

Karla de Oliveira Pelegrino

**Caracterização e diferenciação
neural *in vitro* de células-tronco de
polpa de dente decíduo humano**

Dissertação apresentada ao
Instituto de Biociências da
Universidade de São Paulo, para a
obtenção do título de Mestre em
Ciências, na área de
Biologia/Genética

Orientadora: Prof. Dra. Lygia da Veiga Pereira Carramaschi

São Paulo, Junho de 2009

RESUMO:

A polpa do dente contém uma população de células-tronco multipotentes, que possuem a capacidade de se diferenciar em várias linhagens celulares distintas, *in vitro* e *in vivo*. Estas células possuem origem mesenquimal e, acredita-se que sejam derivadas da crista neural. Elas podem ser induzidas a se diferenciar em células de osso, cartilagem, músculo liso e esquelético. Há trabalhos também que descrevem a diferenciação neural destas células, com base principalmente em caracterizações morfológica e protéica.

Contudo, um número crescente de dados sugere que a diferenciação neural de células de origem mesenquimal, pode, na verdade, ser um artefato de cultura. Neste contexto, se torna de grande importância introduzir nos estudos medidas de eletrofisiologia que possam confirmar a identidade neural destas células.

Nosso objetivo foi isolar e caracterizar células-tronco de polpa de dente decíduo humano (IDPSC), verificando se as mesmas poderiam configurar um bom modelo para estudo da diferenciação neural *in vitro*. No presente trabalho, nós descrevemos uma população de IDPSCs indiferenciadas capazes de se diferenciar em adipócitos e osteócitos *in vitro*.

Quando tratadas com ácido retinóico as IDPSC exibiram morfologia semelhante à de células neurais, além de apresentar expressão de proteínas neurais e disparar potencial de ação. Porém, curiosamente, as células sem tratamento também expressam esses marcadores e apresentam resposta

eletrofisiológica, limitando a interpretação acerca do valor que o tratamento teria na promoção da diferenciação neural e, conseqüentemente, restringindo a utilização das mesmas como modelo de estudo da diferenciação neural *in vitro*.

Apesar de a questão acerca da capacidade das IDPSCs em se diferenciar para neurônios permanecer não respondida, as IDPSCs foram capazes de direcionar a diferenciação neural de células-tronco embrionárias em ensaios de co-cultura. Estes resultados reforçam trabalhos prévios que mostram que as células-tronco de polpa de dente podem ser boas candidatas para terapia celular.

Palavras-chave: Células-tronco de polpa de dente decíduo; caracterização; diferenciação neural

ABSTRACT:

Post-natal stem cells have been isolated from a multiple source of tissues, as bone marrow, brain, skin, hair follicle and muscle. Many works have shown that these cells exhibit plasticity higher than the first believed and are able to transdifferentiate into cells from other germ layer origin.

From dental pulp tissue is possible to isolate a population of multipotent stem cell which have mesenchymal origin and are supposed to be derived from neural crest. They can be induced to differentiate into mesodermal cell types, like chondrocyte, osteocyte and adipocyte. It has been also reported that they are able to transdifferentiate into neural cells.

However, increasing data suggests that neural transdifferentiation of cells from mesenchymal origin, actually, may be an artifact of culture, due to cellular stress, for example. In front of this, it becomes of great importance to show that the expected differentiated cells exhibit functional responses, by the investigation of electrophysiological properties.

Here we describe a population of undifferentiated human dental pulp stem cell that can be induced to differentiate into adipocytes and osteocytes *in vitro*. When treated with retinoic acid they showed neural cell like morphology, expressed neural markers and were able to fire action potentials. However, curiously, undifferentiated cells also exhibited the same responses, limiting the interpretation of neural treatment effect and, therefore, restricting the use of IDPSCs as a model for neural differentiation *in vitro*.

Although the question of whether or not DPSC are able to become a neuron remains unsolved, these cells were able to direct neural

differentiation of embryonic stem cells in co-culture assays. These findings in conjunction with previous works which shows DPSCs can exercise neuroprotective and neurotrophic effects indicate they may be a feasible candidate for cellular therapy.

Keywords: Dental pulp stem cells; characterization; neural differentiation

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Células-tronco: definição e origens

Células-tronco são células indiferenciadas, que não possuem ainda as características específicas de células de um tecido maduro, sendo dotadas de grande capacidade de auto-renovação e diferenciação para múltiplas linhagens quando estimuladas corretamente (Barry, 2003; Hoffman e Carpenter, 2006).

Elas podem ser classificadas em três tipos: embrionárias, germinativas ou somáticas. Células-tronco embrionárias, por exemplo, são encontradas na massa celular interna do embrião no estágio de blastocisto (Thomson *et al.*, 1998), enquanto células-tronco somáticas são encontradas em tecidos já desenvolvidos do feto, ou do recém nascido, juvenil ou adulto (Serakinci E Keith, 2006; Geuna *et al.*, 2001). Já as células-tronco germinativas vão dar origem aos gametas (Johnson *et al.*, 2003).

Outra forma de caracterização de tais células é pelo seu potencial de dar origem a um ou mais tipos de progênie especializada (Krabbe *et al.*, 2005). As células-tronco podem apresentar estados diferentes de potencialidade, incluindo a totipotencialidade do zigoto, a pluripotencialidade de uma célula-tronco embrionária, a multipotencialidade de células-tronco fetais ou de tecido adulto e a unipotencialidade de um tipo celular específico, como das células-tronco da epiderme (Krabbe, 2005; Serakinci e Keith, 2006).

Células-tronco adultas estão presentes na maioria dos tecidos, sendo responsáveis pela reposição das células destes ao longo de toda vida. Elas se dividem promovendo a manutenção de seu número, ao mesmo tempo em que

dão origem a células comprometidas em se diferenciar em células de tecidos e órgãos específicos (Serakinci e Keith, 2006). Células-tronco adultas já foram isoladas de várias fontes, incluindo sistema nervoso central, medula óssea, tecido neural, pele, retina e polpa dental (Harada *et al.*, 1999; Fuchs e Segre, 2000; Bianco *et al.*, 2001; Blau *et al.*, 2001; Gronthos *et al.*, 2000, Gronthos *et al.*, 2002).

Acreditava-se que estes tipos celulares se diferenciavam preferencialmente para células maduras do tecido do qual se originaram, por estarem já determinadas a isso, não sendo capazes de gerar células derivadas de outro folheto embrionário (Wagers and Weissman, 2004). Estudos têm mostrado, entretanto, que ao menos uma pequena parcela destas pode originar células de diferentes linhagens embrionárias (Wagers and Weissman, 2004; Serakinci, 2006).

