

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

## REVIEW

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ MALASSEZ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΛΦΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ

## THE ROLE OF THE EPITHELIAL CELL RESTS OF MALASSEZ IN PULPAL AND PERIODONTAL PATHOLOGY

Τ.Γ. ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗΣ<sup>1</sup>, Ε. ΜΕΛΙΟΥ<sup>2</sup>, Κ.Ι. ΤΟΣΙΟΣ<sup>3</sup>, Ν.Π. ΚΕΡΕΖΟΥΔΗΣ<sup>4</sup>.

T.G. KONTOGIANNIS<sup>1</sup>, E. MELIOU<sup>2</sup>, K.I. TOSIOS<sup>3</sup>, N.P. KERIZOUDIS<sup>4</sup>

Τα επιθηλιακά υπολείμματα του Malassez (epithelial rests of Malassez, ERM) είναι ομάδες κυττάρων που παραμένουν στο περιρρίζιο μετά τη εκφύλιση του ειλύτρου του Hertwig. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή των μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών των ERM, καθώς και του ρόλου τους στο φυσιολογικό περιρρίζιο και στην περιοδοντική και περιακρορριζική παθολογία. Η βιβλιογραφική αναζήτηση αφορούσε μελέτες των ιστολογικών και παθολογικών χαρακτηριστικών των επιθηλιακών υπολειμμάτων του Malassez, σε χρονική περίοδο πενήντα τεσσάρων ετών (1965-2019) στις μηχανές αναζήτησης PubMed, Google Scholar και Scopus, με κατάλληλες λέξεις-κλειδιά. Συμπεραίνεται πως ο ρόλος των ERM στη φυσιολογία και την παθολογία του πολφού και του περιοδοντίου είναι πολύ ενδιαφέρον και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, καθώς η κατανόησή του μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών αναπληρωτικών τεχνικών.

**ABSTRACT** The epithelial cell rests of Malassez (ERM) are groups of cell that remain within the periodontal ligament after the disintegration of Hertwig's epithelial root sheath. The aim of this review is to describe the morphological and functional characteristics of the ERM, as well as their role in normal periodontal ligament, periodontal and periapical pathology. Literature research concerned studies on the histological and pathological features of the epithelial rests of Malassez, within a fifty-four-year period (1965-2019) in PubMed, Google Scholar and Scopus, using appropriate key words.

It is concluded that the role of the ERM in pulpal and periodontal physiology and pathology is very interesting and requires further research, since its understanding may help development of new therapeutic and regenerative techniques.

**Όροι ευρετηρίασης** Οδοντογένεση, επιθηλιακά υπολείμματα του Malassez, περιρρίζιο, νοσήματα των δοντιών

**Key words** Odontogenesis, epithelial rests of Malassez, periodontal ligament, tooth diseases

<sup>1</sup> Ενδοδοντολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Εργαστήριο Ενδοδοντίας, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

<sup>1</sup> Endodontist, Clinical instructor, Dept. Endodontics, Dental School, NKUoA

<sup>2</sup> Διδάκτωρ Ενδοδοντίας, Εργαστήριο Ενδοδοντίας, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

<sup>2</sup> PhD Endodontist, Clinical instructor, Dept. Endodontics, Dental School, NKUoA

<sup>3</sup> Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

<sup>3</sup> Associate Professor, Dept. Oral Pathology, Dental School, NKUoA

<sup>4</sup> Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Ενδοδοντίας, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

<sup>4</sup> Associate Professor, Dept. Endodontics, Dental School, NKUoA

### Υπεύθυνος Επικοινωνίας

Τ. Γ. Κοντογιάννης  
Φιλοθέου 161 Παγκράτι  
ΤΚ 11632 Αθήνα  
Τηλ: +30 6946355003  
Email: tkontogiannis@hotmail.com

### Correspondence

T. G. Kontogiannis  
161 Filolaou Str.  
11632 Athens  
Email: tkontogiannis@hotmail.com

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα επιθηλιακά υπολείμματα του Malassez (epithelial rests of Malassez, ERM) είναι ομάδες κυττάρων που παραμένουν στο περιρρίζιο μετά την εκφύλιση του ειλύτρου του Hertwig, μιας εμβρυϊκής επιθηλιακής δομής που δημιουργείται από τη συνένωση της εσωτερικής και της εξωτερικής στιβάδας του οργάνου της αδαμαντίνης στην αυχενική αγκύλη, η οποία κατευθύνει τον σχηματισμό της ρίζας.<sup>1</sup> Πήραν το όνομά τους προς τιμήν του Γάλλου ανατόμου και ιστολόγου

Louis-Charles Malassez (1842-1909), που τα περιέγραψε το 1885.<sup>2,3</sup> Τα ERM εντοπίζονται κυρίως στο αυχενικό και το μέσο τριτημόριο του περιρριζίου και τα κύτταρά τους παρουσιάζουν φαινοτυπικά χαρακτηριστικά επιθηλιακών, νευροενδοκρινικών και αρχέγωνων βλαστικών κυττάρων.<sup>4-6</sup>

Τα ERM θεωρείται πως συμμετέχουν στην ανάπτυξη των περιακρορριζικών κύστεων,<sup>7</sup> τη φυσιολογική λειτουργία του περιρριζίου, την επούλωση των περιοδοντικών ιστών μετά το πέρας της ενεργού φάσης

της περιοδοντικής θεραπείας,<sup>1</sup> την εξωτερική απορρόφηση της ρίζας,<sup>8</sup> τη σύγκληση ανοικτού ακρορριζίου,<sup>9</sup> την ορθοδοντική μετακίνηση,<sup>10</sup> τη δημιουργία πολυφολιθίων<sup>11</sup> και την υπερπληστική πολυφίτιδα.<sup>12</sup> Οι μηχανισμοί που διέπουν τη συμμετοχή των ERM στις παραπάνω φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες δεν είναι πλήρως γνωστοί και η κατανόησή τους θα μπορούσε να συμβάλει σημαντικά στην κλινική πράξη, κυρίως στην εφαρμογή αναπλαστικών τεχνικών στους περιοδοντικούς και περιακρορριζικούς ιστούς.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή των μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών των ERM, καθώς και του ρόλου τους στο φυσιολογικό περιρριζίο και στην περιοδοντική και περιακρορριζική παθολογία.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η βιβλιογραφική αναζήτηση αφορούσε μελέτες των ιστολογικών και παθολογικών χαρακτηριστικών των επιθηλιακών υπολειμμάτων του Malassez. Αναζητήθηκαν μελέτες σε χρονική περίοδο πενήντα τεσσάρων ετών (1965–2019) στις μηχανές αναζήτησης PubMed, Google Scholar και Scopus. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν epithelial rests of Malassez, periodontal ligament, odontogenesis, neuropeptides, growth factors, radicular cyst, σε διάφορους συνδυασμούς μεταξύ τους.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά

Τα ERM αναγνωρίζονται μικροσκοπικά ως μικρές, μεμονωμένες νησίδες στο περιρριζίο. Υποστηρίζεται πως επικοινωνούν μεταξύ τους σχηματίζοντας δίκτυο γύρω από τη ρίζα,<sup>5,7,13–15</sup> άποψη με την οποία δεν συμφωνούν όλες οι μελέτες.<sup>4,16</sup> Το δίκτυο περιγράφεται ως ασυνεχές με «διασυνδεδεμένες» μεταξύ τους νησίδες, που οργανώνονται σε «αλυσίδες» μικρού ή μεγαλύτερου μήκους στον συνδετικό ιστό του περιρριζίου.<sup>5,13,15</sup> Τοπογραφικά τα περισσότερα ERM εντοπίζονται στο αυχενικό και το μέσο τριτημόριο του περιρριζίου,<sup>4–6</sup> αν και υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ομοιόμορφη κατανομή σε όλη την έκταση του περιρριζίου.<sup>16</sup>

