

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o
texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir de
17/01/2027.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Caroline Anselmi de Oliveira

Desenvolvimento e análise físico-química e biológica de um *scaffold* bicamada multifuncional de policaprolactona e poli(óxido de etileno) funcionalizado com hidróxido de cálcio e quercetina para a regeneração do complexo dentina-polpa

Araraquara

2025



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Caroline Anselmi de Oliveira

Desenvolvimento e análise físico-química e biológica de um *scaffold* bicamada multifuncional de policaprolactona e poli(óxido de etileno) funcionalizado com hidróxido de cálcio e quercetina para a regeneração do complexo dentina-polpa

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara, para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas, na Área de Odontopediatria

Orientadora: Profa. Dra. Josimeri Hebling

Araraquara

2025

A618d

Anselmi de Oliveira, Caroline

Desenvolvimento e análise físico-química e biológica de um scaffold bicamada multifuncional de policaprolactona e poli(óxido de etileno) funcionalizado com hidróxido de cálcio e quercetina para a regeneração do complexo dentina-polpa / Caroline Anselmi de Oliveira. -- Araraquara, 2025
113 f. : il., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Profa. Dra. Josimeri Hebling

1. Capeamento da polpa dentária. 2. Hidróxido de cálcio. 3. Quercetina. 4. Expressão gênica. 5. Biopolímeros. I. Título.

Caroline Anselmi de Oliveira

Desenvolvimento e análise físico-química e biológica de um *scaffold* bicamada multifuncional de policaprolactona e poli(óxido de etileno) funcionalizado com hidróxido de cálcio e quercetina para a regeneração do complexo dentina-polpa

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor em Ciências Odontológicas

Presidente e orientador Profa. Dra. Josimeri Hebling

1º Examinador Profa. Dra. Maria Luísa de Alencar e Silva Leite

2º Examinador Profa. Dra. Eliandra de Sousa Trichês

3º Examinador Prof. Dr. Alexandre Luiz Souto Borges

4º Examinador Profa. Dra. Gisele Faria

Araraquara, 17 de janeiro de 2025.

DADOS CURRICULARES

Caroline Anselmi de Oliveira

NASCIMENTO:	12 de fevereiro de 1995 – Jundiaí – SP
FILIAÇÃO:	Andréa Anselmi de Oliveira e Aparecido Luís de Oliveira
2014/2018	Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho/UNESP.
2019/2021	Pós-Graduação <i>stricto sensu</i> – Mestrado pelo programa de Ciências Odontológicas, área de Odontopediatria, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho/UNESP.
2021/2025	Pós-Graduação <i>stricto sensu</i> – Doutorado pelo programa de Ciências Odontológicas, área de Odontopediatria, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho/UNESP.
2022/2024	Programa de doutorado sanduíche sob supervisão do Prof. Dr. Marco C. Bottino na University of Michigan School of Dentistry – EUA.

Dedico esta tese aos meus pais e meu irmão, Andrea Anselmi de Oliveira, Aparecido Luís de Oliveira e Luís Guilherme Anselmi de Oliveira, cuja dedicação, amor e fé inabaláveis na educação foram os alicerces que me trouxeram até aqui. Agradeço por nunca terem medido esforços para me proporcionar todo o suporte necessário nessa caminhada. Vocês são a base que me tornou a ser quem eu sou pessoal e profissionalmente. Obrigada por me ensinarem que o conhecimento é um legado poderoso e por sempre acreditarem no meu potencial.

À minha orientadora, Profa. Dra. Josimeri Hebling, minha sincera gratidão por seu olhar cuidadoso e por sempre me incentivar a enxergar além dos limites do óbvio. Agradeço também por ter sido a definição da palavra “orientadora” para mim. Muito além das responsabilidades atribuídas a senhora pelo programa, foi uma orientadora de vida para mim, me orientando científica, clínica e pessoalmente. Sua paciência e habilidade em nutrir meu pensamento crítico fizeram toda a diferença, permitindo que este trabalho ganhasse forma com profundidade e rigor.

Ao meu orientador durante o meu período sanduíche, Prof. Dr. Marco C. Bottino, expresso minha profunda gratidão por sua orientação cuidadosa e inspiradora. Sua visão estratégica e a maneira como me desafiou a explorar meu potencial além do que eu imaginava possível foram transformadoras. Seu compromisso com a excelência e sua confiança em mim me transformaram como profissional e lapidaram esse trabalho.

A vocês, devo não apenas a oportunidade de crescer academicamente, mas também a confiança para sonhar mais alto e lutar pelos meus objetivos. Esta conquista é tanto minha quanto de vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Carlos Alberto de Souza Costa, por todos os ensinamentos transmitidos. Eu só tenho a agradecer por todas as portas que o senhor me abriu, abriu as portas do seu laboratório, do grupo de pesquisa e de todas as oportunidades de aprender com o senhor. Suas histórias e trajetória de vida me inspiram diariamente e me motivam a ser sempre uma pessoa melhor.

Ao meu amigo, colega de trabalho, *roommate* e irmão, Igor Paulino Mendes Sores, por todo o apoio incondicional para que essa tese fosse concluída. Depois de graduação e mestrado, essa vai ser mais uma conquista ao seu lado a qual eu te devo muito. Completando 10 anos de amizade, eu tenho certeza de que essa não será a última vez que te agradeço por estar ao meu lado.

Aos meus amigos, Caroline Souza, Bruna Zabotto, Carolina Emerick, Luan César, Gabriel Floriano, Marcela Zorzi, Natália Gavim, Shayene Andrade, Ketly Giroto, Eduardo Toledo, Camila Araújo, Vinícius Coelho, Matheus Tunussi e Vinicius Kriger, meu mais sincero agradecimento por toda a parceria, por muitas vezes me trazerem de volta ao caminho que me trouxe até aqui. Quando escolhemos morar longe da nossa família biológica, ter uma rede de apoio que se transforma em uma família é essencial.

