

Perspectivas Atuais da Engenharia de Tecidos da Articulação Temporomandibular

Perspectivas Actuales de la Ingeniería de Tejidos para la Articulación Temporomandibular

Current Perspectives of Tissue Engineering for the Temporomandibular Joint

Henrique Hadad, MSc,

<https://orcid.org/0000-0001-6446-3643>

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Massachusetts General Hospital, Harvard School of Dental Medicine, Boston, MA, USA. Departamento de Diagnóstico e Cirurgia – Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba, SP, Brasil.

Henrique Rinaldi Matheus, MSc,

<https://orcid.org/0000-0003-3318-5980>

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Massachusetts General Hospital, Harvard School of Dental Medicine, Boston, MA, USA. Departamento de Diagnóstico e Cirurgia – Disciplina de Periodontia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba, SP, Brasil.

João Luiz Gomes Carneiro Monteiro, MSc,

<https://orcid.org/0000-0001-6826-0798>

Departamento de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Belmiro Cavalcanti do Egito Vasconcelos, PhD,

<https://orcid.org/0000-0002-6515-1489>

Departamento de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Fernando Pozzi Semeghini Guastaldi, PhD,

<https://orcid.org/0000-0001-8554-8849>

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Massachusetts General Hospital, Harvard School of Dental Medicine, Boston, MA, USA.

AUTOR CORRESPONDENTE

Fernando Pozzi Semeghini Guastaldi, DDS, MSc, PhD
Skeletal Biology Research Center
Department of Oral and Maxillofacial Surgery Massachusetts General Hospital, Harvard School of Dental Medicine
50 Blossom St, Thier Research Building,
513A Boston, MA 02114
Tel: +1 617-726-5205
Email: fguastaldi@mgh.harvard.edu

RESUMO

Introdução: As limitações das terapias atuais para doenças degenerativas da articulação temporomandibular (ATM) levaram ao aumento do interesse em estratégias regenerativas. A engenharia de tecidos (ET), combinando células-tronco, arcabouços e fatores de crescimento, pode fornecer uma substituição biológica funcional e permanente das estruturas da ATM, além de prevenir o avanço de doenças degenerativas.

Objetivo: Este artigo descreve as perspectivas atuais da ET das estruturas da ATM em modelos animais. **Metodologia:** As abordagens da ET foram categorizadas de acordo com as estruturas primárias da ATM: 1) o disco articular, 2) o côndilo mandibular e 3) a fossa glenóide e eminência articular. **Resultados:** As áreas com a maior quantidade de estudos são o côndilo mandibular e disco articular, em estudos que abordam o uso de arcabouços tridimensionais, de origem sintética e/ou natural, podendo ou não estar associados a células tronco (diferenciadas ou não) e a fatores de crescimento. **Conclusão:** A ET da ATM ainda é uma área relativamente nova, em desenvolvimento e em constante avanço. Os avanços tecnológicos desenvolvidos nessa área têm o potencial de auxiliar no desenvolvimento de terapias mais eficientes e menos invasivas. **Palavras-chaves:** articulação temporomandibular; engenharia tecidual; células-tronco; tecidos de suporte; fatores de crescimento.

RESUMEN

Introducción: Las limitaciones de las terapias actuales para las enfermedades degenerativas de la articulación temporomandibular (ATM) han llevado a un mayor interés en las estrategias regenerativas. La ingeniería de tejidos, que combina células, andamios y factores de crecimiento, puede proporcionar un reemplazo biológico funcional y permanente de las estructuras de la ATM, además de prevenir el avance de enfermedades degenerativas. **Objetivo:** Este artículo describe las perspectivas actuales de la ingeniería de tejidos de las estructuras de la ATM en modelos animales. **Metodología:** Los enfoques de ingeniería de tejidos se clasificaron según las estructuras primarias de la ATM: 1) el disco articular, 2) el cóndilo mandibular y 3) la fosa glenoidea y la eminencia articular. **Resultados:** Las áreas con mayor número de estudios son el cóndilo mandibular y el disco articular, en estudios que abordan el uso de estructuras tridimensionales, de origen sintético y/o natural, que pueden o no estar asociadas a células (diferenciadas o no) y con factores de crecimiento. **Conclusión:** La ingeniería de tejidos de la ATM es todavía un área relativamente nueva, en desarrollo y en constante avance. Los avances tecnológicos desarrollados en esta área tienen el potencial de ayudar en el desarrollo de terapias más eficientes y menos invasivas. **Palabras clave:** articulación temporomandibular; ingeniería de tejidos; células; tejidos de soporte; factores de crecimiento.