Τα ERM αποτελούνται από ετερογενή κυτταρικό πληθυσμό, που περιλαμβάνει επιθηλιακά, νευροενδοκρινικά και αρχέγονα βλαστικά κύτταρα. Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι κυρίως μεταβολικά αδρανή, με υψηλή αναλογία πυρήνα-κυτταροπλάσματος, τονοϊνίδια, περιορισμένο αδρό ενδοπλάσματικό δίκτυο, λίγα ριβοσώματα και πολλή μιτοχόνδρια.<sup>17–19</sup> Εδράζονται σε βασική μεμβράνη,<sup>17,18</sup> με την οποία ενώνονται με ημιδεσμοσώματα, ενώ μεταξύ τους αναπτύσσονται δεσμοσώματα και χασματικές συνάψεις (gap junctions).<sup>16</sup> Αναφέρεται επίσης η παρουσία πρωτογενών κροσσών (primary cilium), η λειτουργία των οποίων είναι ασαφής.<sup>19</sup>

Στα ERM αναγνωρίζονται κύτταρα με νευροενδοκρινικές ιδιότητες, που εκφράζουν το πεπτίδιο που

σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene-related peptide/CGRP) και την ουσία P (substance P, SP),<sup>20</sup> καθώς και κύτταρα που εκφράζουν τις πρωτεΐνες PGP9.5 και κυτοκερατίνη 20 (CK20), δύο δείκτες των κυττάρων Merkel.<sup>21</sup> Ανάλογο ανοσοϊστοχημικό φαινότυπο παρουσιάζουν και κύτταρα του επιθηλίου των ούλων.<sup>22</sup> Επειδή τα κύτταρα Merkel είναι βραδέως προσαρμοζόμενοι απικοί υποδοχείς, πιθανώς ανάλογο ρόλο διαδραματίζουν τα νευροενδοκρινικά κύτταρα των ERM όσον αφορά την υποστήριξη της περιοδοντικής νεύρωσης και τη μετάδοση νευρικών σημάτων από τον περιοδοντικό σύνδεσμο.<sup>23</sup>

Τα ERM θεωρείται πως διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο σε διεργασίες αναγέννησης του επιθηλίου του περιοδοντίου, επούλωσης τραύματος της πολυφικής κοιλότητας και οργάνωσης της φλεγμονώδους αντίδρασης.<sup>23,24</sup> Πρόσφατα βρέθηκε ότι τα ERM μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οδοντινοβλάστες μέσω επιθηλιομεσεγχυματικής μετατροπής (epithelial-mesenchymal transformation), αν και ο λειτουργικός τους ρόλος και η αλληλεπίδρασή τους με τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα των δοντιών δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.<sup>25</sup> Η βλαστοκυτταρική δραστηριότητα των ERM μελετήθηκε από τους Xiong et al<sup>1</sup> που απομόνωσαν και καλλιέργησαν ERM από τομείς χοίρων και μελέτησαν τη δυνατότητα διαφοροποίησής τους υπό διάφορες συνθήκες. Διαπίστωσαν πως τα ERM έχουν τη δυνατότητα *in vitro* διαφοροποίησης σε οστό, λιποκύτταρα, χονδροκύτταρα και νευρώνες, καθώς και ότι η έκθεσή τους σε συνθήκες οστεοεπαγωγής προώθησε την επιθηλιομεσεγχυματική μετατροπή.

Τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά των ERM μεταβάλλονται όταν τα κύτταρα ενεργοποιηθούν και αποκτήσουν ικανότητα πολυπλασιασμού ή και μετάναστευσης.<sup>19,26,27</sup> Τα ενεργοποιημένα κύτταρα παρουσιάζουν ευχρωματικό πυρήνα, άφθονο κυτταρόπλασμα, με αύξηση του ενδοπλάσματικού δικτύου, και περισσότερα ριβοσώματα, σχηματισμό νέων δεσμίδων από μικροϊνίδια, ελάττωση τονοϊνιδίων και ελάττωση σε αριθμό και μέγεθος των δεσμοσωμάτων και των χασματικών συνάψεων. Γενικά, τα πολυπλασιαζόμενα ERM αποτελούνται από κύτταρα που μοιάζουν με αυτά της βασικής στιβάδας του πλάκώδους επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου,<sup>28</sup> ενώ τα μεταναστευτικά ERM έχουν χαρακτηριστικά παρόμοια με τα πολυπλασιαζόμενα ERM ή μοιάζουν περισσότερο με κύτταρα ακανθωτής στιβάδας πλάκώδους επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου, με περιορισμένα οργανίδια και πλούσιο δίκτυο τονοϊνιδίων.<sup>28</sup> Περιγράφονται επίσης κύτταρα που μοιάζουν με τα κύτταρα της κερατίνης στιβάδας του πλάκώδους επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου.<sup>26</sup>

Στα φυσιολογικά ERM εκφράζονται πρωτεΐνες, όπως κυτοκίνες, νευροπεπίδια, αυξητικοί παράγοντες με τους υποδοχείς τους, καθώς και συστατικά εξωκυττάριας ουσίας.<sup>3</sup> Στον πίνακα 1 συνοψίζονται οι κύριοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί στη μελέτη των κυτταρικών πληθυσμών των ERM.<sup>29</sup>

**Πίνακας 1** Κυτταρικοί πληθυσμοί των ERM και οι αντίστοιχοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα.

Κύτταρα Malassez	
Υποπληθυσμός	Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες
Επιθηλιακά κύτταρα	Κυτοκερατίνες 5, 7, 8, 14, 17, 18, 19
	Καντχερίνες Dsg-2 & Dsc-2, E-καντχερίνη
	Πρωτεΐνη σχετιζόμενη με δεσμόσωμα, Πηλακοφιρίνη-1
	Ιντεγκρίνη α6/CD49f
Νευροενδοκρινικά κύτταρα	CGRP, VIP, ουσία P
	Κύτταρα δίκην Merkel: PGP9.5, CK20
Αρχέγονα κύτταρα	Εμβρυικά βλαστοκύτταρα: oct-4, Nanog, SSEA-4
	Επιθηλιακά βλαστοκύτταρα: ABCG2, ΔNp63, p75, EpCAM, Bmi-1
	Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα: CD44, CD29, HSP90b

## ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Οι κυτοκίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην περιακρορριζική φλεγμονή<sup>30</sup> και η έκφραση κυτοκινών από το επιθήλιο περιακρορριζικών κύστεων έχει συσχετιστεί με την απορρόφηση του οστού που συνοδεύει την ανάπτυξη των κύστεων.<sup>31</sup> *In vitro* οι Liu et al<sup>32</sup> ταυτοποίησαν το mRNA ERM φυσιολογικού περιρριζίου χοίρων μετά την προσθήκη λιποπολυσακχαριτών (LPS) από *E. coli*. Στα κύτταρα που προστέθηκαν LPS αναγνωρίστηκαν οι υποδοχείς CD14 για LPS, καθώς και έκφραση κυτοκινών, όπως ιντερλευκινών (IL) IL-1α, IL-6, IL-8 και β-defensine 1, σε αντίθεση με την απουσία τους από τους μάρτυρες. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι τα ERM παράγουν κυτοκίνες μετά την επίδραση βακτηριακού ερεθίσματος, ο ρόλος των οποίων στην περιακρορριζική φλεγμονή και την παθολογία των κύστεων δεν έχει μελετηθεί.

## ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥΣ

Οι Gotz et al<sup>6</sup> μελετώντας νεογιλά δόντια βρήκαν ότι τα ERM είναι θετικά για τον ινσουλινομιμητικό αυξητικό παράγοντα 2 (insulin-like growth factor, IGF-II) και για τη δεσμευτική πρωτεΐνη-6 αυτού (IGFBP-6). Επίσης, οι Yamanaka et al<sup>33</sup> αναφέρουν την έκφραση από τα ERM του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor, EGF) και του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (fibroblastic growth factor, FGF-1), καθώς και του αυξητικού παράγοντα των κερατινοκυττάρων (keratinocyte growth factor, KGF). Η ταυτόχρονη έκκριση IGF-II και IGFBP-6 ίσως δημιουργεί έναν αυτοκρινή μηχανισμό ελέγχου του φυσιολογικού πολλαπλασιασμού των ERM, ο οποίος διαταράσσεται από τη φλεγμονή, οδηγώντας σε διαταραχή του πολλαπλασιασμού των ERM και σχηματισμό περιακρορριζικής κύστης.<sup>6</sup>

Στα ERM εκφράζεται ο υποδοχέας trkA, διαμέσου του οποίου ασκεί τη δράση του ο αυξητικός παράγοντας νεύρων (nerve growth factor, NGF).<sup>5,14</sup> Στο περιρριζίο αρουραίων η έκφραση του trkA στα ERM είναι

σταθερή, ιδιαίτερα όταν η ανίννευσή του γίνεται με αντίσωμα έναντι του ενδοκυττάρου τμήματος του trkA, όταν ακόμη και οι νευρικές ίνες του περιρριζίου δεν είναι θετικές.<sup>5,14</sup> Αντίθετα, ο trkB που είναι υποδοχέας για τον νευροτροφικό παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) εκφράζεται σε ινοβλάστες, οστεοκλάστες, οδοντοκλάστες, οστεϊνοβλάστες και νεύρα, αλλά όχι σε ERM. Η αφαίρεση του κάτω φατνιακού νεύρου οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της κατανομής των trkA θετικών ERM.<sup>5</sup> Σε αυτή την περίπτωση, ο trkA εκφράζεται πολύ ασθενώς και μόνο στην περιφέρεια ορισμένων κυττάρων με άφθονο κυτταρόπληγμα, κατά κύριο λόγο σε οστεοκλάστες.<sup>5</sup> Η παρουσία του trkA στα ERM, εκτός του ότι συνδέεται πιθανώς με νευρογενή δραστηριότητα (π.χ. αισθητηριακό ρόλο), ενδέχεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.<sup>34</sup>

## ΝΕΥΡΟΠΕΠΤΙΔΙΑ

Σε φυσιολογικό περιρριζίο από γάτες βρέθηκε ότι κύτταρα των ERM εκφράζουν CGRP,<sup>20,35</sup> SP,<sup>20</sup> καθώς και το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπίδιο (vasoactive intestinal polypeptide, VIP),<sup>21</sup> νευροπεπίδια με ρόλο στη ρύθμιση της αιματικής ροής και την επούλωση στο περιρριζίο. Επιπλέον, είναι πιθανόν πως σχετίζονται με τη ρύθμιση της ανάπτυξης και αναγέννησης των ιστών της περιοχής, ασκώντας δράση με παρακρινή μηχανισμό,<sup>36</sup> δηλαδή τα νευροπεπίδια δρουν σε κύτταρα γειτονικά εκείνων στα οποία παράγονται, χωρίς να γίνεται μεταφορά τους μέσω της κυκλοφορίας. Ανάλογος μηχανισμός αναπτύσσεται στα νευροενδοκρινικά κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου.<sup>37</sup> Ο Tadokoro<sup>38</sup> περιέγραψε την έκφραση PGP9.5 σε ERM στο αυχενικό τριτημόριο του περιρριζίου γατιών. Τα PGP9.5 θετικά κύτταρα περιβάλλονταν από PGP9.5 αρνητικά κύτταρα. Ο PGP9.5 είναι δείκτης που έχει συσχετιστεί με αντι-αποπτωτική δράση στα νευροενδοκρινικά κύτταρα του παγκρέατος,<sup>39</sup> εκφράζεται δε στα κύτταρα Merkel, που είναι μη

κερατινοκύτταρα του επιθήλιου των καθυπτικών επιθηλίων με αισθητηριακό ρόλο.<sup>40</sup> Πιθανώς, η παρουσία PGP9.5 είναι ενδεικτική νευροενδοκρινικής ή αισθητηριακής λειτουργίας στα ERM, ωστόσο το εύρημα δεν έχει επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο.

### ΝΕΥΡΙΚΕΣ ΙΝΕΣ

Οι Lambrichts et al<sup>16</sup> βρήκαν σε περιρριζίο ανθρώπινων δοντιών, σε απόσταση  $0,5 \pm 0,31 \mu\text{m}$  από τα επιθηλιακά κύτταρα, αμύελες νευρικές απολήξεις σε 20 από 23 νησίδες ERM. Οι Kjaer και Nolting,<sup>15</sup> μελετώντας περιρριζίο από ανθρώπινα δόντια, παρατήρησαν πως οι νευρικές ίνες βρίσκονται στο διαμέρισμα του περιρριζίου που αφορίζεται από το δίκτυο ERM και την οστεΐνη της ρίζας, ωστόσο βρήκαν ελάχιστες νευρικές ίνες σε σχέση με τα ERM. Η ανάπτυξη και κατανομή τους φαίνεται πως σχετίζεται άμεσα με τον *trkA* και κατ' επέκταση με τον παράγοντα NGF.<sup>5</sup> Τα αποτελέσματα για τη σχέση των ERM με νευρικές ίνες σε αρουραίους είναι αντικρουόμενα.<sup>14</sup> Αν και δεν βρέθηκε άμεση νεύρωση των ERM, το εύρημα αυτό αποδόθηκε στο είδος του οργανισμού, άρα δεν αποκλείεται να υπάρχει άμεση νεύρωση σε άλλα είδη.