As minhas avós, Arlete Tarakdjian Anselmi e Thereza de Oliveira Sassi, obrigada por serem a base de nossa família, passando os princípios que me fizeram chegar aqui. Obrigada por me apoiarem mesmo quando vocês não entendiam o porquê “estudar tanto e não vira dentista nunca”, esse apoio incondicional me deu forças para sempre continuar.

Aos meus padrinhos, Ivette Tarakdjian Gonçalves e Antonio Carlos Gonçalves, não poderia deixar de reconhecer que vocês foram meus segundos pais. Seguir a carreira acadêmica, trabalhar em um laboratório e querer tentar uma carreira internacional, foram interesses que foram despertados por você, tio, e por mais que Deus não tenha permitido que você estivesse presente até o fim dessa jornada, sei que está olhando por mim e me trazendo força. Companheirismo, capricho, cuidado,

força e amor, foram os valores que eu cresci vendo em você, tia, agradeço sempre por poder ter um exemplo de mulher como você ao meu lado.

À equipe do Laboratório de Patologia Experimental e Biomateriais, Rafael Ribeiro, Juliana Rios, Lídia Fernandes, Vitória Peruchi, Filipe Koon, Maria Luiza Pires e Maria Luísa Leite, pela companhia todos os dias, sempre me apoiando nessa trajetória, tornando tudo mais leve e divertido.

À equipe do Laboratório do Prof. Dr. Marco C. Bottino, especialmente para as amigas que fiz lá Ana Beatriz Gomes de Carvalho, Laís Medeiros Cardoso e Joyce Rodrigues de Souza. Obrigada pela parceria dentro e fora do laboratório, por todos os ensinamentos trocados e por comporem uma família para mim durante um momento tão delicado, vocês tornaram a minha experiência em Michigan única e muito mais feliz.

Às professoras que participaram da minha banca de pré-qualificação e qualificação, Profa. Dra. Gisele Faria e Profa. Dra. Diana Soares por lapidarem esse trabalho desde o projeto inicial, todas as considerações e questionamentos levantados engrandeceram essa tese. Muito obrigada pelo tempo e paciência para as correções cuidadosas feitas durante esse processo.

Ao Departamento de Morfologia e Clínica Infantil pelo suporte técnico e acadêmico durante o desenvolvimento desta tese. A orientação dos professores, Fábio, Elisa, Cristina e Fernanda, colaboração dos colegas e suporte dos funcionários foram essenciais para a conclusão deste trabalho.

A Faculdade de Odontologia, representada atualmente pela diretora Profa. Dra. Patrícia P. Nordi Sasso Garcia e Vice-diretora Profa. Dra. Elaine Pereira da Silva Tagliaferro, por ter sido um lar para mim nos últimos 10 anos, por toda a infraestrutura e suporte que tornaram minha formação possível desde a Graduação.

A CAPES: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001 e 00.889.834/0001-08 (CAPES PRINT).

*“Vem me pedir
além do que eu posso dar
É aí que o aprendizado está
Vem de onde não sonhei
me presentear
Quando chega o fim da linha
e já não há aonde ir
Num passe de mágica
A vida nos traz sonhos pra seguir”*

Jorge Vercilo¹

¹Vercilo J. Eu e a Vida. Compositor: Jorge Vercilo. *In*: Vercilo, J. Jorge Vercilo ao Vivo. Intérprete: Jorge Vercilo. EMI Music Brasil Ltda, 2006. CD, Faixa 6 (4 min 15 s).

Anselmi C. Desenvolvimento e análise físico-química e biológica de um *scaffold* bicamada multifuncional de policaprolactona e poli(óxido de etileno) funcionalizado com hidróxido de cálcio e quercetina para a regeneração do complexo dentina-polpa [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2025.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo produzir e caracterizar *scaffolds* bicamada multifuncionais de policaprolactona (PCL) e poli(óxido de etileno) (PEO), funcionalizados com hidróxido de cálcio (CH) e quercetina (QU), e avaliar sua bioatividade sobre células da polpa dental humana sob estímulo inflamatório. A pesquisa foi dividida em três fases. Na fase 1, foram avaliadas as características físico-químicas e biológicas de fibras de PCL com 0,5% de CH, nano-hidroxiapatita (nHA) ou beta-glicerofosfato (β GP). Na fase 2, uma camada compacta de PCL foi sintetizada e caracterizada quanto à morfologia, espessura e citocompatibilidade, quando associada a cimentos de ionômero de vidro (CIVs). Além disso, *scaffolds* bicamada de PCL/PEO com 0,2% de CH foram estudados quanto à morfologia, composição, propriedades mecânicas, degradação, liberação de cálcio e formação de matriz mineralizada por células indiferenciadas da polpa dental (DPSCs). Na fase 3, a quercetina (QU) foi testada isoladamente e em combinação com *scaffolds* PCL/PEO+CH. O CH aumentou o diâmetro das fibras e o espaçamento interfibrilar, enquanto o β GP os reduziu. A mineralização foi oito vezes maior em fibras de PCL+CH, estimulando as células da polpa dental humana (HDPCs) a expressarem genes relacionados à dentinogênese. A mistura 50:50 (v:v) de PCL:PEO formou fibras com diâmetro médio de 338 ± 228 nm e uma rede microporosa 3D interconectada. Comparada às fibras de PCL puras, essa mistura apresentou maior resistência à tração, módulo de elasticidade e taxas de degradação. Também aumentou a hidrofília, e mostrou maior liberação de cálcio. Embora a viabilidade celular tenha aumentado em relação às fibras de PCL puro, a adição de CH não impactou a citocompatibilidade. O CH, porém, favoreceu a formação de matriz mineralizada, sendo $\sim 7,5\times$ maior em PCL puro e $\sim 12,5\times$ na mistura. A camada compacta de PCL preveniu a toxicidade do CIV convencional, sem afetar o selamento, já para o CIV modificado por resina, a camada compacta não apresentou a mesma capacidade de selamento, reduzindo a viabilidade celular. O tratamento com $1 \mu\text{M}$ de QU aumentou a viabilidade celular, a produção de matriz mineralizada por DPSCs e modulou eventos inflamatórios. A incorporação de 0,01% de QU nos *scaffolds* ocorreu sem alterar sua morfologia fibrilar ou comprometer a citocompatibilidade. Sob estímulo inflamatório (LPS $10 \mu\text{g/mL}$), os *scaffolds* PCL/PEO+CH+QU regularam negativamente os genes inflamatórios (*IL1A*, *IL1B* e *TNF*) e positivamente os genes associados à mineralização (*ALPL*, *OCN* e *DSPP*). Conclui-se que a combinação PCL/PEO na proporção 50:50, com 0,2% de CH, é promissora para a síntese de *scaffolds* para regeneração de tecidos mineralizados, especialmente quando associada a compostos anti-inflamatórios como a quercetina, potencializando resultados na terapia pulpar vital.