1.2 Células-tronco de polpa de dente decíduo:

Recentemente observou-se que a polpa do dente contém uma população de células-tronco multipotentes, que possuem a capacidade de se diferenciar em várias linhagens celulares distintas *in vitro*, como odontoblastos e adipócitos (Gronthos *et al.*, 2000; Gronthos *et al.*, 2002; Miura *et al.*, 2003; Kerkis *et al.*, 2007), além de serem capazes de se diferenciar para odontoblastos e direcionar a formação de um complexo semelhante à dentina quando transplantadas para camundongos imunocomprometidos (Gronthos *et al.*, 2002).

Gronthos e colaboradores (2000) foram os primeiros a isolar e expandir células progenitoras odontogênicas de uma população de polpa de dente

humano *in vitro* de adultos entre 19 e 29 anos, verificando que elas eram capazes de autorenovação e diferenciação, *in vitro* e *in vivo*, designando-as de DPSC (do inglês *Dental Pulp Stem Cell*- células-tronco de polpa de dente de leite). Trabalhos prévios já tinham sido conduzidos com relação ao potencial odontogênico das células de polpa (Couple *et al.*, 2000; Shiba *et al.*, 1995; Kuo *et al.*, 1992; Tsukamoto *et al.*, 1992), sem, contudo se chegar a uma população de células tronco.

Também se verificou que tais células mantinham uma alta taxa de proliferação mesmo após subcultura extensiva e que compartilhavam diversos marcadores com células derivadas da medula óssea, como CD146; α -actina de músculo liso; fosfatase alcalina; colágeno tipo I, osteonectina; osteopontina; osteocalcina; colágeno tipo III e fator de crescimento do fibroblasto II. Não houve detecção de marcadores hematopoéticos (CD14; CD45; CD34) (Gronthos *et al.*, 2000).

Posteriormente, foram realizados experimentos com células-tronco provenientes da polpa de dente decíduo humano esfoliado, obtidos de crianças de seis a dez anos, sendo tais células designadas SHED (*Stem cells from human exfoliated deciduous teeth*) (Miura *et al.*, 2003). Segundo os autores deste trabalho, há diferenças significantes entre a biologia de dentes decíduos daqueles permanentes, utilizados nos trabalhos anteriores (Gronthos *et al.*, 2000 e Gronthos *et al.*, 2002), que estão refletidas no cultivo de células de polpa do dente provenientes destas duas fontes. Eles defendem que as SHED aparentemente representam uma população de células multipotentes que se encontram num estágio de maior imaturidade que aquele verificado para as DPSCs.

Ambas as linhagens, DPSC e SHED, expressam marcadores de células neurais (Gronthos *et al.*, 2002; Miura *et al.*, 2003), o que pode estar relacionado à origem mesenquimal, derivada da crista neural, que se acredita que tais células possuam. A crista neural tem um papel fundamental no desenvolvimento embrionário, originando uma variedade de tipos celulares, como células neurais, pigmentares, de músculo liso, tecido cartilaginoso craniofacial e osso (LaBonne e Bronner-Fraser, 1999; Erickson e Reedy, 1998). Em um trabalho recente, Sophie Thomas e colaboradores (2008) isolaram células de crista neural de embriões humanos e verificaram que as mesmas apresentam morfologia semelhante à de fibroblasto, o que também se verifica para as células-tronco da polpa, e que apresentam marcadores de células-tronco embrionárias.

Mais recentemente, Kerkis e colaboradores (2007) conseguiram isolar uma população de células-tronco derivadas da polpa de dente decíduo que expressam os marcadores OCT4, SSEA-3; SSEA-4; bem como os marcadores de células-tronco mesenquimais SH-2, SH-3 e SH-4 (Benvenuti *et al.*, 2006; Krabbe *et al.*, 2005). Os autores deste trabalho argumentam que a diferença de pureza da população encontrada entre as SHED e estas células, e o grau de maturidade que as duas linhagens apresentam leva-os a acreditar que não se trata das mesmas células. Esta nova população de células foi designada IDPSC (*Immature Dental Pulp Stem Cell*). As IDPSCs são capazes de se diferenciar *in vitro* para cartilagem, músculo liso e esquelético e osso quando devidamente estimuladas (Kerkis *et al.*, 2007).

Alguns trabalhos investigaram a capacidade destas células em se diferenciar em células neurais (Gronthos *et al.*, 2002; Miura *et al.*, 2003; Kerkis

et al., 2007; Arthur *et al.*, 2008). Porém, na maioria destes a caracterização das células após tratamento indutor foi feita com base na morfologia e expressão de proteínas neurais, assim como a maioria dos trabalhos envolvidos na diferenciação neural de células tronco mesenquimais (Raff, 2003).

Contudo, um número crescente de dados sugere que a transdiferenciação de células de origem mesenquimal pode, na verdade, ser um artefato de cultura, causado, por exemplo, por estresse celular e que, apesar de exibirem morfologia e proteínas típicas do trato neural, a transformação celular não ocorreu de fato (Bertani *et al.*, 2005; Croft e Przyborsky, 2006). Nesse contexto, tornam-se necessários experimentos adicionais que possam esclarecer a identidade das células supostamente diferenciadas para o trato neural, como os experimentos de eletrofisiologia celular.

Neste trabalho nós descrevemos uma população de células-tronco de polpa de dente decíduo (IDPSCs) indiferenciadas que expressam genes relacionados a importantes características de células-tronco embrionárias, como *OCT-4* e *NANOG* (Pesce e Scholer, 2001; Chambers *et al.*, 2003). Contudo, nossos dados sugerem que tais marcadores não devem conferir pluripotência as IDPSCs.

Estas células foram capazes de se diferenciar para adipócitos e osteócitos *in vitro*. Não obstante, quando tratadas com ácido retinóico (RA), as IDPSCs exibiram morfologia semelhante à de células neurais, apresentaram expressão dos marcadores neurais *NESTINA* e β III-TUBULINA e foram capazes de disparar potencial de ação.

Estes resultados, entretanto, devem ser interpretados com cautela, uma vez que as células indiferenciadas também expressam tais marcadores e foram igualmente capazes de disparar potencial de ação, comprometendo a interpretação acerca da efetividade do tratamento em promover a diferenciação neural. Esses achados dificultam o emprego destas células para estudo da diferenciação neural *in vitro*, uma vez que as células indiferenciadas já apresentam características de células excitáveis.

Esses resultados, contudo, não comprometem o emprego dessas células para terapia celular. Observamos que quando cultivadas em co-cultura com células-tronco embrionárias (CTEs) humanas, as IDPSCs foram capazes de induzir a diferenciação neural destas últimas.