### ΚΥΤΟΚΕΡΑΤΙΝΕΣ

Η έκφραση κυτοκερατινών (CK) σε ERM έχει μελετηθεί ανοσοϊστοχημικά στον άνθρωπο και σε πειραματόζωα. Οι Gao et al<sup>41</sup> μελέτησαν την έκφραση CKs σε ERM, που αναγνωρίστηκαν σε 10 περιακρορριζικά κοκκιώματα, 10 περιακρορριζικές κύστεις, 10 περιακρορριζικά κοκκιώματα με ποληλαπλάσιαζόμενα ERM και στο φυσιολογικό περιρριζίο 6 ακέραιων τρίτων γομφίων. Τα ERM εξέφραζαν CK19 στις κεντρικές περιοχές, σε αντίθεση με την έκφρασή της στη βασική στιβάδα του επιθήλιου των κύστεων και CK5 στη βασική στιβάδα, παρόμοια με το επιθήλιο των περιακρορριζικών κύστεων. Αντίθετα, τα ποληλαπλάσιαζόμενα ERM ήταν θετικά για CK14, που συνήθως εκφράζεται σε πολύστιβο επιθήλιο, και για CK4 και CK13, που συνήθως εκφράζονται σε μη-κερατινοποιημένο επιθήλιο. Η διαφορά στην έκφραση CKs μεταξύ φυσιολογικών ERM και ποληλαπλάσιαζόμενων ERM αποδόθηκε σε φαινοτυπικές μεταβολές εξαιτίας της επίδρασης μεσοθηλιών φλεγμονής. Οι Sculean et al<sup>42</sup> μελέτησαν τις CKs 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 16 και 19, σε ERM και στο προσπεφυκός επιθήλιο, που προερχόταν από πειραματικές περιοδοντικές βλάβες σε 3 πιθήκους και από ενδοοστικές βλάβες 12 ασθενών με χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης, στους οποίους είχε γίνει κατευθυνόμενη ιστική ανάπλαση ή εφαρμογή Emdogain® ή ανοιχτή απόξεση. Η έκφραση των παραπάνω CKs δεν μεταβλήθηκε στο προσπεφυκός επιθήλιο με καμία από τις τρεις τεχνικές, ενώ στα ERM σε αναγεννημένο περιρριζίο, όπου εφαρμόστηκε κατευθυνόμενη ιστική ανάπλαση ή Emdogain® δεν ανιχνεύθηκε θετική έκφραση κερατινών. Οι Stoll et al<sup>43</sup> μελέτησαν ανοσοϊστοχημικά την έκφραση των CKs 5, 7, 10, 13, 17 και 19 σε 15 οδοντογενείς κερατινοκύστεις, 30 οδοντοφόρες και 30 περιακρορριζικές κύστεις. Αν και βρήκαν θετική έκ-

φραση CK5 στο επιθήλιο όλων των κύστεων, παρόμοια δηλαδή εντόπιση με τα ERM,<sup>41</sup> παρατήρησαν ότι το ίδιο ισχύει και για την CK13, η οποία εκφραζόταν μόνο στα ποληλαπλάσιαζόμενα ERM.<sup>41</sup> Επιπλέον, οι Stoll et al<sup>43</sup> βρήκαν πως σε 14 από τις 30 περιακρορριζικές κύστεις, η CK19 εκφραζόταν μόνο στη βασική μεμβράνη, σε αντίθεση με τα ευρήματα των Gao et al,<sup>41</sup> που είχαν δείξει θετική έκφραση για την CK19 σε όλες τις κύστεις και στα κοκκιώματα που είχαν μελετήσει. Άξιο αναφοράς είναι πως οι Stoll et al<sup>43</sup> καταγράφουν και κάποιες διαφορές ως προς το πρότυπο έκφρασης κερατινών στα τρία είδη κύστεων: στις περιακρορριζικές και οδοντοφόρες κύστεις εκφράζονταν κυρίως οι CKs 5, 13 και 19, ενώ στις κερατινοκύστεις εκφράζονταν κυρίως οι CKs 10, 13 και 17.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, και δεδομένου πως τόσο στα ποληλαπλάσιαζόμενα ERM όσο και στο επιθήλιο περιακρορριζικών κύστεων, αλληλάγκομη και στα ERM του περιρριζίου έπειτα από αναγεννητική περιοδοντική θεραπεία, ανιχνεύεται διαφορετική έκφραση κερατινών, φαίνεται πως στα ERM εκφράζονται ορισμένες CKs, ιδίως οι CK5 και CK19, ανάλογα με την παρουσία ή όχι φλεγμονής. Το πρότυπο όμως έκφρασης CKs διαφοροποιείται μαζί με το γενικότερο φαινότυπο των κυττάρων.

### ΕΞΟΚΥΤΤΑΡΙΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Τα ERM σχετίζονται με την παραγωγή πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας της αδαμαντίνης (enamel matrix proteins), κάτι που θεωρείται αναμενόμενο λόγω της προέλευσής τους από το οδοντογενές επιθήλιο. Έχει υποστηριχτεί ότι προϊόντα του ελύτρου που σχετίζονται με την αδαμαντίνη συμμετέχουν στον αρχικό σχηματισμό οστεΐνης κατά μήκος της ρίζας του δοντιού.<sup>44</sup> Οι Hamamoto et al<sup>19</sup> έδειξαν ανοσοϊστοχημικά ότι τα ERM που μετανάστευσαν στον πολφό μετά από διάτρηση υποοδηφικού τοιχώματος γομφίων αρουραίων εξέφραζαν αμελογενίνη, ενώ συνυπήρχε εναπόθεση οδοντικού ιστού που έμοιαζε με αδαμαντίνη, εύρημα το οποίο συνηγείται υπέρ της διαφοροποίησης των κυττάρων αυτών σε κύτταρα με αδαμαντινοβλαστική δραστηριότητα. Ωστόσο, ο Diekwisch<sup>2</sup> μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μάλλον δεν υπάρχουν πρωτεΐνες της αδαμαντίνης στην οστεΐνη και αμφισβητεί τη μεταγραφή του γονιδίου της αμελογενίνης στα επιθηλιακά κύτταρα των ERM. Στον άνθρωπο, στο ακρορριζικό πέρας των δοντιών με αδιάπληστη ρίζα υπάρχει αμελογενίνη που σχετίζεται με την εναπόθεση οδοντικής ουσίας κατά την ολοκλήρωση της διάπλησης της ρίζας.<sup>45</sup> Η κλινική σημασία της παραγωγής πρωτεϊνών θεμέλιας ουσίας της αδαμαντίνης από τα ERM είναι μεγάλη, καθώς για την αναγέννηση των περιοδοντικών ιστών χρησιμοποιείται η ουσία Emdogain® που περιέχει πρωτεΐνες της αδαμαντίνης.<sup>1</sup>

Επίσης, στα ERM βρέθηκε ότι συνθέτονται ουσίες που συνήθως παράγονται από κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης, όπως η οστεοποντίνη (OPN) και η οστεοπροτεγερίνη (OPG).<sup>3</sup> Η OPN είναι μια γλυκοπρω-

τείνη που ανιχνεύεται συνήθως στην επιφάνεια κυτάρων τα οποία σχετίζονται με εναπόθεση ενασβεστωμένων ιστών (συνηθέστερα στις οστεοβλάστες). Έχει βρεθεί πως κατανέμεται έντονα εντός του περιρριζίου και στα ERM, υποδεικνύοντας πιθανό ρόλο της στη διάπληση και την αναγέννηση του περιοδοντίου.<sup>46</sup> Η OPG εμποδίζει τη σύνδεση RANK/RANKL, με τελικό αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών και άρα την αναχαίτιση της απορρόφησης του οστού.<sup>47</sup>

## ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

### ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΟ

Τα ERM συμμετέχουν στη διατήρηση και την αναγέννηση του περιρριζίου και της οστεΐνης.<sup>48</sup> Η αναγέννηση της οστεΐνης πιθανόν πραγματοποιείται από ενεργοποίηση από τα ERM της έκκρισης πρωτεϊνών που υπάρχουν στη θεμέλια ουσία και συνήθως εκφράζονται κατά τη διάπληση του δοντιού,<sup>49</sup> ενώ τα ERM πιθανότατα εμπλέκονται στη διατήρηση και την αναγέννηση του περιρριζίου.<sup>6</sup> Οι Nakao et al<sup>50</sup> χρησιμοποίησαν ERM και μεσεγχυματικά κύτταρα από πειραματόζωα στην αναγέννηση περιοδοντικών ιστών, καθώς φυσιολογικά ο σχηματισμός της ρίζας από το έλυτρο του Hertwig, απ' όπου προέρχονται τα ERM, προκύπτει από την αλληλεπίδραση του επιθηλίου με το υποκείμενο μεσέγχυμα.<sup>1</sup> Διαπίστωσαν πως μόνο ο συνδυασμός ERM-μεσεγχυματικών κυττάρων οδήγούσε σε ιστική αναγέννηση, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκε ο κάθε πληθυσμός κυττάρων από μόνος του το αποτέλεσμα ήταν είτε μόνο επιθηλιακές δομές από τα ERM, είτε μόνο οστό με ή χωρίς συνδετικό ιστό από τα μεσεγχυματικά κύτταρα.

### ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΡΙΖΑΣ

Η απορρόφηση της ρίζας διακρίνεται ιστολογικά σε επιφανειακή, φλεγμονώδη και αντικαταστατική. Η τελευταία χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του περιρριζίου από οστίτη ιστό και συχνά περιγράφεται ως αγκύλωση.<sup>51</sup> Σε μελέτη αναφύτευσης των Loe και Waerhaug<sup>52</sup> σε σκύλους και πιθήκους, φάνηκε πως η απουσία ERM σχετιζόταν με ελάττωση του περιρριζικού χώρου. Οι Hasegawa et al<sup>49</sup> σε αρουραίους έδειξαν πως τα ERM ασκούν προστατευτικό ρόλο από την αγκύλωση, καθώς στις περιοχές όπου εντοπιζόνταν ERM δεν καταγράφηκε απορρόφηση, ενώ η ύπαρξη ERM συνέβαλε στη διατήρηση του εύρους του περιρριζικού χώρου. Σε μελέτη των Billie et al<sup>53</sup> σε νεογινά δόντια παιδιών η απορρόφηση ρίζας συσχετίστηκε με την απουσία επιθηλιακών κυττάρων από τις περιοχές απορρόφησης. Επομένως, αν και δεν υπάρχουν μελέτες που να αφορούν μόνιμα ανθρώπινα δόντια, φαίνεται ότι τα ERM εμπλέκονται στη διατήρηση του περιρριζικού χώρου και έχουν ικανότητα αναστολής της απορρόφησης της ρίζας.

### ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΑΝΟΙΚΤΟΥ ΑΚΡΟΡΡΙΖΙΟΥ

Η διάπληση της ρίζας μπορεί να ολοκληρωθεί μέχρι και 3 χρόνια μετά την ανατολή του δοντιού, επομένως αν στο διάστημα αυτό προκληθεί μια μη αναστρέψιμη βλάβη

στον πολφό, το αποτέλεσμα θα είναι ένα δόντι με ρίζα πιο κοντή από το φυσιολογικό και αδιάπληστο (ανοικτό) ακρορριζίο. Ο ρόλος των ERM στη σύγκλειση ανοικτού ακρορριζίου είναι ασαφής. Αν και υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει την απόφραξη του ανοικτού ακρορριζίου, είτε με μακρόχρονη χρήση υδροξειδίου ασβεστίου<sup>54</sup> είτε με χρήση MTA,<sup>55</sup> σε καμία μελέτη δεν βρέθηκε τεκμηριωμένα εμπλοκή των ERM στην παραγωγή του ενασβεστωμένου ιστού. Οι Ohara και Torabinejad<sup>56</sup> υποστηρίζουν πως σε δόντια με ανοικτό ακρορριζίο που αντιμετωπίζονται χειρουργικά, π.χ. εξαιτίας θραύσης μικροεργαλείου, τα ERM αφαιρούνται κατά το χειρουργείο, επομένως ο ενασβεστωμένος ιστός που αποφράσσει το ακρορριζίο προέρχεται πιθανότατα από κάποια πολυδύναμα βλαστοκύτταρα του οστού και όχι από τα ERM. Αντίθετα, ο Parashos<sup>9</sup> αναφέρει ότι αν ο ενασβεστωμένος ιστός μπορεί να προέλθει μόνον από κύτταρα του οστού, τότε σε εγκάρσια κατάγματα ρίζας, όπου το περιρριζίο εκ φύσεως απομονώνει το οστό από το κάταγμα, η εναπόθεση ενασβεστωμένου ιστού θα ήταν αδύνατη, κάτι που προφανώς δεν ισχύει στην κλινική πράξη. Συνεπώς, τα ERM πιθανόν να έχουν κάποιο ρόλο στην εναπόθεση ενασβεστωμένου ιστού σε καταστάσεις όπως το ανοικτό ακρορριζίο, αλλ'όχι δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα για να τεκμηριωθεί κάτι τέτοιο.

### ΟΡΘΟΔΟΝΤΙΚΗ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ

Ο ρόλος των ERM στη διατήρηση του περιρριζικού χώρου είναι σημαντικός κατά την ορθοδοντική μετακίνηση. Σε ορθοδοντική μετακίνηση ο αριθμός και η πυκνότητα των ERM αυξάνεται σημαντικά,<sup>10,57</sup> ενώ επιπλέον τα κύτταρα παράγουν σε υψηλά επίπεδα EGF,<sup>10</sup> συμμετέχοντας ενεργά στη ρύθμιση του εύρους του περιρριζίου και στην αναδιαμόρφωση του οστού.

### ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΠΟΛΦΟΛΙΘΩΝ

Ο ακριβής μηχανισμός της ενασβεστίωσης του πολφικού ιστού και της δημιουργίας πολφολίθων δεν έχει διερευνηθεί. Πειραματική μελέτη σε αρουραίους έδειξε ότι σε διατρήσεις του υποοφθαλμικού τοιχώματος ήταν δυνατή η διεύθυνση επιθηλιακών κυττάρων από το περιρριζίο και η διαφοροποίησή τους σε κύτταρα που παράγαν οστεο-οδοντίνη και οστεΐνη.<sup>11</sup> Ένα ακόμη ενδιαφέρον στοιχείο είναι πως οι ενασβεστωμένες αυτές δομές είναι έντονα θετικές για την OPN,<sup>58</sup> που όπως αναφέρθηκε παραπάνω εκφράζεται στα ERM. Επομένως, ίσως να υπάρχει κάποια συσχέτιση των ERM με την ενασβεστίωση και πολύ περισσότερο αυτή να δημιουργείται από αντίστοιχα επιθηλιακά υπολείμματα που βρίσκονται εντός του πολφού.

### ΠΕΡΙΑΚΡΟΡΡΙΖΙΚΗ ΚΥΣΤΗ

Σύμφωνα με την επικρατούσα άποψη, σε έδαφος περιεκρορριζικής φλεγμονής τα ERM διεγείρονται, πολλαπλασιάζονται και δίνουν γένεση στην περιεκρορριζική κύστη.<sup>7</sup> Τα επιθηλιακά κύτταρα της περιεκρορριζικής κύστης διακρίνονται αδρά σε βασικά και υπερβασικά. Τα υπερβασικά επιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν

ζουν δομικές ομοιότητες με τα ERM, όπως αυξημένη αναλογία πυρήνα-κυτταροπλάσματος, ριβοσώματα και τονοϊνίδια.<sup>59</sup> Ωστόσο, στο επιθήλιο των κύστεων η σύνδεση των κυττάρων γίνεται μόνο με δεσμοσώματα,<sup>59</sup> ενώ στα ERM υπάρχουν και χασματικές συνάψεις (gap junctions). Επομένως, οι συνδέσεις των επιθηλιακών κυττάρων μοιάζουν περισσότερο με εκείνες των ERM πριν την ενεργοποίηση των τελευταίων. Συνοπτικά, τα χαρακτηριστικά των υπερβασικών επιθηλιακών κυττάρων της περιακρορριζικής κύστης σε σχέση με τα ERM παρουσιάζονται στον πίνακα 2.<sup>29</sup>