Palavras-chave: Capeamento da polpa dentária. Hidróxido de cálcio. Quercetina. Expressão gênica. Biopolímeros.

Anselmi C. Development and physicochemical and biological analysis of a multifunctional bilayer scaffold of polycaprolactone and poly(ethylene oxide) functionalized with calcium hydroxide and quercetin for dentin-pulp complex regeneration [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2025.

ABSTRACT

This study aimed to produce and characterize multifunctional bilayer scaffolds of polycaprolactone (PCL) and poly(ethylene oxide) (PEO), functionalized with calcium hydroxide (CH) and quercetin (QU), and evaluate their bioactivity on human dental pulp cells under inflammatory stimulus. The research was divided into three phases. In phase 1, PCL fibers' physicochemical and biological characteristics with 0.5% CH, nanohydroxyapatite (nHA), or beta-glycerophosphate (β GP) were evaluated. In phase 2, a compact layer of PCL was produced and characterized regarding morphology, thickness, and cytocompatibility, when associated with glass ionomer cements (GIC). Furthermore, PCL/PEO bilayer scaffolds with 0.2% CH were studied for morphology, composition, mechanical properties, degradation, calcium release, and mineralized matrix formation by dental pulp stem cells (DPSCs). In phase 3, quercetin (QU) was tested alone and with PCL/PEO+CH scaffolds. CH increased fiber diameter and interfibrillar spacing, while β GP reduced them. Mineralization was eightfold higher in PCL+CH fibers, stimulating human dental pulp cells (HDPCs) to express genes related to odontogenesis dentinogenesis. The 50:50 (v:v) PCL:PEO blend formed fibers with a mean diameter of 338 ± 228 nm and an interconnected 3D microporous network. This blend showed higher tensile strength, elastic modulus, and degradation rates than pure PCL fibers. It also increased hydrophilicity and showed greater calcium release. Although cell viability increased with pure PCL fibers, adding CH did not impact cytocompatibility. However, CH favored mineralized matrix formation, being $\sim 7.5\times$ greater in pure PCL and $\sim 12.5\times$ in the mixture. The compact PCL layer prevented the toxicity of the conventional GIC, without affecting the sealing, however, for the resin-modified GIC, the compact layer did not present the same sealing capacity, reducing cell viability. Treatment with one μ M of QU increased cell viability, mineralized matrix formation by DPSCs, and modulated inflammatory events. Incorporating 0.01% of QU in the scaffolds occurred without altering their fibrillar morphology or compromising cytocompatibility. Under inflammatory stimulus (LPS 10 μ g/mL), PCL/PEO+CH+QU scaffolds downregulated inflammatory genes (*IL1A*, *IL1B*, and *TNF*) and upregulated genes associated with mineralization (*ALPL*, *OCN*, and *DSPP*). It is concluded that the PCL/PEO combination in the 50:50 proportion, with 0.2% CH, is promising to produce scaffolds for regeneration of mineralized tissues, especially when associated with anti-inflammatory compounds such as quercetin, enhancing results in vital pulp therapy.

Keywords: Dental pulp capping. Calcium hydroxide. Quercetin. Gene expression. Biopolymers.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 PROPOSIÇÕES	15
3 PUBLICAÇÕES	16
3.1 Publicação 1	16
3.2 Publicação 2	31
3.3 Publicação 3	63
4 DISCUSSÃO	91
5 CONCLUSÕES	99
REFERÊNCIAS	100
APÊNDICE A – IMAGENS SUPLEMENTARES	107
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	108

1 INTRODUÇÃO

Durante o período de função de um dente, a integridade dos tecidos mineralizados que protegem a polpa dentária pode ser rompida por situações adversas como lesões de cárie, preparos cavitários ou traumas¹. Quando a polpa exposta não apresenta sinais de inflamação irreversível, a terapia pulpar vital (TPV) prolonga a manutenção da vitalidade do elemento dental, e em dentes jovens, permite a completa formação das raízes e adequada espessura de dentina radicular¹. São considerados TPV aqueles procedimentos que mantêm a vitalidade pulpar, como o capeamento pulpar direto e a pulpotomia^{1,2}. Para tanto, o material aplicado sobre a polpa exposta deveria, idealmente, ser biocompatível, bioativo, antimicrobiano, anti-inflamatório, adesivo à dentina e ao material restaurador, passível de esterilização, radiopaco, possuir resistência mecânica e capacidade de promover um adequado selamento^{1,3}.