A capacidade neurogênica das IDPSCs vai de encontro ao observado por Huang e colaboradores (2008). Ao implantar DPSC de Rhesus indiferenciadas na região do hipocampo de camundongos os autores verificaram que tais células eram capazes de promover uma modulação do microambiente do transplante, levando à migração e maturação de células-tronco neurais endógenas. Tais resultados colocam as IDPSCs como candidatas ao uso para terapia celular, com enfoque para reparos no sistema nervoso e reforçam a necessidade de prosseguir os estudos com tais células.

CONCLUSÕES

2. CONCLUSÕES

As células isoladas por nosso grupo são de origem mesenquimal, sendo descartada a possibilidade de contaminação por células hematopoéticas. Pudemos detectar a expressão de *OCT-4* e *NANOG*, relacionados à manutenção do estado de pluripotencialidade celular, porém, esta expressão é muito baixa, indicando que os mesmos não devem conferir pluripotencialidade às IDPSCs. As células foram capazes de se diferenciar *in vitro* para osteócitos após tratamento com meio indutor e também para adipócitos, como outras linhagens de células-tronco mesenquimais.

Observamos nas IDPSC tratadas com RA a expressão de proteínas neurais NESTINA e BIII-TUBULINA e as células foram capazes de disparar potencial de ação. Entretanto, tais resultados também foram verificados para IDPSCs indiferenciadas, limitando a interpretação acerca do efeito do tratamento indutor de diferenciação neural sobre as células o que, conseqüentemente, restringe o uso das mesmas como modelo de estudo da diferenciação neural *in vitro*.

As células de polpa de dente decíduo constituem um material acessível e com características peculiares. O estabelecimento de protocolos que permitissem a diferenciação neural destas células *in vitro* seria interessante, visto que se poderia ter uma ferramenta valiosa para estudos *in vitro* dos eventos relacionados à neurogênese e neurodegeneração.

Porém, mediante todas as controvérsias sobre a diferenciação neural das células-tronco mesenquimais, das quais as IDPSCs fazem parte, bem como a dificuldade existente em se provar a identidade destas células após o tratamento indutor da diferenciação neural, caminhos alternativos devem ser levados em consideração, como empregar células adultas para reprogramação nuclear

(Takahashi e Yamanaka, 2006; Takahashi *et al.*, 2007). As células geradas, com características similares a CTEs, podem ser um modelo mais adequado para o estudo da de diferenciação neural *in vitro*.

É importante ressaltar que, apesar da questão da diferenciação neural destas células permanecer não respondida, não se pode descartar a capacidade que as mesmas têm em exercer efeitos terapêuticos (Nosrat *et al.*, 2001; Nosrat *et al.*, 2004; Huang *et al.*, 2008). Adicionalmente, nossos resultados mostraram que essas células foram capazes de induzir a diferenciação neural de células-tronco embrionárias *in vitro*, corroborando trabalhos que apontam as IDPSCs como boas candidatas para terapia celular, não como uma fonte de células nervosas funcionais, mas como indutoras de regeneração tecidual *in vivo*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLARD, B.; MAGLOIRE, H.; COUBLE, M.L.; MAURIN, J.C.; BLEICHER, F.
Voltage-gated sodium channels confer excitability to human odontoblasts. *Journal of Biological Chemistry* Vol. 281 No 39 September 29, 2006.
- ANDREWS, P.W.; OOSTERHUIS, J.; DAMJANOV, I. in *Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach*, E.Robertson, Ed. (IRL, Oxford, pp. 207-248, 1987.
- ANGHILERI, E.; MARCONI, S.; PIGNATELLI, A.; CIFELLI, P.; GALIÉ, M.; SBARBATI, A.; KRAMPERA, M.; BELLUZZI, O.; BONETTI, B.
Neuronal differentiation potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Dev.* Oct 17(5):909-16, 2008.
- APEL, C.; FORLENZA, O. V.; DE PAULA, V. J. R.; TALIB, L. L.; DENECKE, B.; EDUARDO, C.P.; GATTAZ, W. F. The neuroprotective effect of dental pulp cells in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission.* Volume 116, Number 1, PP 71-78 , January, 2009
- ARTHUR, A.; RYCHKOV, G.; SHI, S.; KOBLAR, A.S.; GRONTHOS, S.. Adult Human Dental Pulp Stem Cells Differentiate Toward Functionally Active Neurons Under Appropriate Environmental Cues. *Stem Cells* Vol. 26 No. 7 pp. 1787 -1795, July 2008.
- BABAIE, Y.; HERWIG, R.; GREBER, B.; BRINK, T.C.; WRUCK, W.; GROTH, D.; LEHRACH, H.; BURDON, T.; ADJAYE, J. Analysis of Oct4-

- dependent transcriptional networks regulating self-renewal and pluripotency in human embryonic stem cells. *Stem Cells*. Feb;25 (2):500-10, 2007.
- BAI, X.; MA, J.; PAN, Z.; SONG, Y.H.; FREYBERG, S.; YAN, Y.; VYKOUKAL, D.; ALT, E. Electrophysiological properties of human adipose tissue-derived stem cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. Nov;293(5):C1539-50 2007
- BARRY, F.P..Biology and clinical applications of mesenchymal stem cells. *Birth Defects Res*; 69:250–6, 2003.
- BARNABÉ, G.F.; SCHWINDT, T.T.; CALCAGNOTTO, M.E.; MOTTA, F.L.; MARTINEZ, G.J.R.; OLIVEIRA, A.C.; KEIM, L.M.N.; D'ALMEIDA V.; MENDEZ-OTERO R.; MELLO, L.E. Chemically-Induced RAT Mesenchymal Stem Cells Adopt Molecular Properties of Neuronal-Like Cells but Do Not Have Basic Neuronal Functional Properties. *PLoS ONE* April Volume 4: 1-11, 2009.
- BENVENUTI, S.; SACARDI, R.; LUCIANI, P.; URBANI, S.; DELEDDA, C.; CELLAI, I.; FRANCINI, F.; SQUECCO, R.; ROSATI, F.; DANZA, G.; GELMINI, S.; GREEVE, I.; ROSSI, M.; MAGGI, R.; SERIO, M.; PERI, A. Neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells: Changes in the expression of the Alzheimer's disease-related gene *seladin-1*. *Experimental cell research* 312: 2592-2604, 2006.
- BERTANI, N.; MALATESTA, P.; VOLPI, G. *et al*. Neurogenic potential of human mesenchymal stem cells revisited: Analysis by immunostaining, time-lapse video and microarray. *J Cell Sci* ; **118**: 3925-3936, 2005