ABSTRACT

Introduction: The limitations of current therapies for degenerative diseases of the temporomandibular joint (TMJ) have led to increased interest in regenerative strategies. Tissue engineering (TE), combining stem cells, scaffolds, and growth factors, can provide a functional and permanent biological replacement of TMJ structures, in addition to preventing the advancement of degenerative diseases. **Aim:** This article describes current TE perspectives of TMJ structures in animal models. **Methods:** TE approaches were categorized according to the primary TMJ structures: 1) the articular disc, 2) the mandibular condyle, and 3) the glenoid fossa and articular eminence. **Results:** The areas with the greatest number of studies are the mandibular condyle and articular disc, in studies that address the use of three-dimensional scaffolds, of synthetic and/or natural origin, which may or may not be associated with stem cells (differentiated or not) and with growth factors. **Conclusion:** TE of the TMJ is still a relatively new, developing, and constantly advancing area. The technological advances developed in this area have the potential to assist in the development of more efficient and less invasive therapies. **Key-words:** temporomandibular joint; tissue engineering; stem cells; support tissues; growth factors.

INTRODUÇÃO

A articulação temporomandibular (ATM) é uma articulação sinovial bilateral que executa movimentos rotacionais e translacionais. É formada pelas superfícies fibrocartilaginosas do côndilo mandibular e fossa glenóide, músculos, ligamentos e disco articular.¹ A ATM pode ser acometida por desordens caracterizadas pela anormalidade no seu funcionamento. Após dor lombar crônica, as desordens temporomandibulares (DTMS) são a segunda condição musculoesquelética mais

comum, afetando 5-12% da população, com um custo anual de saúde estimado em US \$ 4 bilhões em todo o mundo (National Institute of Dental and Craniofacial Research, 2018).²

Três categorias são descritas para o tratamento clínico de doenças da ATM: 1) Não-invasivo (fisioterapia, uso de placas oclusais, medicamentos); 2) Minimamente invasivo (injeções de ácido hialurônico e/ou corticosteróides, artrocentese e artroscopia); e 3) Invasivo (cirurgias abertas da ATM, como discectomia, remodelação óssea ou reconstrução das superfícies articulares e uso de materiais aloplásticos para reposição de estruturas danificadas).^{1,3-6} Atualmente, no entanto, há uma alta demanda para tratamentos mais efetivos e menos invasivos para pacientes com DTM, uma vez que os procedimentos cirúrgicos convencionais estão associados excessiva manipulação tecidual e à complicações intra e pós-operatórias.

A engenharia de tecidos (ET) tem o potencial de fornecer uma substituição biológica funcional e permanente das estruturas da ATM, além de prevenir o avanço de doenças degenerativas. Dessa forma, pode-se prevenir a necessidade de procedimentos invasivos e que possam resultar na instalação de próteses totais da ATM.³⁻⁶ Portanto, o desenvolvimento de novas terapias para a regeneração dessas estruturas tem o potencial de impactar a vida de muitos.³⁻⁵

ENGENHARIA DE TECIDOS DA ATM

Alguns tecidos do corpo humano, após uma lesão, exibem a capacidade de auto-reparo. A ATM, porém, não exibe esse potencial. O manejo clínico atual de doenças avançadas da ATM tratam apenas os sintomas (dor e disfunção), mas não restauram a integridade articular.^{1,4-7} A Figura 1 apresenta uma visão geral das principais doenças da ATM, terapias atuais e a abordagem de engenharia de tecidos das diferentes estruturas da ATM.



Figura 1 - Visão geral das principais patologias da ATM, terapias atuais e a abordagem de engenharia de tecidos das diferentes estruturas da ATM. Fonte: Autoria própria.

