoterapia regenerativa (PEREIRA et al., 2022).

Em estudos clínicos voltados à esclerose múltipla, o uso das DPSCs mostrou redução significativa na progressão das lesões desmielinizantes e melhora funcional dos pacientes. Acredita-se que esse efeito esteja relacionado à capacidade dessas células de inibir a ativação de células T autoreativas e de secretar fatores neuroprotetores. Embora o número de participantes ainda seja reduzido, os resultados sugerem que o transplante de DPSCs pode se tornar uma alternativa menos invasiva e mais segura em comparação a outras terapias imunossupressoras (LEE et al., 2023).

Em pesquisas relacionadas à síndrome de Sjögren, pacientes tratados com DPSCs apresentaram aumento na produção salivar e redução dos sintomas de secura oral. Além disso, houve diminuição da infiltração linfocitária nas glândulas salivares, indicando um controle efetivo da resposta autoimune local. Esses achados fortalecem a hipótese de que o uso de DPSCs pode restaurar não apenas a função glandular, mas também a homeostase imunológica das mucosas (CHANG et al., 2021).

Na artrite reumatoide, ensaios clínicos iniciais indicaram que o transplante de DPSCs reduziu significativamente a dor articular, o edema e os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ . O tratamento foi associado a aumento da proporção de linfócitos T reguladores, confirmando o papel das DPSCs como mediadoras de equilíbrio imunológico. Esses resultados abrem novas perspectivas para terapias celulares autólogas ou alogênicas em pacientes refratários aos medicamentos convencionais (OKAZAKI et al., 2022).

Outro campo em expansão é o estudo das DPSCs no tratamento de doenças metabólicas com componente imunológico, como o diabetes tipo 1. Ensaios clínicos iniciais demonstraram que a infusão de DPSCs promoveu estabilização dos níveis glicêmicos e aumento da produção endógena de insulina em alguns pacientes. Esse efeito é atribuído tanto à modulação da resposta autoimune quanto à possível diferenciação parcial das DPSCs em células produtoras de insulina (HAN et al., 2021).

Apesar dos resultados promissores, é fundamental ressaltar que a maioria dos estudos clínicos com DPSCs ainda é de pequeno porte e carece de acompanhamento a longo prazo. A ausência de protocolos padronizados, o número reduzido de pacientes e a variabilidade nos métodos de aplicação limitam a força das evidências disponíveis. Portanto, são necessários ensaios multicêntricos controlados e randomizados para confirmar a eficácia e segurança dessas terapias (LIANG et al., 2022).

Do ponto de vista bioético, o uso das DPSCs apresenta vantagens importantes em comparação a outras fontes de células-tronco, especialmente por evitar o uso de tecidos embrionários. A coleta dessas células é minimamente invasiva e pode ser realizada a partir de dentes extraídos por motivos ortodônticos ou terapêuticos. Essa característica elimina controvérsias éticas e amplia o potencial de aplicação das DPSCs em terapias regenerativas humanas (SOUZA et al., 2020).

Entretanto, questões éticas relacionadas à propriedade e ao armazenamento das células ainda precisam ser regulamentadas. Bancos de DPSCs têm sido criados em diversos países, mas ainda não há consenso internacional sobre critérios de consentimento, tempo de criopreservação e uso futuro das amostras. A implementação de políticas públicas e diretrizes éticas claras é essencial para garantir o uso responsável dessas células em larga escala (GARCIA et al., 2021).

A sustentabilidade financeira também representa um ponto crítico nas terapias baseadas em DPSCs. Os altos custos de coleta, processamento e armazenamento das células ainda limitam o acesso da população a esse tipo de tratamento. A longo prazo, o avanço tecnológico e a automatização dos processos laboratoriais poderão reduzir custos e democratizar o acesso às terapias celulares regenerativas (MORAIS et al., 2023).

Por fim, as perspectivas futuras para o uso de DPSCs em doenças imunológicas apontam para uma integração cada vez maior entre pesquisa básica, biotecnologia e prática clínica. A criação de protocolos personalizados, o uso combinado com biomateriais e a aplicação de engenharia genética são caminhos promissores para potencializar os efeitos terapêuticos dessas células. Assim, o uso das DPSCs desponta como uma fronteira inovadora da medicina regenerativa, capaz de transformar a abordagem de doenças autoimunes, inflamatórias e degenerativas, unindo segurança biológica e eficácia clínica (FERNANDES et al., 2024).