Όπως προαναφέρθηκε, τον ποληλαπλασιασμό των ERM επηρεάζουν αυξητικοί παράγοντες, όπως είναι οι IGF-II, EGF, FGF-1, KGF και NGF. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες δείχνουν έκφραση αυξητικών παραγόντων και στις περιακρορριζικές κύστες, ιδιαίτερα στο επιθήλιο. Σε περιακρορριζικές και οδοντοφόρες κύστες έχει αναφερθεί έκφραση του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού (transforming growth factor alpha, TGF-α) στη βασική μεμβράνη, των EGF και EGFR στις υπερβασικές στιβάδες του επιθηλίου<sup>60</sup> και του KGF στο επιθήλιο περιακρορριζικών κύστεων και σε επιθηλιακά στοιχεία των περιακρορριζικών κοκκιωμάτων.<sup>41</sup> Ωστόσο, ο KGF έχει δράση στα ERM μόνο κατόπιν ενεργοποίησής τους. Δεδομένου μάλιστα πως το πρότυπο έκφρασης CKs στα ERM διαφοροποιείται πριν και μετά την ενεργοποίησή τους, υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ φλεγμονής που προκαλεί την ενεργοποίηση των ERM, έκφρασης KGF και επιθηλιακού ποληλαπλασιασμού.

**ΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΗ ΠΟΛΦΙΤΙΔΑ**

Η υπερπληστική πολφίτιδα είναι μια ιδιαίτερη μορφή χρόνιας πολφίτιδας, στην οποία ο πολφός προβάλλει μέσα από μια περιορισμένης έκτασης αποκάλυψη λόγω τερηδόνας, υπερπλησσεται και πληροί την κοιλότητα της τερηδονισμένης μύλης.<sup>61-63</sup> Εμφανίζεται σε νεαρούς ασθενείς και συσχετίζεται με την πολύ καλή αιμάτωση που έχει ο πολφός στα άτομα αυτά, καθώς όσο πλουσιότερη είναι η αιμάτωση, τόσο περισσότερο αντιστέκεται ο πολφός στα μικροβιακά ερεθίσματα, άρα και στην ανάπτυξη φλεγμονής.<sup>61</sup> Συνήθως, υπάρχει ήπια ενόχληση κατά τη μάσηση, καθώς ο υπερπληστικός πολφός τραυματίζεται από τον ανταγωνιστή. Η απουσία συμπτωμάτων οφείλεται στο ότι η υπερπλησία του πολφικού ιστού και η προβολή του μέσα από την περιοχή της αποκάλυψης αποτρέπει την αύξηση της ενδοποφικής πίεσης που σχετίζεται με συμπτώματα.<sup>62</sup> Η διάγνωση στηρίζεται στα κλινικά και ακτινο-

γραφικά ευρήματα και η αντιμετώπιση συνίσταται σε ενδοδοντική θεραπεία.<sup>63</sup> Ιστολογικά, ο υπερπληστικός ιστός αποτελείται από συνδετικό ιστό με πολυάριθμα αιμοφόρα αγγεία και διήθηση από χρόνια φλεγμονώδη κύτταρα και καλύπτεται από πολύστιβο πηλακώδες επιθήλιο.<sup>62</sup> Το τελευταίο εύρημα είναι μη αναμενόμενο, αφού στον πολφό δεν έχει περιγραφεί η παρουσία επιθηλίου. Η συνηθέστερη εξήγηση που δίνεται είναι πως το επιθήλιο προέρχεται από τα ούλη, ειδικά σε εκτεταμένες υπερπλησίες, όπου υπάρχει διασύνδεση του υπερπληστικού ιστού με τα ούλη.<sup>63</sup>

Τελευταία, διατυπώνεται η άποψη ότι το επιθήλιο προέρχεται από επιθηλιακά υπολείμματα, αντίστοιχα των ERM, τα οποία παραμένουν στην πολφική κοιλότητα μετά τον σχηματισμό του πολφού.<sup>12</sup> Ωστόσο, η υπόθεση αυτή δεν έχει ακόμη διερευνηθεί.

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Ο ρόλος των ERM είναι ιδιαίτερα πολυσύνθετος. Οι διάφοροι τύποι κυττάρων που ανευρίσκονται στα ERM, η διάταξή τους στον χώρο γύρω από τη ρίζα, καθώς και η συσχέτισή τους με νευρογενή, νευροενδοκρινή και νευρική λειτουργία είναι οι βασικοί λόγοι που τα ERM φαίνεται πως εμπλέκονται σε τόσο πολλές παθολογικές καταστάσεις. Η παρουσία των ERM σε ένα τρισδιάστατο δίκτυο σε όλη την έκταση του περιρριζίου,<sup>4,5,15,16</sup> καθώς και η απουσία περιρριζικού χώρου όταν τα ERM εκλείπουν, μπορεί να σημαίνει πως τα κύτταρα αυτά λειτουργούν ως ένας μηχανισμός «ομοιοστάσης» για το περιρρίζιο. Συγκεκριμένα, τα ενεργοποιημένα κύτταρα συμμετέχουν σε διεργασίες αναγέννησης των περιοδοντικών ιστών, ενώ η απουσία τους, π.χ. λόγω υπέρμετρης απόξεσης της ρίζας ή νέκρωσής τους σε ολική εκγόμφωση κατόπιν παρατεταμένης παραμονής του δοντιού εκτός φατνίου, οδηγεί σε εκφύλιση του περιρριζίου και αγκύλωση.<sup>8,49</sup> Λόγω ακριβώς της κλινικής σημασίας που έχει η υπόθεση αυτή, είναι απαραίτητο οι κλινικές πράξεις που εστιάζονται στον περιρριζικό και περιακρορριζικό χώρο να διασφαλίζουν τη ζωτικότητα των ERM, καθώς φαίνεται πως είναι πολύ σημαντικός επουλωτικός παράγοντας. Το γεγονός αυτό ενισχύεται και από το εύρημα πως στα ERM εκφράζονται οι παράγοντες VIP, SP και CGRP,<sup>20,21,35</sup> οι οποίοι ρυθμίζουν την αιματική ροή της περιοχής όπου εκφράζονται και κατ' επέκταση την επουλωτική ικανότητα του περιρριζίου. Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα είναι τα στοιχεία που προκύπτουν για τη νευροενδοκρινή, νευρογενή και/ή νευρική δραστηριότητα των ERM.

**Πίνακας 2** Σύγκριση των υπερβασικών επιθηλιακών κυττάρων της περιακρορριζικής κύστης με τα ERM.

	Υπερβασικά επιθηλιακά κύτταρα	ERM
Αναλογία πυρήνα-κυτταροπλάσματος	Μεγάλη	Μεγάλη
Ριβοσώματα-τονοϊνίδια	Λίγα	Λίγα
Τρόπος σύνδεσης	Δεσμοσώματα	Δεσμοσώματα και χασματικές συνάψεις
Συμπύκνωση DNA (ετεροχρωματίνη-ευχρωματίνη)	Ευχρωματίνη	Ετεροχρωματίνη
Μιτωτική δραστηριότητα	Περιορισμένη πριν την ενεργοποίηση	Περιορισμένη

Έχει τεκμηριωθεί η παρουσία στα ERM κυττάρων που μοιάζουν με κύτταρα Merkel,<sup>38-40</sup> τα οποία στο καλυπτικό επιθήλιο έχουν αισθητηριακό ρόλο. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει αισθητηριακή δραστηριότητα των ERM. Δεδομένου πως από τους ιστούς του περιοδοντίου το περιρριζίο διαθέτει εκτεταμένη νεύρωση, και λαμβάνοντας υπόψη την κατανομή των ERM σε δίκτυο σε όλη την έκταση του περιρριζίου, είναι πιθανόν να παρέχουν έναν υποστηρικτικό-συμπληρωματικό ρόλο στη νεύρωση του περιρριζίου. Για την επιβεβαίωση της υπόθεσης αυτής απαιτείται περαιτέρω μελέτη.