- BHATTACHARYYA, A. e SVENDSEN, C.N. Human neural stem cells: a new tool for studying cortical development in Down's syndrome. *Genes, Brain and Behavior* 2: 179–186, 2003
- BIANCO, P.; RIMINUCCI, M.; GRONTHOS, S.; ROBEY, P.G. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 19:180-192, 2001.
- BIBEL, M.; RICHTER, J; SCHRENK, K.; TUCKER, K.L.; STAIGER, V.; KORTE, M.; GOETZ, M. e BARDE, Y.A. Differentiation of mouse embryonic stem cells into a defined neuronal lineage. *Nature Neuroscience* 7, 1003 – 1009, 2004.
- BIELLA, G.; DI FEBO, F.; GOFFREDO, D. *et al.* Differentiating embryonic stem-derived neural stem cells show a maturation-dependent pattern of voltage-gated sodium current expression and graded action potentials. *Neuroscience*;149:38–52, 2007.
- BLAU, H.M.; BRAZELTON, T.R.; WEIMANN, J.M. The evolving concept of a stem cell:entity or function? *Cell* 105:829-841, 2001.
- BRAZELTON, T.R.; ROSSI, F.M.V.; KESHET, G.I.; BLAU, H.M. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 290:1775-1779, 2000.
- CAPLAN, A.I. Mesenchymal stem cells; cell-based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Eng* 11:1198-1211, 2005.
- CERVENKA, J. E.; BALLIN, R. Tissue Culture and Chromosomal Analysis of Dental Pulp Cells. *J Dent Res* Vol 53 No. 3, May-June 1974

- CHAMBERS, I.; COLBY, D.; ROBERTSON, M.; *et al.* Functional expression cloning of Nanog; a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. *Cell* 113:643-655, 2003.
- CHO, K.J.; TRZASKA, K.A.; GRECO, S.J.; MCARDLE, J.; WANG, F.S.; YE, J.H.; RAMESHWAR, P. Neurons derived from human mesenchymal stem cells show synaptic transmission and can be induced to produce the neurotransmitter substance P by interleukin-1 alpha. *Stem Cells* Mar;23(3):383-91, 2005.
- COUBLE, M.L.; FARGES, J.C.; BLEICHER, F.; PERRAT-MABILLON; BOUDEULLE, M. e MAGLOIRE, H. Odontoblast Differentiation of Human Dental Pulp Cells in Explant Cultures. *Calcif. Tissue Int.* 66: 129-938, 2000.
- COWAN, C.A.; KLIMANSKAYA, I.; MCMAHON, J.; ATIENZA, J.; WITMYER, J.; ZUCKER, J.P.; WANG, S.; MORTON, C.C.; MCMAHON, A.P.; POWERS, D.; MELTON, D.A. Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts. *N Engl J Med.* Mar 25;350(13):1353-6, 2004.
- CROFT, A.P.; PRZYBORSKI, S.A. Formation of neurons by non-neural adult stem cells: potential mechanism implicates an artifact of growth in culture. *Stem Cells.* Aug;24(8):1841-51, 2006.
- DENG, J.; PETERSEN, B.E.; STEINDLER, D.A.; JORGENSEN, M.L.; LAYWELL, E.D. Mesenchymal stem cells spontaneously express neural proteins in culture and are neurogenic after transplantation. *Stem Cells.* 2006 Apr;24(4):1054-64. Epub 2005

- DENG, X.L.; SUN, H.Y.; LAU, C.P. e LI, G.R. Biochemical and Biophysical Research Communications Volume 348, Issue 1, 15 Pages 301-309. September 2006.
- DEZAWA, M.; TAKAHASHI, I.; ESAKI, M.; TAKANO, M.; SAWADA, H. Sciatic nerve regeneration in rats induced by transplantation of in vitro differentiated bone-marrow stromal cells. *Euro J Neurosci* 14:1771-1776, 2001.
- DIMOS, J.T.; RODOLFA, K.T.; NIAKAN, K.K.; WEISENTHAL, L.M.; MITSUMOTO, H.; CHUNG, W.; CROFT, G.F.; SAPHIER, G.; LEIBEL, R.; GOLAND, R.; WICHTERLE, H.; HENDERSON, C.E.; EGGAN, K. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science*. Aug 29;321(5893):1218-21, 2008.
- DISS, J.K.; FRASER, S.P.; DJAMGOZ, M.B. Voltage-gated Na⁺ channels: multiplicity of expression, plasticity, functional implications and pathophysiological aspects. *Eur Biophys J*. May;33(3):180-93. Epub 2004 Feb 12. Review.
- DRAPER, J.S.; PIGOTT, C.; THOMSOM, J.A. e ANDREWS, P.W. Surface antigens of human embryonic stem cells: changes upon differentiation in culture. *J Anat. March*; 200(3): 249–258, 2002.
- EGLITIS, M.A.; MEZEY, E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brain of adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 4080-4085, 1997.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ERICKSSON, P.S.; PERFILIEVA, E.; BJORK-ERICKSSON, T.; ALBORN, A.M.;
NORDBORG, C.; PETERSON, D.A.; GAGE, F.H. Neurogenesis in the
adult human hippocampus. *Nat Med* 4:1313-1317, 1998.
- ESTACION, M. Characterization of ion channels seen in subconfluent human
dermal fibroblasts. *J Physiol.* ;436:579–601, 1991.
- FRAICHARD, A.; CHASSANDE, O.; BILBAUT, G.; DEHAY, C.; SAVATIER, P.
e SAMARUT, J. In vitro differentiation of embryonic stem cells into glial
cells and functional neurons. *Journal of Cell Science*, Vol 108, Issue
10 3181-3188, 1995
- FUCHS, E.; SEGRE, J.A. Stem cells: a new lease on life. *Cell* 100:143-155,
2000.
- FUJIMURA; J.; OGAWA, R., MIZUNO, H., FUKUNAGA, Y. AND SUZUKI, H.
Neural differentiation of adipose-derived stem cells isolated from GFP
transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 333:116–121, 2005.
- GALITSKI, T.; SALDANHA, A.J.; STYLES, C.A.; LANDER, C.E.S.; FINK, G.R.
Ploidy regulation of gene expression. *Science*. 285(5425):251-4, Jul 9;
1999.
- GALLI, R.; BORELLO, U.; GRITTI, A.; MINASI, M.G.; BJORSON, C.;
COLETTA, M.; MORA, M.; DE ANGELIS, M.G.; FIOCCO, R.; COSSU,
G.; VESCOVI, A.L. Skeletal myogenic potential of human and mouse
neural stem cells. *Nat Neurosci* 3:986-991, 2000.
- GANGARAJU, V.K. e LIN, H. MicroRNAs: key regulators of stem cells. *Nature*
Reviews Molecular Cell Biology. Vol. 10 Fev. 116-125, 2009.