Os materiais aplicados sobre a polpa exposta podem induzir diferentes respostas do tecido, na dependência de sua composição química e da concentração desses componentes⁴⁻⁶. Os materiais mais utilizados atualmente para o capeamento pulpar direto são divididos em dois grupos: materiais a base de hidróxido de cálcio e materiais a base de silicato de cálcio⁷. O mecanismo de ação desses materiais é baseado na dissociação em íons cálcio e hidroxila induzindo uma necrose superficial de coagulação e inflamação em resposta a elevada alcalinidade^{7,8}. Células mesenquimais indiferenciadas presentes na camada rica em células são então atraídas para a região de necrose e bioestimuladas a se diferenciarem. Essas células recém diferenciadas, denominadas odontoblastóides, sintetizam e depositam matriz dentinária, a qual é subsequentemente mineralizada, dando origem a uma barreira que se interpõe entre o material capeador e a polpa subjacente^{5,9}. Essa barreira mineralizada tem caráter heterogêneo¹⁰, com a inclusão de corpos celulares, o que pode permitir microinfiltração e recontaminação microbiana devido ao selamento imperfeito¹⁰. Assim, a regulação da liberação das partículas pelo material, pode modular a biodisponibilidade dos dos íons cálcio e hidroxila para as células mesenquimais indiferenciadas presentes no tecido pulpar e potencializar o processo de reparação tecidual sem os efeitos adversos causados pelos atuais materiais capeadores.

Os preceitos da engenharia tecidual de infiltração celular em um material de suporte (*cell homing*) visam bioestimular o potencial regenerador tecidual intrínseco¹¹. A tríade da engenharia tecidual é representada por uma estrutura de suporte (*scaffold*), moléculas sinalizadoras e células indiferenciadas. Assim, *scaffolds* associados a moléculas sinalizadoras atuariam como suporte temporário para a migração e diferenciação das células mesenquimais residentes na polpa dental¹², as quais, após diferenciação em células com fenótipo odontoblástico, seriam responsáveis por secretar a matriz dentinária sem causar danos à polpa^{6,12}, preenchendo o defeito causado pela exposição tecidual. Dessa forma, o procedimento de capeamento pulpar direto *per se* não acarretaria necrose tecidual e morte celular e, adicionalmente, selaria a exposição pulpar com menor ou nenhuma perda de tecido.

Outra função importante atribuída ao *scaffold* seria impedir ou dificultar a difusão de componentes químicos advindos do material forrador cavitário até as células pulpares. Entretanto, a porosidade do *scaffold* e a interconectividade entre os poros são relevantes para a adesão e migração celular em seu interior¹³. Assim, *scaffolds* bicamada multifuncionais poderiam desempenhar essas funções concomitantemente, ou seja, uma camada seria impermeável e mais resistente mecanicamente para selar a exposição, enquanto a outra seria porosa, hidrofílica e apresentaria composição e potencial de liberação de fármacos, íons ou fatores de crescimento capazes de interferir positivamente com o processo inflamatório e de reparação do tecido pulpar.

O polímero sintético policaprolactona (PCL) tem sido amplamente aplicado na área de engenharia tecidual devido às suas vantagens como boa processabilidade, baixo ponto de fusão, biocompatibilidade¹⁴ e capacidade da incorporação de partículas e/ou carregamento com fármacos^{15,16}, além do seu baixo custo¹⁵. O processo de degradação hidrolítica do PCL, entretanto, é o mais lento entre os poliésteres, devido a presença de cinco unidades -CH₂ hidrofóbicas em sua cadeia, podendo levar de 2-4 anos^{15,16}. Por outro lado, o processo de reparação do complexo dentino-pulpar em dentes humanos leva em torno de 45-60 dias, caracterizado pela mineralização da matriz secretada pelas células odontoblastóides e fechamento da exposição pulpar por essa barreira mineralizada¹⁷. Portanto, é desejável que o *scaffold* que servirá de suporte temporário para as células pulpares possua um tempo de degradação similar. É possível modificar o tempo de degradação de um polímero

hidrofóbico como o PCL por meio da mistura com um polímero anfifílico, como o poli(óxido de etileno) (PEO), resultando em um produto com maior grau de hidrofília¹⁸.

Apesar de sua biocompatibilidade, o polímero PCL requer sinalização biológica adequada^{15,16}, sendo necessária a associação de um agente bioativo para induzir a expressão do fenótipo osteo/odontogênico nas células pulpares. Foi demonstrado que a incorporação de diferentes partículas contendo cálcio e/ou fosfato em *scaffolds* pode criar um microambiente favorável ao processo de diferenciação osteo/odontogênica, culminando na deposição e mineralização da matriz tecidual, por aumentarem a semelhança química e estrutural com os tecidos mineralizados¹⁹⁻²⁶. Entretanto, o potencial de indução odontogênica promovido pela associação de partículas inorgânicas com fibras de PCL em células pulpares humanas ainda não foi totalmente elucidado. A incorporação de partículas contendo cálcio e fosfato nas fibras de PCL pode conferir maior bioatividade aos *scaffolds*, induzindo a deposição da matriz dentinária pelas células pulpares, seguida de mineralização. Recentemente, foi validada a incorporação de hidróxido de cálcio (CH) em *scaffolds* de nanofibras de PCL produzidos pela técnica de *electrospinning*, resultando em aumento da expressão de genes odontogênicos por células da polpa dental humana (HDPCs)^{27,28}.

Além da incorporação de CH, outra perspectiva quanto aos *scaffolds* de PCL/PEO é a sua funcionalização com fármacos que atuem sobre o processo inflamatório presente quando da exposição do tecido pulpar. A quercetina (3,3',4',5',7'-Pentahidroxiflavona) é um flavonol, uma das subclasses dos flavonoides, presente em abundância em frutas e vegetais com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas²⁹. Tem sido demonstrado que a quercetina estimula a atividade de fosfatase alcalina (ALP) por meio da ativação de vias de sinalização em osteoblastos³⁰ e células da polpa dental humana³¹. Adicionalmente, a quercetina é capaz de regular a expressão de genes e a síntese de proteínas relacionadas com a resposta antioxidante de osteoblastos isolados da calvaria de ratos³². Quanto a sua atividade anti-inflamatória, entre outras vias²⁹, foi demonstrado que a quercetina inibe a produção, por parte de macrófagos, do fator de necrose tumoral (TNF- α) induzido por lipopolisacarídeos (LPS)³³ e modula a resposta inflamatória de HDPCs estimuladas por LPS³⁴.