Estudos pré-clínicos utilizando modelos animais de pequenos e grande porte, e empregando-se diferentes fontes de células, combinados com arcabouços feitos com diferentes biomateriais associados a fatores de crescimento são essenciais e têm sido descritos para regenerar o disco da ATM, a cartilagem condilar e o côndilo mandibular com resultados promissores.^{3,5,8-10} A Tabela 1 apresenta os modelos animais utilizados na engenharia de tecidos da ATM.

Tabela 1 - Modelos animais utilizados na engenharia de tecidos da ATM. Fonte: Adaptada de Aciri et al. (2019)⁵.

| Espécies | Movimento da ATM | Classificação e estrutura para estudo | Vantagens | Desvantagens |
|------------------|----------------------|--|--|--|
| Camundongo, rato | Rotação | Modelos de doenças e implantes subcutâneos | Custo-benefício, controle genético | Estruturas da ATM de dimensão reduzida, baixo custo |
| Coelho | Translação | Pré-clínico, disco e côndilo | Custo-benefício | Reparo espontâneo |
| Miniporco | Rotação e translação | Pré-clínico, disco e côndilo | Modelo semelhante ao humano, fácil de manusear | Tempo de criação, requisitos de alojamento, alto custo |
| Cachorro | Rotação | Pré-clínico, disco | - | Considerações éticas |
| Cabra/ovelha | Translação | Pré-clínico, disco e côndilo | Custo-benefício, de difícil obtenção | Movimento da ATM não compatível com o humano |
| Macaco (Rhesus) | Rotação e translação | Pré-clínico, disco | Modelo semelhante ao humano | Considerações éticas, alto custo |

DISCO ARTICULAR

O disco articular é uma estrutura fibrocartilaginosa interposta entre o côndilo mandibular e fossa glenóide/eminência articular. Está localizado no interior da cápsula articular e é envolto por líquido sinovial, além de ser conectada à ligamentos e fibras musculares. A principal função é a de reduzir o stress gerado entre as superfícies articulares.¹¹

Alguns estudos experimentais que realizaram defeitos parciais no disco articular demonstram bons resultados¹² com o uso de células, como condrócitos articulares ou costais, células mesenquimais derivadas do tecido adiposo,¹³ ósseo,¹⁴ ou líquido sinovial,¹⁵ além de fatores de crescimento (FGF-2, TGF-B1, IGF). Em estudos com perda ou remoção total do disco, a utilização de arcabouços tridimensionais como substitutos vêm ganhando destaque uma vez que fornecem propriedade mecânica adequada para suporte de

carga, além de biocompatibilidade e estabilidade a longo-tempo.¹⁶

Destaca-se os arcabouços manufacturados em polímeros biodegradáveis, como politetrafluoroetileno (PTFE), ácido poliglicólico (PGA), ácido polilático (PLA), ácido poli(lático-co-glicólico) (PLGA) e policaprolactona (PCL). Esses materiais degradam-se com o passar do tempo ao mesmo tempo que permitem que novo tecido se forme.^{1,13,17-19}

CÔNDILO MANDIBULAR

O côndilo articular é uma estrutura convexa, que se origina bilateralmente do ramo da mandíbula e participa da ATM rotacionando dentro da fossa articular e translacionando até a eminência articular durante o movimento de abertura total da boca. De modo diferente de outras articulações, as quais apresentam colágeno tipo 2 (cartilagem hialina) na sua composição, essa estrutura é composta por colágeno tipo 1 (fibrocartilagem) e osso subcondral (Figura 2).^{1,10}

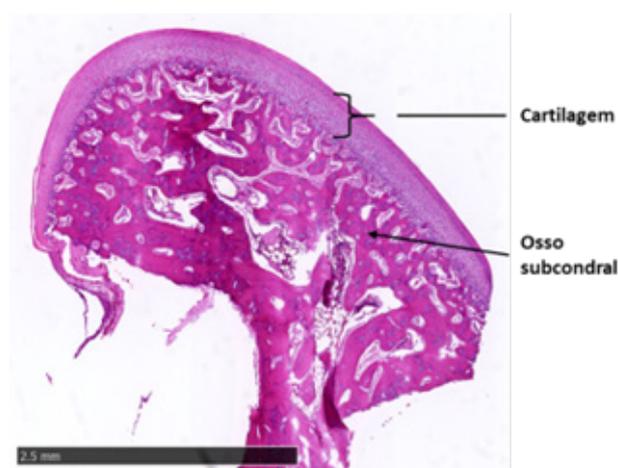


Figura 2 - Histologia do côndilo mandibular de coelho (corte coronal). Coloração Hematoxilina-Eosina. Barra: 2.5 mm. Fonte: Arquivos do SBRC/MGH, Boston, MA, USA.