- GEUNA, S.; BORIONE, M.; FORNARO, M.G.; GIACOBINI-ROBECCHI. Adult stem cells and neurogenesis: historical roots and state of the art. *The Anatomical record* 265:132-141, 2001.
- GRONTHOS, S.; BRAHIM, J.; LI, W.; FISHER, L.W.; CHERMAN, N.; BOYDE, A.; DENBESTEN, P.; ROBEY, G.P.; SHI, S. Stem Cell Properties of Human Dental Pulp Stem Cells. *J Dent Res* 81(8):531-535, 2002.
- 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 USA* 97: 13625- 13630, 2000.
- GUSSONI, E.; SONEOKA, Y.; STRICKLAND, C.D.; BUZNEY, E.A.; KHAN, M.K.; FLINT, A.F.; KUNKEL, L.M.; MULLIGAN, R.C. Dystrophin expression in the *mdx* mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 401:390-394, 1999.
- HARADA, H.; KETTUNEN, P.; JUNG, H.S.; MUSTONEN, T.; WANG, Y.A.; THESLEFF, I. Localization of putative stem cells in dental epithelium and their association with Notch and FGF signaling. *J Cell Biol* 147:105-120, 1999.
- HERRERA, M.B.; BRUNO, S.; BUTTIGLIERI, S.; TETTA, C.; GATTI, S.; DEREGIBUS, M.C.; BUSSOLATI, B.; CAMUSSI, G. Isolation and characterization of a stem cell population from adult human liver. *Stem Cells* 24(12):2840-50, 2006.
- HEUBACH, J.F.; GRAF, E.M.; LEUTHEUSER, J.; BOCK, M.; BALANA, B.; ZAHANICH, I.; CHRIST, T.; BOXBERGER, S.; WETTWER, E.; RAVENS, U. Electrophysiological properties of human mesenchymal

- stem cells. *J Physiol.* 2004 Feb 1;554 (Pt 3):659-72. Epub Oct 24, 2003.
- HOFFMAN, L.M.; CARPENTER, M.K. Characterization and culture of human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* Jun;23(6):699-708, 2005.
- HOUGHTON, J.; STOICOV, C.; NOMURA, S.; ROGERS, A.B.; CARLSON, J.; LI, H.; CAI, X.; FOX, J.G.; GOLDENRING, J.R.; WANG, T.C. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004. Nov 26;306(5701):1568-71
- HUANG, A.H.; SNYDER, B.R.; CHENG, P.H.; CHAN, A.W. Putative dental pulp-derived stem/stromal cells promote proliferation and differentiation of endogenous neural cells in the hippocampus of mice. *Stem Cells* Oct 2008; 26: 2654–2663
- HWANG, N.S.; VARGHESE, S.; ZHANG, Z.; ELISSE, W.F.F.J. Chondrogenic differentiation of human embryonic stem cell-derived cells in arginine-glycine-aspartate-modified hydrogels. *Tissue engineering* 12(9):2695-706, 2006.
- IZADPANA, R.; TRYGG, C.; PATEL, B.; KRIEDT, C.; DUFOUR, J.; GIMBLE, J.M.; BUNNELL, B.A. Biologic properties of mesenchymal stem cells derived from bone marrow and adipose tissue. *J Cell Biochem.* ;99(5):1285-97 Dec 1 2006..
- JACKSON, D.E.; WARD, C.M.; WANG, R.; NEWMAN, P.J. The protein-tyrosine phosphatase SHP-2 binds platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and forms a distinct signaling complex during platelet aggregation. Evidence for a mechanistic link between PECAM-1- and

- integrin-mediated cellular signaling. *J. Biol. Chem.* 272: 6986-6993, 1997.
- JOHNSON, J.; CANNING, J.; KANEKO, T.; PRU, J.K.; TILLY, .L. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* . 428: 145-150 march 2004.
- JONES-VILLENEUVE, E.M.V.; MCBURNEY, M.W.; ROGERS, K.A. e KALNINS, V.I. Retinoic acid induces embryonal carcinoma cells to differentiate into neurons and glial cells . *J. Cell Biol.* 94, 253-262, 1982.
- KADOTA, M.; NISHIGARKI, R.; WANG, C.C.; TODA, T.; SHIRAYOSHI Y.; INOUE T.; GOJOBORI T.; IKEO K.; ROGERS MS E OSHIMURA M. Proteomic signatures and aberrations of mouse embryonic stem cells containing a single human chromosome 21 in neuronal differentiation: an in vitro model of Down syndrome. *Neuroscience* 129 325–335, 2004.
- KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELL, T.M. Principles of neural science. 4a Edição. 2000
- KANNAGI, R.; COCHRAN, N.A.; ISHIGAMI, F.; HAKOMORI, S.; ANDREWS, P. W.; KNOWLES, B.B. e SOLTER, D. Stage-specific embryonic antigens (SSEA-3 and -4) are epitopes of a unique globo-series ganglioside isolated from human teratocarcinoma cells. *EMBO J.* 2(12): 2355–2361, 1983.
- KARUMBAYARAM, S.; NOVITCH, B.G.; PATTERSON, M.; UMBACH, J.A.; RICHTER, L.; LINDGREN, A.; CONWAY, A.E.; CLARK, A.T.; GOLDMAN, S.A.; PLATH, K.; WIEDAU-PAZOS, M.; KORNBLUM,