Assim, o produto alvo do presente projeto é um *scaffold* bicamada multifuncional que, ao mesmo tempo, exerça a função de selamento da exposição do tecido pulpar, não permitindo a difusão de componentes tóxicos de materiais

forradores cavitários, e estimule a diferenciação celular por meio de uma estrutura de suporte associada aos benefícios da incorporação de uma partícula inorgânica, concomitantemente ao controle do processo inflamatório.

5 CONCLUSÕES

A incorporação de 0,5% de CH e 0,5% de nHA em fibras PCL resultou em *scaffolds* citocompatíveis e com propriedades favoráveis para adesão, proliferação e aumento da deposição de matriz mineralizada por células de polpa humana. A incorporação de hidróxido de cálcio (0,5%) mostrou um perfil de degradação lento com liberação constante de cálcio, aumentando a expressão do gene marcador de odontogênese em células de polpa humana, se mostrando uma partícula inorgânica interessante para a utilização em biomateriais a serem aplicados na regeneração do complexo dentina-polpa.

Os *scaffolds* bicamadas de PCL/PEO na proporção de 50:50 (v:v) incorporados com 0,2% de CH (m:v) foram capazes de induzir a formação de matriz mineralizada e manter a viabilidade celular quando combinados com um ionômero de vidro convencional, as evidências apresentadas neste estudo podem representar uma alternativa interessante como um material inovador para terapia pulpar vital, prevenindo a difusão dos componentes do material forrador e modulando a resposta das células presentes no tecido pulpar.

Scaffolds fibrilares de PCL/PEO (50:50; v:v) incorporados com CH (0,2%; m:v) e quercetina (0,01%; m/v) podem modular a resposta inflamatória e aumentar a expressão de genes relacionados à matriz mineralizada de células mesenquimais indiferenciadas da polpa dentária estimuladas por LPS, resultando em um material com propriedades antiinflamatórias e capaz de induzir a diferenciação odontoblástica.

REFERÊNCIAS*

1. Hanna SN, Alfayate RP, Prichard J. Vital pulp therapy an insight over the available literature and future expectations. *Eur Endod J*. 2020;5(3):46–53.
2. Dhar V, Marghalani AA, Crystal YO, Kumar A, Ritwik P, Tulunoglu O, et al. Use of vital pulp therapies in primary teeth with deep caries lesions. *Pediatr Dent*. 2017;39(5):E146–59.
3. Schmalz G, Smith AJ. Pulp development, repair, and regeneration: Challenges of the transition from traditional dentistry to biologically based therapies. *J Endod* [Internet]. 2014;40(4 SUPPL.):S2–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.018>
4. Modena KC da S, Casas-Apayco LC, Atta MT, Costa CA de S, Hebling J, Sipert CR, et al. Cytotoxicity and biocompatibility of direct and indirect pulp capping materials. *Journal of Applied Oral Science*. 2009;17(6):544–54.
5. Ferracane JL, Cooper PR, Smith AJ. Can interaction of materials with the dentin-pulp complex contribute to dentin regeneration? *Odontology*. 2010;98(1):2–14.
6. Wataha JC. Predicting clinical biological responses to dental materials. *Dental Materials* [Internet]. 2012;28(1):23–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2011.08.595>
7. Komabayashi T, Zhu Q, Eberhart R, Imai Y. Current status of direct pulp-capping materials for permanent teeth. *Dent Mater J*. 2016;35(1):1–12.
8. Schröder U. Effects of calcium hydroxide-containing pulp-capping agents on pulp cell migration, proliferation, and differentiation. *J Dent Res*. 1985;64 Spec No:541–8.
9. Goldberg M, Lacerda-Pinheiro S, Jegat N, Six N, Septier D, Priam F, et al. The impact of bioactive molecules to stimulate tooth repair and regeneration as part of restorative dentistry. *Dent Clin North Am*. 2006;50(2):277–98.
10. de Souza Costa CA, Duarte PT, de Souza PPC, Giro EMA, Hebling J. Cytotoxic effects and pulpal response caused by a mineral trioxide aggregate formulation and calcium hydroxide. *Am J Dent*. 2008 Aug;21(4):255–61.
11. Ma PX. Biomimetic materials for tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60(2):184–98.
12. Galler KM, Eidt A, Schmalz G. Cell-free approaches for dental pulp tissue engineering. *J Endod* [Internet]. 2014;40(4 SUPPL.):S41–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.014>
13. Yang S, Leong KF, Du Z, Chua CK. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors. *Tissue Eng*. 2001;7(6):679–89.
14. Leite ML, Usberti FR, Bordini EAF, Soares DG, Hebling J, de Souza Costa CA. Synthesis and Characterization of Nanofibers Scaffolds and Their Biological. *Rodyb*. 2019;9(1):9–15.
15. Woodruff MA, Hutmacher DW. The return of a forgotten polymer - Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science (Oxford)*. 2010;35(10):1217–56.
16. Dwivedi R, Kumar S, Pandey R, Mahajan A, Nandana D, Katti DS, et al. Polycaprolactone as biomaterial for bone scaffolds: Review of literature. *J Oral*