O desafio da engenharia de tecidos para o côndilo articular é conciliar o potencial para desenvolvimento de dois tecidos, isto é, cartilagem e osso. Nesse sentido, estudos animais com células mesenquimais originadas da medula óssea têm demonstrado capacidade de regenerar os tecidos ósseos, aumentar a densidade mineral e promover a formação de osso e cartilagem.^{14,20} Em estudos que avaliam o uso de fatores de crescimento (BMP-2, VEGF, TGF-B1, IGF E FGF) foi demonstrado a capacidade osteoindução e diferenciação celular.^{17,21}

Há uma grande preocupação em relação ao tipo de material (PGA, PCL, PLA, PLGA ou HA) e a macroestrutura dos arcabouços, pois além de terem de apresentar alta resistência mecânica, dever

ter uma topografia que permita infiltração celular e a associação de fatores de crescimento (Figura 3).⁸ Além dos polímeros biodegradáveis, que apresentam excelente propriedade osteocondutora, os materiais naturais (quitosana e colágeno) apresentam a vantagem de serem naturalmente osteoindutivos.²²

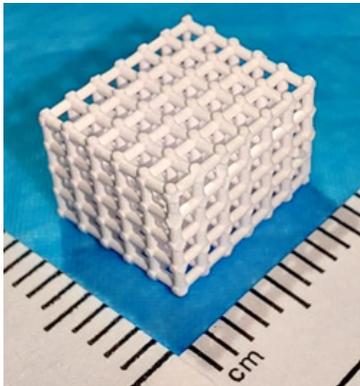


Figura 3 - Imagem ilustrativa. Arcabouço biodegradável cerâmico impresso em 3D. Poros simétricos e interconexão de poros. Fonte: Arquivos do SBRC/MGH, Boston, MA, USA.

FOSSA GLENÓIDE E EMINÊNCIA ARTICULAR

A fossa glenóide e a eminência articular compõem a ATM fazem parte da porção escamosa do osso temporal. Dentre as estruturas que estão associadas a ATM, a fossa glenóide e a eminência representam a área com menor quantidade de estudo, uma vez que os incidentes envolvendo essas estruturas podem ser raros, e quando ocorrem, na maioria das vezes são tratados de modo conservador ou submetidos a substituição por próteses.²³

A interface osso-cartilagem dessa região representa um desafio para a engenharia de tecidos, sendo assim, ainda não existem publicações do uso de arcabouços tridimensionais nessa região.⁵ A maioria dos estudos vêm propondo o uso de células para reparo de pequenos defeitos como, por exemplo, o uso de células mesenquimais derivadas da medula ou do tecido adiposo, condrócitos e até mesmo osteoblastos.²⁴ A Tabela 2 apresenta as principais fontes de células, materiais de suporte (scaffolds) e fatores de crescimento usados para a engenharia de tecidos das estruturas da ATM.

Tabela 2 - Principais fontes de células, materiais de suporte e fatores de crescimento usados para engenharia de tecidos das estruturas da ATM. Fonte: Adaptada de Aryaei et al. (2016)³ e Aciri et al. (2019)⁵.