- H.I.; LOWRY, W.E. Directed differentiation of human-induced pluripotent stem cells generates active motor neurons. *Stem Cells*. 2009 Apr;27(4):806-11.
- KAWASAKI, H.; SUEMORI, H.; MIZUSEKI, K. *et al.* Generation of dopaminergic neurons and pigmented epithelia from primate ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Proc Natl Acad Sci USA*; 99:1580–1585, 2002.
- KERKIS I.; KERKIS, A.; DOZORTSEV, D.; STUTKART-PARSON, G.C.; MASSIRONI, S.M.G.; PEREIRA, L.V.; CAPLAN, A.I. e CERRUTI, H.F. Isolation and Characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing oct-4 and other embryonic stem cells markers. *Cells Tissues Organs*, v. 184, p. 105-116, 2007.
- KIM, B.J.; SEO, J.H.; BUBIEN, J.K.; OH, Y.S. Differentiation of adult bone marrow stem cells into neuroprogenitor cells in vitro. *Neuroreport*. 2002;13:1185–1188
- KOTOULA, V.; PAPAMICHOS, S.I.; LAMBROPOULOS, A.F. Revisiting OCT4 Expression in Peripheral Blood Mononuclear *Cells Stem Cells* Vol. 26 No. 1 January; pp. 290 -291, 2008.
- KRABBE, C.; ZIMMER, J. e MEYER, M. Neural transdifferentiation of mesenchymal stem cells – a critical review . *APMIS* 113: 831–44, 2005
- KUO, M.Y.; LAN, W.H.; LIN, S.K.; TSAI, K.S.; HAHN, L.J. Collagen gene expression in human dental pulp cell cultures. *Arch Oral Biol*. Nov 37(11):945-52, 1992.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- KURODA, T.; TADA, M.; KUBOTA, H.; KIMURA, H.; HATANO, S.Y.; SUEMORI, H.; NAKATSUJI, N.; TADA, T. Octamer and Sox elements are required for transcriptional cis regulation of Nanog gene expression. *Mol Cell Biol.* Mar;25(6):2475-85, 2005.
- LABONNE, C.; BRONNER-FRASER, M. Molecular mechanisms of neural crest formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.*;15:81-112, 1999.
- LE BLANC, K.; TAMMIK, C.; ROSENDAHL, K.; ZETTERBERG, E.; RINGDEN, O. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells *Experimental Hematology*, Volume 31, Issue 10, pp 890-896 Outubro 2003.
- LEE, M.W.; MOON, Y.J.; YANG, M.S.; KIM, S.K.; JANG, I.K.; EOM, Y.; PARK, J.S.; KIM, H.C.; SONG, K.Y.; PARK, S.C.; LIM, H.S. e KIM, Y.J. Neural differentiation of novel multipotent progenitor cells from cryopreserved human umbilical cord blood. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Jun 29;358(2):637-43. Epub May 7, 2007.
- LEE, O.K. KUO, T.K; CHEN, W.M.; LEE, K.D.; HSIEH, S.L.; CHEN, T.H. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood*, Vol. 103, No. 5, pp. 1669-1675. March, 2004.
- LEE, T.I.; JENNER, R.G.; BOYER, L.A.; GUENTHER, M.G.; LEVINE, S.S.; KUMAR, R.M.; CHEVALIER, B.; JOHNSTONE, S.E.; COLE, M.F.; ISONO, K.; KOSEKI, H.; FUCHIKAMI, T.; ABE, K.; MURRAY, H.L.; ZUCKER, J.P.; YUAN, B.; BELL, G.W.; HERBOLSHEIMER, E.; HANNETT, N.M.; SUN, K.; ODOM, D.T.; OTTE, A.P.; VOLKERT, T.L.; BARTEL, D.P.; MELTON, D.A.; GIFFORD, D.K.; JAENISCH, R.;

- YOUNG, R.A. Control of developmental regulators by Polycomb in human embryonic stem cells. *Cell*. Apr 21;125 (2):301-13, 2006.
- LI, G.R.; DENG, X.L.; SUN, H.; CHUNG, S.S.; TSE, H.F.; LAU, C.P. Ion Channels in Mesenchymal Stem Cells from Rat Bone Marrow . *Stem Cells* Vol. 24 No. 6 pp. 1519 -1528 June, 2006.
- LI, G.R.; SUN, H.; DENG, X. LAU, C.P. Characterization of ionic currents in human mesenchymal stem cells from bone marrow. *Stem Cells* Mar; 23(3):371-82, 2005.
- LIEDTKE, S.; ENCZMANN, J.; WACLAWCZYK, S.; WERNET, P.; KÖGLER, G. Oct4 and its pseudogenes confuse stem cell research. *Cell Stem Cell*. Oct 11;1(4):364-6, 2007.
- LIU, B.; LIN, X.; CHEN, L. E FANG, Q. The property of ion current in human amniotic mesenchymal stem cell (hAMSC). *IFMBE Proceedings* 19 pp92-94, 2008.
- LIZIER, N. F.; Maranduba CMC ; Fonseca SAS ; KERKIS, I. . Estudo in vitro da fusão celular espontânea de células tronco imaturas da polpa de dente. In: 53º Congresso Brasileiro de Genética, 2007, Águas de Lindóia. Anais do 53º Congresso Brasileiro de Genética, 2007.
- LOMBET, A.; FRELIN, C.; RENAUD, J. e LAZDUNSKI, M. Na⁺ channels with binding sites of high and low affinity for tetrodotoxin in different excitable and non-excitable cells. *European Journal of Biochemistry* 124, 199-203, 1982.
- LU, P.; BLESCH, A.; TUSZYNSKI, M.H. Induction of bone marrow stromal cells to neurons: Differentiation; transdifferentiation, or artifact. *J Neurosci Res*; **77**: 174-191, 2004.

- MACPHERSON, P.A.; JONES, S.; PAWSON, P.A.; MARSHALL, K.C. e MCBURNEY, M.W. P 19 cells differentiate into glutamatergic and glutamate-responsive neurons in vitro. *Neuroscience* 80, pp. 487–499, 1997.
- MARESCHI, K.; NOVARA, M.; RUSTICHELLI, D.; FERRERO, I.; GUIDO, D.; CARBONE, E.; MEDICO, E.; MADON, E.; VERCELLI, A.; FAGIOLI, F. Neural differentiation of human mesenchymal stem cells: evidence for expression of neural markers and eag K⁺ channel types *Experimental Hematology*, Volume 34, Issue 11, Pages 1563-1572, 2006
- MEZEY, E.; CHADROSS, K.J.; HARTA, G.; MAKI, R.A.; MCKERCHER, S.R. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 290:1779-1782, 2000.
- MEZEY, E.; CHANDROSS, K.J. Bone marrow: A possible alternative source of cells in the adult nervous system. *Eur J Pharmacol* 405:297-302, 2000.
- MIURA, M.S.; GRONTHOS, S.; ZHAO, M.; LU, B.; FISHER, L.W.; ROBEY, P.G.; SHI, S. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:5807-5812, 2003.
- MOSS, E.G.; TANG, L. Conservation of the heterochronic regulator Lin-28, its developmental expression and microRNA complementary sites. *Dev Biol*; 258:432-442, 2003.
- MÜLLER, G.A.; MÜLLER, C.; BOCKHORN, H.; LENHARD, V.; DREIKORN, K.; FETTA, R.F.; WILMS, H.; FAßBINDER, W.; GRUMBEL, B.; ALBERT, F.W.; EWALD, R.W.; GOLDMANN, S. SPRENGER-KLASSEN I.;

- FRANZ HE AND WERNET P. HLA-DR-MT matching improves graft survival rate in cadaver kidney transplantation. *Journal of Molecular Medicine* 61:17-23, 1983.
- MÜLLER-STEINHARDT, M.; FRICKE, L.; KIRCHNER, H.; HOYER, J.; KLÜTER, H. Monitoring of anti-HLA class I and II antibodies by flow cytometry in patients after first cadaveric kidney transplantation *Clinical Transplantation* 14 (1), 85–89, 2000.
- MUNSON, R.; WESTERMARK, B. e GLASER, L. Tetrodotoxin-sensitive sodium channels in normal human fibroblasts and normal human glia-like cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 76, 6425-6429, 1979.
- NOSRAT, I.V.; SMITH, C.A.; MULLALLY, P.; OLSON, L. e NOSRAT, C.A. 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*. Vol 19 pp 2388-2398, 2004.
- NOSRAT, I.V.; WIDENFALK, J.; OLSON, L. e NOSRAT, C.A. Dental pulp cells produce neurotrophic factors, interact with trigeminal neurons in vitro and rescue motoneurons after spinal cord injury. *Devel. Biol.* 238: 120-132, 2001.
- ONGANER, P.U.; DJAMGOZ, M.B. Small-cell lung cancer (human): potentiation of endocytic membrane activity by voltage-gated Na(+) channel expression in vitro. *J Membr Biol.* Mar;204(2):67-75, 2005.
- PAN, G.; THOMSON, J.A. Nanog and transcriptional networks in embryonic stem cell pluripotency. *Cell Res.* Jan;17(1):42-9, 2007.