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

- Biol Craniofac Res [Internet]. 2020;10(1):381–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2019.10.003>
17. Hebling J, Giro EMA, De Souza Costa CA. Biocompatibility of an adhesive system applied to exposed human dental pulp. *J Endod*. 1999;25(10):676–82.
 18. Rubert M, Dehli J, Li YF, Taskin MB, Xu R, Besenbacher F, et al. Electrospun PCL/PEO coaxial fibers for basic fibroblast growth factor delivery. *J Mater Chem B*. 2014;2(48):8538–46.
 19. Bordini EAF, Cassiano FB, Bronze-Uhle ES, Alamo L, Hebling J, de Souza Costa CA, et al. Chitosan in association with osteogenic factors as a cell-homing platform for dentin regeneration: Analysis in a pulp-in-a-chip model. *Dental Materials* [Internet]. 2022;38(4):655–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2022.02.004>
 20. Soares DG, Rosseto HL, Scheffel DS, Basso FG, Huck C, Hebling J, et al. Odontogenic differentiation potential of human dental pulp cells cultured on a calcium-aluminate enriched chitosan-collagen scaffold. *Clin Oral Investig*. 2017;21(9):2827–39.
 21. Mendes Soares IP, Anselmi C, Kitagawa FA, Ribeiro RA de O, Leite ML, de Souza Costa CA, et al. Nano-hydroxyapatite-incorporated polycaprolactone nanofibrous scaffold as a dentin tissue engineering-based strategy for vital pulp therapy. *Dental Materials* [Internet]. 2022;38(6):960–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2022.03.006>
 22. Roy P, Sailaja RRN. Chitosan-nanohydroxyapatite composites: Mechanical, thermal and bio-compatibility studies. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2015;73(1):170–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.11.023>
 23. Wang P, Zhao L, Chen W, Liu X, Weir MD, Xu HHK. Stem cells and calcium phosphate cement scaffolds for bone regeneration. *J Dent Res*. 2014;93(7):618–25.
 24. Sun B, Ma W, Su F, Wang Y, Liu J, Wang D, et al. The osteogenic differentiation of dog bone marrow mesenchymal stem cells in a thermo-sensitive injectable chitosan/collagen/ β -glycerophosphate hydrogel: in vitro and in vivo. *J Mater Sci Mater Med*. 2011;22(9):2111–8.
 25. Xu HHK, Zhao L, Weir MD. Stem cell-calcium phosphate constructs for bone engineering. *J Dent Res*. 2010;89(12):1482–8.
 26. Liu H, Peng H, Wu Y, Zhang C, Cai Y, Xu G, et al. The promotion of bone regeneration by nanofibrous hydroxyapatite/chitosan scaffolds by effects on integrin-BMP/Smad signaling pathway in BMSCs. *Biomaterials* [Internet]. 2013;34(18):4404–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.02.048>
 27. Anselmi C, Mendes Soares IP, Leite ML, Kitagawa FA, de Souza Costa CA, Hebling J. Cytocompatibility and bioactivity of calcium hydroxide-containing nanofiber scaffolds loaded with fibronectin for dentin tissue engineering. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2022;26(5):4031–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04372-6>
 28. Anselmi C, Mendes Soares IP, Mota RLM, Leite ML, Ribeiro RA de O, Fernandes L de O, et al. Functionalization of PCL-Based Fiber Scaffolds with Different Sources of Calcium and Phosphate and Odontogenic Potential on Human Dental Pulp Cells. *J Funct Biomater*. 2024 Apr 1;15(4).
 29. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*. 2016;8(3):1–14.

30. Prouillet C, Mazière JC, Mazière C, Wattel A, Brazier M, Kamel S. Stimulatory effect of naturally occurring flavonols quercetin and kaempferol on alkaline phosphatase activity in MG-63 human osteoblasts through ERK and estrogen receptor pathway. *Biochem Pharmacol*. 2004;67(7):1307–13.
31. Kim JG, Son KM, Park HC, Zhu T, Kwon JH, Yang HC. Stimulating effects of quercetin and phenamil on differentiation of human dental pulp cells. *Eur J Oral Sci*. 2013;121(6):559–65.
32. Messer JG, Hopkins RG, Kipp DE. Quercetin Metabolites Up-Regulate the Antioxidant Response in Osteoblasts Isolated from Fetal Rat Calvaria. *J Cell Biochem*. 2015;116(9):1857–66.
33. Manjeet R, Ghosh B. Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor- α production in murine macrophages [Internet]. 1999. Available from: www.elsevier.com/locate/ijimmpharm
34. Mendes Soares IP, Anselmi C, Ribeiro RA de O, Mota RLM, Pires MLBA, Fernandes L de O, et al. Flavonoids modulate regenerative-related cellular events in LPS-challenged dental pulp cells. *J Dent*. 2024 Dec 1;151.
35. De Souza Costa CA, Hebling J, Scheffel DLS, Soares DGS, Basso FG, Ribeiro APD. Methods to evaluate and strategies to improve the biocompatibility of dental materials and operative techniques. *Dental Materials* [Internet]. 2014;30(7):769–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2014.04.010>
36. Aeinehchi M, Eslami B, Ghanbariha M, Saffar AS. Mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium hydroxide as pulp-capping agents in human teeth: A preliminary report. *Int Endod J*. 2003;36(3):225–35.
37. Nair PNR, Duncan HF, Pitt Ford TR, Luder HU. Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxide aggregate: A randomized controlled trial. *Int Endod J*. 2008;41(2):128–50.
38. Kostopoulos V, Kotrotsos A, Fouriki K, Kalarakis A, Portan D. Fabrication and characterization of polyetherimide electrospun scaffolds modified with graphene nano-platelets and hydroxyapatite nano-particles. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2).
39. Johannsen K, Rademacher S. Modelling the kinetics of calcium hydroxide dissolution in water. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*. 1999;27(2):72–8.
40. Thomas V, Jagani S, Johnson K, Jose M V., Dean DR, Vohra YK, et al. Electrospun bioactive nanocomposite scaffolds of polycaprolactone and nanohydroxyapatite for bone tissue engineering. *J Nanosci Nanotechnol*. 2006;6(2):487–93.
41. Gupte MJ, Ma PX. Nanofibrous scaffolds for dental and craniofacial applications. *J Dent Res*. 2012;91(3):227–34.
42. Leite ML, Soares DG, Anovazzi G, Mendes Soares IP, Hebling J, de Souza Costa CA. Development of fibronectin-loaded nanofiber scaffolds for guided pulp tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021;109(9):1244–58.
43. Wang J, Ma H, Jin X, Hu J, Liu X, Ni L, et al. The effect of scaffold architecture on odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. *Biomaterials* [Internet]. 2011;32(31):7822–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.04.034>
44. Liu YK, Lu QZ, Pei R, Ji HJ, Zhou GS, Zhao XL, et al. The effect of extracellular calcium and inorganic phosphate on the growth and osteogenic