| Estrutura da ATM | | | | |
|--------------------------|---|--|---|---|
| | Disco articular | Cartilagem do côndilo | Côndilo mandibular | Fossa glenóide / Eminência articular |
| Fontes de células | Condrócitos costais, Células primárias do disco, Células estromais mesenquimais multipotentes, células tronco do cordão umbilical e células tronco embrionárias pluripotentes | Células primárias do disco, Células-tronco mesenquimais de cordão umbilical humano | Osteoblastos e Condrócitos maduros; Células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea | Células mesenquimais derivadas da medula-óssea ou do tecido adiposo, Condrócitos e Osteoblastos maduros |
| Materiais para scaffolds | Colágeno poroso, Ácido poli-glicólico, Ácido poli-láctico, Ácido poli-L-láctico, Alginato hidrógeno, Politetrafluoretileno | Ácido poli-glicólico | Ácido polietileno-glicol, Policaprolactona, Ácido poli-láctico-glicólico, cerâmicas a base de cálcio fosfato (hidroxiapatita e tric-cálcio-fosfato) | Não consta |
| Fatores de crescimento | Fator de Crescimento derivado das plaquetas (PDGF), Fator de crescimento de Fibroblastos (bFGF), Fator transformador de crescimento beta 1 e beta 3 (TGFb1, TGFb3) e Fator de Crescimento semelhante a Insulina (IGF-I) | Fator de crescimento de Fibroblastos (bFGF), Fator transformador de crescimento beta 1 (TGFb1), Fator de Crescimento semelhante a Insulina (IGF-I) e Fator de crescimento epidérmico | Fator transformador de crescimento beta 1 (TGFb1) e Fator de Crescimento semelhante a Insulina (IGF-I) | Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) e Fator transformador de crescimento beta 1 (TGFb1) |

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Na última década, os avanços no campo da ciência dos biomateriais, engenharia de tecidos e terapias com células-tronco levaram ao desenvolvimento de tratamentos menos invasivos e alternativos para a reparação ou substituição dos tecidos da ATM.^{1,3-6} Terapias baseadas em células envolvendo proliferação e transplante de células-tronco combinadas com diferentes

biomateriais e fatores de crescimento têm demonstrado capacidades regenerativas.^{25,26} Além disso, arcabouços acelulares (livres de células) têm sido explorados em modelos animais com fins de regenerar a unidade osteocondral.²¹

Os avanços científicos e tecnológicos disponíveis fornecem uma base sólida para cientistas e cirurgiões superarem os desafios que

ainda existem no campo da engenharia de tecidos da ATM, como a seleção adequada de fontes de células, biomateriais de suporte e fatores de crescimento. Uma compreensão detalhada dos tecidos nativos e das doenças da ATM são essenciais para pesquisadores que desejam desenvolver e aumentar o sucesso de substituições biológicas permanentes da ATM.