- PANKRATZ, M.T.; LI, X.J.; LAVAUTE, T.M. *et al.* Directed neural differentiation of human embryonic stem cells via an obligated primitive anterior stage. *Stem Cells*; 25: 1511-1520, 2007.
- PARK, K.S., JUNG, K.H., KIM, S.H., KIM, K.S., CHOI, M.R., KIM, Y., CHAI, Y.G. Functional expression of ion channels in mesenchymal stem cells derived from umbilical cord vein. *Stem Cells*. 2007 Aug;25(8):2044-52.
- PAXINOS, G. Atlas of the developing rat nervous system. ACADEMIC PRESS INC, 1994. Segunda edição
- PAXINOS, G. e WATSON, C. The rat brain in stereotaxic coordinates Amsterdam: Elsevier, 2007. Sexta Edição
- PESCE, M.; SCHOLER, H.R. Oct-4: gatekeeper in the beginnings of mammalian development. *Stem Cells*.;19(4):271-8, 2001.
- PETERSEN, B.E.; BOWEN, W.C.; PATRENE, K.D.; MARS, W.M.; SULLIVAN, A.K.; MURASE, N.; BOGGS, S.; GREENBERGER, G.S.; GOFF, J.P. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 284:1168-1170, 1999.
- PITTENGER, M.F.; MACKAY, A.M.; BECK, S.C.; JAISWAL, R.K.; DOUGLAS, R.; MOSCA, J.D.; MOORMAN, M.A.; SIMONETTI, D.W.; CRAIG, S.; MARSHAK, D.R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells, *Science*, 284: 143- 147, 1999.
- PITTENGER, M.F.; MARTIN, B.J. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res* 95: 9-20, 2004.
- POCHAMPALLY, R.R.; SMITH, J.R.; YLOSTALO, J.; PROCKOP, D.J. Serum deprivation of human marrow stromal cells (hMSCs) selects for a subpopulation of early progenitor cells with enhanced expression of

- OCT-4 and other embryonic genes. *Blood*. 2004 Mar 1;103(5):1647-52. Epub Nov 20, 2003.
- POUYSSÉGUR, J.; JACQUES, Y.; LAZDUNSKI, M. Identification of a tetrodotoxin-sensitive Na⁺ channel in a variety of fibroblast lines. *Nature* 286, 162–164, 1980.
- POZZOBON, M.; PICCOLI, M.; DITADI, A.; BOLLINI, S.; DESTRO, R.; ANDRÉ-SCHMUTZ, I.; MASIERO, L.; LENZINI, E.; ZANESCO, L.; PETRELLI, L.; CAVAZZANA-CALVO, M.; GAZZOLA, M.V.; DE COPPI, P. Mesenchymal stromal cells can be derived from bone marrow CD133⁺ cells: implications for therapy. *Stem Cells and Development* pp 1-44, 2008.
- PRZYBORSKI, S.A. Differentiation of human embryonic stem cells after transplantation in immune-deficient mice, *Stem Cells* **23** pp. 1242–1250, 2005.
- RAFF, M. Adult stem cell plasticity: fact or artifact? *Annu Rev Cell Dev Biol.*;19:1-22, 2003.
- RICHARD, M.; TAN, S.P.; TAN, J.H.; CHAN, W.K.; BONGSO, A. The transcriptome profile of human embryonic stem cells as defined by SAGE. *Stem Cells* 2004; 22:51-64
- ROONEY, G.E.; HOWARD, L.; O'BRIEN, T.; WINDEBANK, A.J.; BARRY, F.P. Elevation of cAMP in Mesenchymal Stem Cells Transiently Upregulates Neural Markers rather than Inducing Neural Differentiation. *Stem Cells Dev.* Jun 13, 2008.
- ROSNER, M.H.; VIGANO, M.A.; OZATO, K.; TIMMONS, P.M.; POIRIER, F.; RIGBY, P.W.; STAUDT, L.M. A POU-domain transcription factor in

- early stem cells and germ cells of the mammalian embryo. *Nature*. 1990 Jun 21; 345(6277):686-92
- SANCHEZ-RAMOS, J.R. Neural cells derived from adult bone marrow and umbilical cord blood. *J Neurosci Res* 2002; **69**: 880-893
- SCHOPPERLE, W.M. DEWOLF W.C. The TRA-1-60 and TRA-1-81 Human Pluripotent Stem Cell Markers Are Expressed on Podocalyxin in Embryonal Carcinoma. *Stem Cells* Vol. 25 No. 3, pp. 723 -730, March 2007.
- SCHWARTZ, P.H.; BRYANT, P.J.; FUJA, T.J.; SU, H.; O'DOWD, D.K.; KLASSEN, H. Isolation and characterization of neural progenitor cells from post-mortem human cortex. *J Neurosci Res*. Dec 15;74(6):838-51, 2003.
- SECOMBE, J.; PIERCE, S.B.; EISENMAN, R.N. Myc: a weapon of mass destruction. *Cell* 2004; 117:153–6
- SERAKINCI, N.; KEITH, W.N (2006). Therapeutic potencial of adult stem cells. *European Journal of Cancer*. Oxford, England 1990, 42 (9), 1243-6
- SHIBA, H.; NAKAMURA, S.; SHIRAKAWA, M.; NAKANISH.; OKAMOTO, H.; SATAKEDA, H.; NOSHIRO, M.; KAMIHAGI, K.; KATAYAMA, M. e KATO, Y. Effects of basic fibroblast growth factor on proliferation, the expression of osteonectin (SPARC) and alkaline phosphatase, and calcification in cultures of human pulp cells. *Dev Biol* 170: 457-466, 1995.
- SOLTER, D.; KNOWLES, B.B. Monoclonal antibody defining a stage-specific mouse embryonic antigen (SSEA-1). *Proc Natl Acad Sci U S A*. Nov;75(11):5565–5569, 1978.