Η τεκμηριωμένη έκφραση του υποδοχέα *trkA* στα ERM,<sup>5,14</sup> ο οποίος έχει υψηλή συγγένεια για τον NGF που ευθύνεται για την ανάπτυξη και διατήρηση των νευρικών κυττάρων και της πηλαστικότητας των νευρικών ινών, υποδηλώνει πως τα ERM, εκτός από αισθητηριακό ρόλο, ενδέχεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη των νεύρων.<sup>34</sup> Η αφαίρεση του κάτω φατνιακού νεύρου έχει δείξει πως οδηγεί σε σημαντική ελάττωση και εκφύλιση των ERM, κάτι που επιβεβαιώνει τον νευρογενή ρόλο που παίζουν τα κύτταρα αυτά.<sup>5,14</sup>

Τέλος, σήμερα θεωρείται δεδομένο πως τα ERM σχετίζονται με τη δημιουργία φλεγμονωδών οδοντογενών κύστεων, κυρίως των συχνών περιακρορριζικών κύστεων. Στην περιφέρεια των κύστεων αυτών έχει αναφερθεί πως υπάρχει εκτεταμένο δίκτυο νευρικών ινών<sup>29</sup> και δεδομένου του νευρογενούς ρόλου των ERM, είναι πιθανόν τα κύτταρα αυτά να δημιουργούν το κατάλληλο περιβάλλον, π.χ. μέσω αύξησης των επιπέδων NGF, ώστε να δημιουργηθεί αυτό το νευρικό δίκτυο. Για να επιβεβαιωθεί μια τέτοια υπόθεση απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ρόλος των ERM στη φυσιολογία και την παθολογία του πορήφου και του περιοδοντίου είναι πολύ ενδιαφέρων και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, καθώς η κατανόησή του μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών αναπληρωτικών τεχνικών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. XIONG J, GRONTHOS S, BARTOLD PM. Role of the epithelial cell rests of Malassez in the development, maintenance and regeneration of periodontal ligament tissues. *Periodontol* 2000 2013, 63: 217-33.
2. DIEKWISCH TG. The developmental biology of cementum. *Int J Dev Biol* 2001, 45: 695-706.
3. RINCON JC, YOUNG WG, BARTOLD PM. The epithelial cell rests of Malassez—a role in periodontal regeneration? *J Periodontal Res* 2006, 41: 245-52.
4. VALDERHAUG J. Epithelial cells in the periodontal membrane of teeth with and without periapical inflammation. *Int J Oral Surg* 1974, 3: 7-16.

5. YAMASHIRO T, FUJIYAMA K, FUKUNAGA T, WANG Y, TAKANO-YAMAMOTO T. Epithelial rests of Malassez express immunoreactivity of TrkA and its distribution is regulated by sensory nerve innervation. *J Histochem Cytochem* 2000, 48: 979-84.
6. GOTZ W, LOSSDÖRFER S, KRÜGER U, BRAUMANN B, JÄGER A. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factor-II and its binding protein-6 in human epithelial cells of Malassez. *Eur J Oral Sci* 2003, 111: 26-33.
7. TEN CATE AR. The epithelial cell rests of Malassez and the genesis of the dental cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972, 34: 956-64.
8. LINDSKOG S. Formation of intermediate cementum. II: a scanning electron microscopic study of the epithelial root sheath of the Hertwig in monkey. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982, 2: 161-9.
9. PARASHOS P. Apexification: case report. *Austr Dent J* 1997, 42: 43-6.
10. GUAJARDO G, OKAMOTO Y, COGEN H, ET AL. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in cat paradental tissues during tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000, 118: 210-9.
11. HAMAMOTO Y, NAKAJIMA T, OZAWA H, ET AL. Production of amelogenin by enamel epithelium of Hertwig's root sheath. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996, 81: 703-9.
12. KEINAN D, COHEN RE. The significance of epithelial rests of Malassez in the periodontal ligament. *J Endod* 2013, 39: 582-7.
13. WESSELINK PR, BEERTSEN W. The prevalence and distribution of rests of Malassez in the mouse molar and their possible role in repair and maintenance of the periodontal ligament. *Arch Oral Biol* 1993, 38: 399-403.
14. WOODNUTT DA, BYERS MR. Morphological variation in the tyrosine receptor kinase A-immunoreactive periodontal ligament epithelium of developing and mature rats. *Arch Oral Biol* 2001, 46: 163-71.
15. KJAER I, NOLTING D. The human periodontal membrane: focusing on the spatial interrelation between the epithelial layer of Malassez, fibers, and innervation. *Acta Odontol Scand* 2009, 67: 134-8.
16. LAMBRICHTS I, CREEMERS J, VAN STEENBERGHE D. Periodontal neural endings intimately relate to epithelial rests of Malassez in humans. A light and electron microscope study. *J Anat* 1993, 182: 153-62.