REFERÊNCIAS

1. Murphy MK, MacBarb RF, Wong ME, Athanasiou KA. Temporomandibular joint disorders: A review of etiology, clinical management, and tissue engineering strategies. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013 Nov-Dec;28(6):e393-414.
2. National Institute of Dental and Craniofacial Research. (July 2018). Acessado em 1º de fevereiro, 2021, de <https://www.nidcr.nih.gov/research/data-statistics/facial-pain>
3. Aryaei A, Vapniarsky N, Hu JC, Athanasiou KA. Recent tissue engineering advances for the treatment of temporomandibular joint disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2016 Dec;14(6):269-79.
4. Salash JR, Hossameldin RH, Almarza AJ, Chou JC, McCain JP, Mercuri LG, Wolford LM, Detamore MS. Potential indications for tissue engineering in temporomandibular joint surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Apr;74(4):705-11.
5. Acri TM, Shin K, Seol D, Laird NZ, Song I, Geary SM, Chakka JL, Martin JA, Salem AK. Tissue Engineering for the temporomandibular joint. *Review Adv Healthc Mater*. 2019 Jan;8(2):e1801236.
6. Donahue RP, Hu JC, Athanasiou KA. Remaining Hurdles for tissue-engineering the temporomandibular joint disc. *Review Trends Mol Med*. 2019 Mar;25(3):241-256.
7. List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: old ideas and new concepts. *Cephalalgia*. 2017 Jun;37(7):692-704.
8. Dormer NH, Busaidy K, Berkland CJ, Detamore MS. Osteochondral interface regeneration of rabbit mandibular condyle with bioactive signal gradients. *J Oral Maxillofac Surgery*. 2011 Jun;69(6):e50-7.
9. Hakim MA, Guastaldi FPS, Liapaki A, Ahn DY, Mueller ML, Troulis MJ, McCain JP. In vivo investigation of temporomandibular joint regeneration: development of a mouse model. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Jul;49(7):940-4.
10. Monteiro JLGC, Takusagawa T, Vasconcelos BCE, Pai SI, McCain JP, Guastaldi FPS. A rabbit model to investigate temporomandibular joint osteochondral regeneration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2021. In Press, Journal Pre-proof. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.12.004>
11. Detamore MS, Athanasiou KA. Structure and function of the temporomandibular joint disc: implications for tissue engineering. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Apr;61(4):494-506.
12. Kobayashi E, Nakahara T, Inoue M, Shigeno K, Tanaka A, Nakamura T. Experimental study on in situ tissue engineering of the temporomandibular joint disc using autologous bone marrow and collagen sponge scaffold. *J Hard Tiss Biol*. 2015 Apr;24(2):211-8.
13. Ahtiainen K, Mauno J, Ellä V, Hagström J, Lindqvist C, Miettinen S, Ylikomi T, Kellomaki M, Seppanen R. Autologous adipose stem cells and polylactide discs in the replacement of the rabbit temporomandibular joint disc. *J R Soc Interface*. 2013 May 29;10(85):20130287.
14. Chen K, Man C, Zhang B, Hu J, Zhu SS. Effect of in vitro chondrogenic differentiation of autologous mesenchymal stem cells on cartilage and subchondral cancellous bone repair in osteoarthritis of temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Feb;42(2):240-8.
15. Wu Y, Gong Z, Li J, Meng Q, Fanf W, Long X. The pilot study of fibrin with temporomandibular joint derived synovial stem cells in repairing TMJ disc Perforation. *Biomed Res Int*. 2014 Apr;2014:454021.
16. Morouço P, Ângelo D, Francisco L, Moura C, Alves N. Tissue engineering for temporomandibular joint disc repair and regeneration: a methodological perspective. *Adv Cell Mol Otolaryngol*. 2016 Jan;4(1):33709.

17. Allen K, Athanasiou K. Scaffolds and growth factor selection in temporomandibular joint disc engineering. *J Dent Res.* 2008 Feb;87(2):180-185.
18. Legemate K, Tarafder S, Jun Y, Lee C. Engineering Human TMJ Discs with Protein-Releasing 3D-Printed Scaffolds. *J Dent Res.* 2016 Jul;95(7):800-7.
19. Francisco L, Moura C, Viana T, Angelo D, Morouço P, Alves N. Poly(ϵ -caprolactone) and Polyethylene Glycol Diacrylate-based Scaffolds for TMJ Bioengineered Disc Implants. *Procedia Manufacturing.* 2017 Jan;12:291-7.
20. Guastaldi FPS, Hakim MA, Liapaki A, Lowe B, Faquin WC, Thamm JR, et al. Are stem cells useful in the regeneration and repair of cartilage defects in the TMJ condyle? An in vivo study. *J Dent & Oral Disord.* 2021 Apr;7(2):1159.
21. Chin AR, Gao J, Wang Y, Taboas JM, Almarza AJ. Regenerative potential of various soft polymeric scaffolds in the temporomandibular joint condyle. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Sep;76(9):2019-26.
22. Helgeland E, Shanbhag S, Pedersen TO, Mustafa K, Rosen A. Scaffold-based temporomandibular joint tissue regeneration in experimental animal models: A systematic review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018; Aug;24(4):300-16.
23. Kent JN, Block MS, Homsy CA, Prewitt 3rd JM, Reid R. Experience with a polymer glenoid fossa prosthesis for partial or total temporomandibular joint reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986 Jul;44(7):520-33.
24. Makris EA, Gomoll AH, Malizos KN, Hu JC, Athanasiou KA. Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Jan;11(1):21-34.
25. Brady MA, Sivananthan S, Mudera V, Liu Q, Wiltfang J, Warnke PH. The primordium of a biological joint replacement: coupling of two stem cell pathways in biphasic ultrarapid compressed gel niches. *J Cranio Maxill Surg.* 2011 Jul;39(5):380-6.
26. Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Oct;9(10):584-94.