#### 4. CONCLUSÃO

As células-tronco mesenquimais derivadas da polpa dentária (DPSCs) destacam-se como uma promissora ferramenta terapêutica na medicina regenerativa e imunomodulatória, devido à sua fácil obtenção, alta capacidade proliferativa e baixo risco de rejeição imunológica. Diversos estudos demonstram que essas células são capazes de regular respostas inflamatórias, reduzir citocinas pró-inflamatórias e promover regeneração tecidual por meio da secreção de fatores bioativos e vesículas extracelulares, apresentando resultados positivos em doenças autoimunes como diabetes tipo 1, artrite reumatoide, esclerose múltipla, síndrome de Sjögren e doença de Crohn. Embora os ensaios clínicos iniciais indiquem segurança e eficácia potencial, ainda são necessários protocolos padronizados, regulamentação ética e estudos de longo prazo. Com o avanço de tecnologias como nanotecnologia e edição genética, as DPSCs tendem a consolidar-se como uma alternativa viável e inovadora para o tratamento de doenças imunomediadas, unindo regeneração tecidual e modulação imunológica de forma integrada e segura.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-MUHTASEB, M. et al. Differentiation potential of dental pulp stem cells and their role in regenerative medicine. **Stem Cell Research & Therapy**, 2023.
- ANDRUKHOV, O. et al. Immune modulatory properties of dental tissue-derived mesenchymal stem cells. **Journal of Cellular Physiology**, 2019.
- CARVALHO, R. A. et al. Regulatory challenges for mesenchymal stem cell-based therapies. **Brazilian Journal of Health Research**, 2020.
- CHANG, C. C. et al. Clinical efficacy of dental pulp stem cells in Sjögren's syndrome: a pilot study. **Stem Cells Translational Medicine**, 2021.
- CHEN, M. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a new era for immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, 2023.
- CHEN, Y. et al. Immunomodulatory mechanisms and therapeutic potential of MSCs. **Frontiers in Immunology**, 2024.
- FERNANDES, P. L. et al. Combined use of dental pulp stem cells and bioactive hydrogels for autoimmune therapy. **Journal of Biomedical Materials Research**, 2023.
- FERNANDES, V. C. et al. Translational perspectives of dental pulp stem cells in immunotherapy. **Brazilian Dental Journal**, 2024.
- GARCIA, P. M. et al. Ethical considerations in stem cell biobanking. **Revista Bioética**, 2021.
- GONZÁLEZ, A. et al. Dental pulp stem cells reduce inflammation in rheumatoid arthritis models. **Clinical Immunology**, 2020.

HAN, J. et al. Human dental pulp stem cell transplantation for type 1 diabetes therapy. **Stem Cell Research**, 2021.

HARA, S. et al. Microenvironmental control of dental pulp stem cell immunoregulation. **International Journal of Molecular Sciences**, 2020.

HUANG, C. et al. Cytokine-mediated immunomodulation by dental pulp stem cells. **Cytotherapy**, 2021.

ISHKITIEV, N. et al. Immunogenic profile of dental pulp stem cells and implications for transplantation. **Cell Transplantation**, 2012.

JOO, S. Y. et al. Neuroprotective role of dental pulp stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. **Neuroscience Letters**, 2021.

KATO, T. et al. Therapeutic effects of human dental pulp stem cells in type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 2020.

KAWASHIMA, N. et al. Clinical applications of dental pulp stem cells in immunotherapy. **Journal of Oral Science**, 2020.

LEE, M. S. et al. Mesenchymal stem cells from dental pulp for multiple sclerosis treatment: clinical trial results. **Stem Cell Reports**, 2023.

LEDESMA-MARTÍNEZ, E. et al. Dental pulp stem cells: state of the art and therapeutic potential. **Stem Cells International**, 2015.

LI, C. et al. Extracellular vesicles from dental pulp stem cells modulate macrophage polarization. **Frontiers in Immunology**, 2024.

LIANG, H. et al. Clinical safety and efficacy of mesenchymal stem cells in immune diseases. **Cell Stem Cell**, 2022.

LIN, C. et al. Standardization of stem cell protocols for clinical use. **Regenerative Medicine**, 2022.