- SONG, H.J.; STEVENS, C.F e GAGE, F.H. Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nature Neuroscience* 5, 438 - 445, 2002.
- STEWART, R.; PRZYBORSKI, S.A. Non-neural adult stem cells: tools for brain repair? *Bioessays*, 24(8):708-13. Aug 2002.
- STORCHOVA, Z.; PELLMAN, D. From polyploidy to aneuploidy, genome instability and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 5 (1):45-54. Review, Jan 2004.
- SUO, G.; HAN, J.; WANG, X.; ZHANG, J.; ZHAO, Y.; ZHAO, Y.; DAI, J .Oct4 pseudogenes are transcribed in cancers. *Biochem Biophys Res Commun*. Dec 2;337(4):1047-51, 2005.
- TAKAHASHI, K.; TANABE, K.; OHNUKI, M.; NARITA, M.; ICHISAKA, T.; TOMODA, K.; YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. Nov 30;131(5):861-72, 2007.
- TAKAHASHI, S; YAMANAKA, S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors *Cell*, Volume 126, Issue 4, Pages 663-676, 2006.
- TAO, R.; LAU, C.P.; TSE, H.F.; LI, G.R. Functional ion channels in mouse bone marrow mesenchymal stem cells *Am J Physiol Cell Physiol* 293: C1561-C1567, 2007.
- TAYLOR, M.V. Muscle differentiation: how two cells become one. *Curr Biol*. 2002 Mar 19;12(6):R224-8. Review, 2002.
- TERADA, N.; HAMAZAKI, T.; OKA, M.; HOKI, M.; MASTALERZ, D.M.; NAKANO, Y.; MEYER, E.M.; MOREL, L.; PETERSEN, B.E e SCOTT,

- E.W. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 416:542-545, 2002.
- THOMAS, S.; THOMAS, M.; WINCKER, P.; BABARIT, C.; XU, P.; SPEER, M.C.; MUNNICH, A.; LYONNET, S.; VEKEMANS, M.; ETCHEVERS, H.C.. Human neural crest cells display molecular and phenotypic hallmarks of stem cells. *Hum Mol Genet.* Aug 8, 2008.
- THOMAS, S.; THOMAS, M.; WINEKER, P.; BARABARI, C.; XU, PUTING.; SPEER, MC.; MUNNICH, A.; LYONNET, S.; VEKEMANS, M.; ETCHEVERS, H.C. Human neural crest cells display molecular and phenotypic hallmarks of stem cells. *Human Molecular Genetics* 1-45, 2002.
- THOMSON, J.A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S.S.; WAKNITZ, M.A.; SWIERGIEL, J.J.; MARSHAL, V.S.; JONES, J.M. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145-1147, 1998.
- THOMSON, J.R.; GUDAS, L.J. Retinoic acid induces parietal endoderm but not primitive endoderm and visceral endoderm differentiation in F9 teratocarcinoma stem cells with a targeted deletion of the Rex-1 (Zfp-42) gene. *Mol Cell Endo* 195:119–133, 2002.
- TOMA, J.G.; AKHAVAN, M.; FERNANDES, K.J.L.; BARNABÉ-HEIDER, F.; SADIKOT, A.; KAPPLAN, D.; MILLER, F. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nature Cell Biology* Vol. 3. September pp 778-784, 2001.
- TONDREAU, T.; LAGNEAUX, L.; DEJENEFTE, M. *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells already express specific neural proteins before any differentiation. *Differentiation* 72:319-326, 2004.

- TSUKAMOTO, Y.; FUKUTANI, S.; SHIN-IKE, T.; KUBOTA, T.; SATO, S.; SUZUKI, Y.; MORI, M. Mineralized nodule formation by cultures of human dental pulp-derived fibroblasts. *Arch Oral Biol.* Dec.; 37(12):1045-55, 1992.
- TSUTSUI, T.W.; INABA, T.; FISHER, L.W.; ROBEY, P.G.; TSUTSUI, T. In vitro chromosome aberration tests using human dental pulp cells to detect the carcinogenic potential of chemical agents. *Odontology.* Sep; 94(1):44-50, 2006.
- VIGNERY, A. (2000). Osteoclasts and giant cells: macrophage-macrophage fusion mechanism. *Int J Exp Pathol.* Oct;81(5):291-304. Review.
- WAGERS, A.J. e WEISSMAN, I. Plasticity of adult stem cell. *Cell*, Vol. 116, 639–648, 2004.
- WANG, H.S.; HUNG, S.C.; PENG, S.T.; HUANG, C.C.; WEI, H.M.; GUO, Y.J.; FU, Y.S.; LAI, M.C.; CHEN, C.C. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cells* 22(7):1330-7, 2004.
- WISLET-GENDEBIEN, S.; HANS, G.; LEPRINCE, P.; RIGO, J.M.; MOONEN, G.; ROGISTER, B. Plasticity of cultured mesenchymal stem cells: switch from nestin-positive to excitable neuron-like phenotype. *Stem Cells* 2005 Mar;23(3):392-402, 2005.
- WOODBURY, D.; SCHARZ, E.J.; PROCKOP, D.J.; BLAK, I.B. Adult rat and human bone marrow stromal differentiate into neurons. *J Neurosci Res* 61: 364-370, 2000.
- YAMANAKA, S. *Cell.* A fresh look at iPS cells. Apr 3;137(1):13-7, 2009.

- YIN, A.H.; MIRAGLIA, S.; ZANJANI, E.D.; ALMEIDA-PORADA, G.; OGAWA, M.; LEARY, A.G.; OLWEUS, J.; KEARNEY, J. e BUCK, D.W. AC133, a Novel Marker for Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Blood*, Vol. 90 No. 12: pp. 5002-5012, 1997
- YU, J.; VODYANIK, M.A.; SMUGA-OTTO, K.; ANTOSIEWICZ-BOURGET, J.; FRANE, J.L.; TIAN, S.; NIE, J.; JONSDOTTIR, G.A.; RUOTTI, V.; STEWART, R.; SLUKVIN, I.I.; THOMSON, J.A. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. Dec 21; 318(5858):1917-20, 2007.
- ZANGROSSI, S.; MARABESE, M.; BROGGINI, M.; GIORDANO, R.; D'ERASMO, M.; MONTELATICI, E.; INTINI, D.; NERI, A.; PESCE, M.; REBULLA, P.; LAZZARI, L. Oct-4 expression in adult human differentiated cells challenges its role as a pure stem cell marker. *Stem Cells*. Jan;26(1):290-1, 2008.
- ZENG, X.; CAI, J.; CHEN, J.; LUO, Y.; YOU, Z.B.; FOTTER, E.; WANG, Y.; HARVEY, B.; MIURA, T.; BACKMAN, C.; *et al.* Dopaminergic differentiation of human embryonic stem cells. *Stem Cells* 22: 925–940, 2004.
- ZHONG-WEI DU and SU-CHUN ZHANG. Neural Differentiation from Embryonic Stem Cells: Which Way?. *STEM CELLS AND DEVELOPMENT* 13:372381,2004