17. MCHUGH WD, ZANDER HA. Cell division in the periodontium of developing and erupted teeth. *Dent Pract Dent Rec* 1965, 15: 451-7.
18. VALDERHAUG JP, NYLEN MU. Function of epithelial rests as suggested by their ultrastructure. *J Periodontal Res.* 1966, 1: 69-78.
19. HAMAMOTO Y, NAKAJIMA T, OZAWA H. Ultrastructure of epithelial rests of Malassez in human periodontal ligament. *Arch Oral Biol* 1989, 34: 179-85.
20. KVINNSLAND IH, TADOKORO O, HEYERAAS KJ, KOZAWA Y, VANDEVSKA-RADUNOVIC V. Neuroendocrine cells in Malassez epithelium and gingiva of the cat. *Acta Odontol Scand* 2000, 58: 107-12.
21. TADOKORO O, MAEDA T, HEYERAAS KJ, VANDEVSKA-RADUNOVIC V, KOZAWA Y, HALS KVINNSLAND I. Merkel-like cells in Malassez epithelium in the periodontal ligament of cats: an immunohistochemical, confocal-laser scanning and immuno electron-microscopic investigation. *J Periodontal Res.* 2002, 37: 456-63.
22. HASHIMOTO K. Fine structure of Merkel cell in human oral mucosa. *J Invest Dermatol* 1972, 58: 381-87.
23. KITAJIMA K, DAS R, LIANG X, NEPPELBERG E, JOHANNESSEN AC, COSTEA DE, et al Isolation and characterization of cells derived from human epithelial rests of Malassez. *Odontology* 2019, 107: 291-300.
24. PULITANO MANISAGIAN GE, BENEDI D, GOYA JA, MANDALUNIS PM. Study of epithelial rests of Malassez in an experimental periodontitis model. *Acta Odontol Latinoam* 2018, 31: 131-7.
25. SONOYAMA W, LIU Y, FANG D, YAMAZA T, SEO BM, ZHANG C, ET AL. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One* 2006, 1: e79.
26. LJUHIN N, ROSE GG, MAHAN CJ. The subcellular organization of human gingival epithelium cultivated in circumfusion systems. *Arch Oral Biol* 1976, 21: 571-82.
27. YAMASAKI A, PINERO GJ. An ultrastructural study of human epithelial rests of Malassez maintained in a differentiated state in vitro. *Arch Oral Biol* 1989, 34: 443-51.
28. EGGERT FM, LEVIN L. Biology of teeth and implants: Host factors – pathology, regeneration, and the role of stem cells. *Quintessence Int* 2018, 49: 497-509.
29. ΚΕΡΕΖΟΥΔΗΣ ΝΠ. Ανοσοϊστοχημική χαρτογράφηση της έκφρασης του αυξητικού παράγοντα των νεύρων (NGF) στις περιακρορριζικές βλάβες του στόματος. *Ερευνητική μονογραφία. Αθήνα* 2015.
30. NAIR PN. Non-microbial etiology: periapical cysts sustain post-treatment apical periodontitis. *Endod Topics* 2003, 6: 96-113.
31. DONOFF RB, HARPER E, GURALNICK WC. Collagenolytic activity in keratocysts. *J Oral Surg* 1972, 30: 879-84.
32. LIU F, ABIKO Y, NISHIMURA M, KUSANO K, SHI S, KAKU T. Expression of inflammatory cytokines and beta-defensin 1 mRNAs in porcine epithelial rests of Malassez in vitro. *Med Electron Microsc* 2001, 34: 174-8.
33. YAMANAKA T, SAKAMOTO A, TANAKA Y, ZHANG Y, HAYASHIDO Y, TORATANI S, ET AL. Isolation and serum-free culture of epithelial cells derived from epithelial rests of Malassez in human periodontal ligament. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2000, 36: 548-53.
34. THOMPSON SJ, SCHATTEMAN GC, GOWN AM, BOTHWELL M. A monoclonal antibody against nerve growth factor receptor. Immunohistochemical analysis of normal and neoplastic human tissue. *Am J Clin Pathol* 1989, 92: 415-23.
35. HEYERAAS KJ, KVINNSLAND I, BYERS MR, JACOBSEN EB. Nerve fibers immunoreactive to protein gene product 9.5, calcitonin gene-related peptide, substance P, and neuropeptide Y in the dental pulp, periodontal ligament, and gingiva in cats. *Acta Odontol Scand* 1993, 51: 207-21.
36. TSUNEMATSU T, FUJIWARA N, YOSHIDA M, TAKAYAMA Y, KUJIRAOKA S, QI G, et al Human odontogenic epithelial cells derived from epithelial rests of Malassez possess stem cell properties. *Lab Invest* 2016, 96: 1063-75.
37. WEICHELBAUM M, SPARROW MP, HAMILTON EJ, THOMPSON PJ, KNIGHT DA. A confocal microscopic study of solitary pulmonary neuroendocrine cells in human airway epithelium. *Respir Res* 2005, 6: 115.
38. TADOKORO O. Epithelial and PGP9.5-immunoreactive cells of Malassez epithelium in the periodontal ligament of cats: a transmission electron microscopic study. *Acta Odontol Scand* 2009, 67: 388-92.
39. CHU KY, LI H, WADA K, JOHNSON JD. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 is required for pancreatic beta cell survival and function in lipotoxic conditions. *Diabetologia* 2012, 55: 128-40.
40. RAMIERI G, PANZICA GC, VIGLIETTI-PANZICA C, MODICA R, SPRINGALL DR, POLAK JM. Non-innervated Merkel cells and Merkel-neurite complexes in human oral mucosa revealed using antiserum to protein gene product 9.5. *Arch Oral Biol.* 1992, 37: 263-9.



41. GAO Z, MACKENZIE IC, RITTMAN BR, KORSZUN AK, WILLIAMS DM, CRUCHLEY AT. Immunocytochemical examination of immune cells in periapical granulomata and odontogenic cysts. *J Oral Pathol* 1988, 17: 84-90.
42. SCULEAN A, BERAKDAR M, PAHL S, WINDISCH P, BRECX M, REICH E, DONOS N. Patterns of cytokeratin expression in monkey and human periodontium following regenerative and conventional periodontal surgery. *J Periodontol Res* 2001, 36: 260-8.
43. STOLL C, STOLLENWERK C, RIEDIGER D, MITTERMAYER C, ALFER J. Cytokeratin expression patterns for distinction of odontogenic keratocysts from dentigerous and radicular cysts. *J Oral Pathol Med* 2005, 34: 558-64.
44. LINDSKOG S, HAMMARSTROM L. Formation of intermediate cementum. III: 3H-tryptophan and 3H-proline uptake into the epithelial root sheath of the Hertwig in vitro. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982, 2: 171-7.
45. HAMMARSTROM L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol* 1997, 24: 658-68.
46. ABIKO Y, SAITOH M, INOUE T, SHIMONO M, KAKU T. Laminin localization and gelatinolytic activity of epithelial rest of Malassez grown on titanium. *Bull Tokyo Dent Coll* 1994, 35: 55-9.
47. SIMONET WS, LACEY DL, DUNSTAN CR, KELLEY M, CHANG MS, LÜTHY R, ET AL. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997, 89: 309-19.
48. SHIMONO M, ISHIKAWA T, ISHIKAWA H, ET AL. Regulatory mechanisms of periodontal regeneration. *Microsc Res Tech* 2003, 60: 491-502.
49. HASEGAWA N, KAWAGUCHI H, OGAWA T, UCHIDA T, KURIHARA H. Immunohistochemical characteristics of epithelial cell rests of Malassez during cementum repair. *J Periodont Res* 2003, 38: 51-6.
50. NAKAO K, MORITA R, SAJI Y, ISHIDA K, TOMITA Y, OGAWA M, ET AL. The development of a bioengineered organ germ method. *Nat Methods* 2007, 4: 227-30.
51. ANDREASEN JO, ANDREASEN FM. Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth. 3<sup>rd</sup> ed. Copenhagen: Munksgaard, 1994.
52. LOE H, WAERHAUG J. Experimental replantation of teeth in dogs and monkeys. *Arch Oral Biol*. 1961, 3: 176-84.
53. BILLE ML, NOLTING D, KJAER I. Immunohistochemical studies of the periodontal membrane in primary teeth. *Acta Odontol Scand* 2009, 67: 382-7.
54. HAM JW, PATTERSON SS, MITCHELL DF. Induced apical closure of immature pulpless teeth in monkeys. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972, 33: 438-49.
55. TORABINEJAD M, PITT FORD TR, MCKENDRY DJ, ET AL. Histologic assessment of mineral trioxide aggregate as a root-end filling in monkeys. *J Endod* 1997, 23: 225-8.
56. OHARA PK, TORABINEJAD M. Apical closure of an immature root subsequent to apical curettage. *Endod Dent Traumatol* 1992, 8: 134-7.
57. TALIC NF, EVANS CA, DANIEL JC, ET AL. Proliferation of epithelial rests of Malassez during experimental tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003, 123: 527-33.
58. INAGAKI Y, YOSHIDA K, OHBA H, ET AL. High glucose levels increase osteopontin production and pathologic calcification in rat dental pulp tissues. *J Endod* 2010, 36: 1014-20.
59. BOHNE W. Light and ultrastructural studies of human chronic periapical lesions. *J Oral Pathol Med* 1990, 19: 215-20.
60. LI T, BROWNE RM, MATTHEWS JB. Immunocytochemical expression of growth factors by odontogenic jaw cysts. *Mol Pathol* 1997, 50: 21-7.
61. AVERY J. Repair potential of the pulp. *J Endod* 1981, 7: 205-12.
62. TROWBRIDGE HO. Immunological aspects of chronic inflammation and repair. *J Endod* 1990, 16: 54-61.
63. HARGREAVES KM, COHEN S. Cohen's Pathways of the pulp. 10<sup>th</sup> ed. Mosby Elsevier, St Louis, MO, USA, 2011.