LIU, W. et al. Dental pulp stem cells attenuate rheumatoid arthritis via immune regulation. **Journal of Cellular Immunotherapy**, 2022.

MAEDA, H. et al. Dental pulp stem cells in inflammatory bowel disease models. **Experimental Cell Research**, 2021.

MARTINS, G. A. et al. Routes of administration and biodistribution of mesenchymal stem cells. **Stem Cell Reviews and Reports**, 2022.

MIN, K. et al. Paracrine and direct mechanisms of immunomodulation by dental pulp stem cells. **Stem Cell Research & Therapy**, 2023.

MORAIS, F. P. et al. Economic feasibility of stem cell therapies in developing countries. **Health Economics & Policy Journal**, 2023.

MURAKAMI, K. et al. Dental pulp stem cell therapy for chronic pulmonary inflammation. **Respiratory Research**, 2022.

OKAZAKI, K. et al. Immunoregulatory effect of dental pulp stem cells in rheumatoid arthritis. **International Immunopharmacology**, 2022.

ONO, M. et al. Dental pulp stem cells restore salivary gland function in Sjögren's syndrome. **Scientific Reports**, 2019.

PARK, H. S. et al. Genetic editing to reduce immunogenicity in stem cell therapies. **Cell Reports Medicine**, 2021.

PEREIRA, L. C. et al. Clinical safety of dental pulp stem cell infusion in autoimmune diseases. **Stem Cells International**, 2022.

SATO, K. et al. Scalable manufacturing of mesenchymal stem cells under GMP standards. **Tissue Engineering Part C**, 2021.

SILVA, R. A. et al. Bioactive nanocomposites combined with dental pulp stem cells for immunotherapy. **Materials Science & Engineering C**, 2024.

SOUZA, L. M. et al. Ethical and legal aspects of dental pulp stem cell use in regenerative medicine. **Revista Brasileira de Odontologia Legal**, 2020.

SUN, Y. et al. Mesenchymal stem cells from dental pulp for autoimmune disease therapy: Current status and future perspectives. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 12788, 2024.

SWAIN, N. et al. Immunomodulatory mechanisms and therapeutic potential of MSCs. **Immunology Letters**, 2024.

TAKAHASHI, T. et al. Anti-inflammatory and cardioprotective roles of dental pulp stem cells in autoimmune myocarditis. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, 2023.

TOMIC, S. et al. Immunomodulatory properties of dental pulp stem cells mediated by TGF- $\beta$ . **International Journal of Molecular Sciences**, 2011.

XU, Z. et al. Role of PGE2 and IL-10 in dental pulp stem cell-mediated immune regulation. **Stem Cells Translational Medicine**, 2023.

YAMADA, Y. et al. Functional properties of dental pulp stem cells in tissue regeneration and immunomodulation. **International Journal of Molecular Sciences**, 2019.

YAMAMOTO, K. et al. Protective effects of dental pulp stem cells in sepsis via TLR4 modulation. **Shock**, 2021.

YANG, H. et al. Dental pulp stem cell therapy in systemic lupus erythematosus models. **Frontiers in Immunology**, 2022.

YANG, X. et al. Neuroimmunomodulatory functions of dental pulp stem cells in demyelinating diseases. **Journal of Neuroimmunology**, 2020.

YOSHIDA, T. et al. Gene editing strategies to enhance immunomodulatory potential of DPSCs. **Stem Cell Reviews and Reports**, 2023.

WANG, L. et al. Regulatory T cell induction by dental pulp stem cells suppresses autoimmune response. **Journal of Translational Medicine**, v. 19, n. 1, p. 87, 2021.

ZHANG, W. et al. Dental pulp stem cells attenuate autoimmune hepatitis through immunoregulation and regeneration. **Hepatology International**, 2021.

ZHAO, L. et al. Regulation of T-cell subsets by dental pulp stem cells in autoimmune disorders. **Clinical and Experimental Immunology**, 2021.

ZHOU, T. et al. Immunomodulatory effects of extracellular vesicles derived from dental pulp stem cells. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 10, n. 1, p. 228, 2019.

ZHU, Y. et al. Paracrine signaling and therapeutic exosome release by dental pulp stem cells. **Cell Communication and Signaling**, 2023.