- differentiation of mesenchymal stem cells in vitro: Implication for bone tissue engineering. *Biomedical Materials*. 2009;4(2).
45. Chen L, Zheng L, Jiang J, Gui J, Zhang L, Huang Y, et al. Calcium Hydroxide–induced Proliferation, Migration, Osteogenic Differentiation, and Mineralization via the Mitogen-activated Protein Kinase Pathway in Human Dental Pulp Stem Cells. *J Endod* [Internet]. 2016;42(9):1355–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.04.025>
 46. Tsapikouni TS, Missirlis YF. Protein-material interactions: From micro-to-nano scale. *Materials Science and Engineering: B*. 2008;152(1–3):2–7.
 47. Mizuno M, Banzai Y. Calcium ion release from calcium hydroxide stimulated fibronectin gene expression in dental pulp cells and the differentiation of dental pulp cells to mineralized tissue forming cells by fibronectin. *Int Endod J*. 2008;41(11):933–8.
 48. Samavedi S, Whittington AR, Goldstein AS. Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: A review of properties and their influence on cell behavior. *Acta Biomater* [Internet]. 2013;9(9):8037–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2013.06.014>
 49. Chuenjitkuntaworn B, Inrung W, Damrongsri D, Mekaapiruk K, Supaphol P, Pavasant P. Polycaprolactone/hydroxyapatite composite scaffolds: Preparation, characterization, and in vitro and in vivo biological responses of human primary bone cells. *J Biomed Mater Res A*. 2010;94(1):241–51.
 50. Kim GH, Park YD, Lee SY, El-Fiqi A, Kim JJ, Lee EJ, et al. Odontogenic stimulation of human dental pulp cells with bioactive nanocomposite fiber. *J Biomater Appl*. 2015;29(6):854–66.
 51. Kim JJ, Bae WJ, Kim JM, Kim JJ, Lee EJ, Kim HW, et al. Mineralized polycaprolactone nanofibrous matrix for odontogenesis of human dental pulp cells. *J Biomater Appl*. 2014;28(7):1069–78.
 52. Yang X, Yang F, Walboomers XF, Bian Z, Fan M, Jansen JA. The performance of dental pulp stem cells on nanofibrous PCL/gelatin/nHA scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2010;93(1):247–57.
 53. An S, Gao Y, Ling J, Wei X, Xiao Y. Calcium ions promote osteogenic differentiation and mineralization of human dental pulp cells: Implications for pulp capping materials. *J Mater Sci Mater Med*. 2012;23(3):789–95.
 54. Soares DG, Bordini EAF, Cassiano FB, Bronze-Uhle ES, Pacheco LE, Zabeo G, et al. Characterization of novel calcium hydroxide-mediated highly porous chitosan-calcium scaffolds for potential application in dentin tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020;108(6):2546–59.
 55. Chung CH, Golub EE, Forbes E, Tokuoka T, Shapiro IM. Mechanism of action of β -glycerophosphate on bone cell mineralization. *Calcif Tissue Int*. 1992;51(4):305–11.
 56. Coelho MJ, Fernandes MH. Human bone cell cultures in biocompatibility testing. Part II: Effect of ascorbic acid, β -glycerophosphate and dexamethasone on osteoblastic differentiation. *Biomaterials*. 2000;21(11):1095–102.
 57. Hosseini FS, Enderami SE, Hadian A, Abazari MF, Ardeshtyrlajimi A, Saburi E, et al. Efficient osteogenic differentiation of the dental pulp stem cells on β -glycerophosphate loaded polycaprolactone/polyethylene oxide blend nanofibers. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):13951–8.

58. Wang R, Hu H, Guo J, Wang Q, Cao J, Wang H, et al. Nano-hydroxyapatite modulates osteoblast differentiation through autophagy induction via mTOR signaling pathway. *J Biomed Nanotechnol*. 2019;15(2):405–15.
59. Khoshniat S, Bourguine A, Julien M, Petit M, Pilet P, Rouillon T, et al. Phosphate-dependent stimulation of MGP and OPN expression in osteoblasts via the ERK1/2 pathway is modulated by calcium. *Bone* [Internet]. 2011;48(4):894–902. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.12.002>
60. Jung GY, Park YJ, Han JS. Effects of HA released calcium ion on osteoblast differentiation. *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21(5):1649–54.
61. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: Structure, Composition and Mineralization Michel. *Front Biosci* [Internet]. 2011;1(3):711–35. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=PT%0Ahttp://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52012PC0011:pt:NOT>
62. Ferrari M, Cirisano F, Carmen Morán M. Mammalian cell behavior on hydrophobic substrates: Influence of surface properties. *Colloids and Interfaces*. 2019;3(2):1–16.
63. de Souza Araújo IJ, Ferreira JA, Daghrery A, Ribeiro JS, Castilho M, Puppini-Rontani RM, et al. Self-assembling peptide-laden electrospun scaffolds for guided mineralized tissue regeneration. *Dental Materials*. 2022 Nov 1;38(11):1749–62.
64. Zhu Y, Zhou J, Dai B, Liu W, Wang J, Li Q, et al. A Bilayer Membrane Doped with Struvite Nanowires for Guided Bone Regeneration. 2022;2201679:1–15.
65. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials – biological foundation and preclinical evidence: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep 26;35(s8):106–16.
66. Murugan R, Ramakrishna S. Nano-Featured Scaffolds for Tissue Engineering: A Review of Spinning Methodologies. *Tissue Eng*. 2006;12(3):435–47.
67. Kimura S, Yasuda K, Hara N, Sakai T, Mikami S, Minami A, et al. Implantation sites and fiber diameters affect the rate of degradation in absorbable polydioxanone fibers. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2003;19(1):68–74.
68. Denchai A, Tartarini D, Mele E. Cellular response to surface morphology: Electrospinning and computational modeling. Vol. 6, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
69. Dolgin J, Hanumantharao SN, Farias S, Simon CG, Rao S. Mechanical Properties and Morphological Alterations in Fiber-Based Scaffolds Affecting Tissue Engineering Outcomes. *Fibers*. 2023 Apr 29;11(5):39.
70. Münchow EA, Albuquerque MTP, Zero B, Kamocki K, Piva E, Gregory RL, et al. Development and characterization of novel ZnO-loaded electrospun membranes for periodontal regeneration. *Dental Materials*. 2015 Sep 1;31(9):1038–51.
71. Fang R, Zhang E, Xu L, Wei S. Electrospun PCLJPLAIHA based nanofibers as scaffold for osteoblast-like cells. In: *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2010. p. 7747–51.
72. Toledo PTA, Anselmi C, Dal-Fabbro R, Mahmoud AH, Abel AK, Becker ML, et al. Calcium Trimetaphosphate-Loaded Electrospun Poly(Ester Urea)

- Nanofibers for Periodontal Tissue Engineering. *J Funct Biomater*. 2023 Jul 1;14(7).
73. Takita T, Hayashi M, Takeichi O, Ogiso B, Suzuki N, Otsuka K, et al. Effect of mineral trioxide aggregate on proliferation of cultured human dental pulp cells. *Int Endod J*. 2006 May;39(5):415–22.
 74. Kanaya S, Xiao B, Sakisaka Y, Suto M, Maruyama K, Saito M, et al. Extracellular calcium increases fibroblast growth factor 2 gene expression via extracellular signal-regulated kinase 1/2 and protein kinase A signaling in mouse dental papilla cells. *Journal of Applied Oral Science*. 2018 May 14;26(0).
 75. Sollazzo V, Lucchese A, Palmieri A, Carnevali G, Iaccarino C, Zollino I, et al. Calcium Sulfate Stimulates Pulp Stem Cells towards Osteoblasts Differentiation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Apr 1;24(2_suppl):51–7.
 76. Brodzikowska A, Ciechanowska M, Kopka M, Stachura A, Włodarski PK. Role of Lipopolysaccharide, Derived from Various Bacterial Species, in Pulpitis—A Systematic Review. *Biomolecules*. 2022;12(1):1–30.
 77. Cooper PR, Holder MJ, Smith AJ. Inflammation and regeneration in the dentin-pulp complex: A double-edged sword. *J Endod [Internet]*. 2014;40(4 SUPPL.):S46–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.021>
 78. Yuan Z, Min J, Zhao Y, Cheng Q, Wang K, Lin S, et al. Quercetin rescued TNF-alpha-induced impairments in bone marrow-derived mesenchymal stem cell osteogenesis and improved osteoporosis in rats [Internet]. Vol. 10, *Am J Transl Res*. 2018. Available from: www.ajtr.org
 79. Evans JA, Mendonca P, Soliman KFA. Involvement of Nrf2 Activation and NF- κ B Pathway Inhibition in the Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Hesperetin in Activated BV-2 Microglial Cells. *Brain Sci*. 2023 Aug 1;13(8).
 80. Ricucci D, Loghin S, Siqueira JF. Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses. *J Endod*. 2014;40(12):1932–9.
 81. Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW, Simon S, Imazato S, Smith AJ. Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex. *J Dent*. 2010;38(9):687–97.
 82. Cacciamali A, Villa R, Dotti S. 3D Cell Cultures: Evolution of an Ancient Tool for New Applications. Vol. 13, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
 83. Jensen C, Teng Y. Is It Time to Start Transitioning From 2D to 3D Cell Culture? Vol. 7, *Frontiers in Molecular Biosciences*. Frontiers Media S.A.; 2020.
 84. Langhans SA. Three-dimensional in vitro cell culture models in drug discovery and drug repositioning. Vol. 9, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
 85. Ravi M, Paramesh V, Kaviya SR, Anuradha E, Paul Solomon FD. 3D cell culture systems: Advantages and applications. *J Cell Physiol*. 2015 Jan 1;230(1):16–26.
 86. Cheng SC, Huang WC, Pang JHS, Wu YH, Cheng CY. Quercetin inhibits the production of il-1 β -induced inflammatory cytokines and chemokines in arpe-19 cells via the mapk and nf-kb signaling pathways. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 2;20(12).
 87. Peng Z, Gong X, Yang Y, Huang L, Zhang Q, Zhang P, et al. Hepatoprotective effect of quercetin against LPS/D-GalN induced acute liver injury in mice by inhibiting the IKK/NF- κ B and MAPK signal pathways. *Int Immunopharmacol*. 2017 Nov 1;52:281–9.

88. Dal-Fabbro R, Swanson WB, Capalbo LC, Sasaki H, Bottino MC. Next-generation biomaterials for dental pulp tissue immunomodulation. Vol. 39, Dental Materials. Elsevier Inc.; 2023. p. 333–49.
89. Mendes Soares IP, Anselmi C, Pires MLBA, Ribeiro RA de O, Leite ML, Soares DG, et al. Chronic exposure to lipopolysaccharides as an in vitro model to simulate the impaired odontogenic potential of dental pulp cells under pulpitis conditions. Journal of Applied Oral Science. 2023;31(July).
90. Wang X, Jong G, Lin LM, Shimizu E. EphB-EphrinB interaction controls odontogenic/osteogenic differentiation with calcium hydroxide. J Endod. 2013 Oct;39(10):1256–60.