

UNIVERSIDAD
CIENTÍFICA
DEL SUR

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE ESTOMATOLOGÍA

“LOS RESTOS DE MALASSEZ, VIDA Y DESTINO EN LOS
TEJIDOS ODONTOGÉNICOS, UNA REVISIÓN DE LA
LITERATURA”

Tesis para optar el título de:

SEGUNDA ESPECIALIDAD EN RADIOLOGÍA BUCAL Y
MAXILOFACIAL

Presentado por:

C.D. PAOLA ELENA MEDINA OCAMPO

Asesor:

MG. ESP. GUSTAVO ADOLFO FIORI CHINCARO

Lima – Perú
2020

	Reglamento de Grados y Títulos	Código: SG-RE-001-V2	Emisión: junio 2015	Vigencia 25/06/15
---	---------------------------------------	-------------------------	---------------------------	----------------------

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En la ciudad de Lima, a los **17** días del mes de **ABRIL** del **2020**, siendo las.....20:30horas, con la asistencia del Jurado de Tesis, Presidido por el **DRA. ANGELA QUISPE SALCEDO**, los miembros del Jurado **MG. CARLOS ESPINOZA MONTES** y **MG. CINTHYA CHIPANA HERQUINIO**. El Asesor de la Tesis **MG. GUSTAVO FIORI CHINCARO**; la **C.D. PAOLA ELENA MEDINA OCAMPO**, autor de la tesis Titulada: “**LOS RESTOS DE MALASSEZ, VIDA Y DESTINO EN LOS TEJIDOS ODONTOGENICOS, UNA REVISION DE LA LITERATURA**” con el fin de optar el Título de Segunda Especialidad en **RADIOLOGÍA BUCAL Y MAXILOFACIAL**.

Concluida la exposición, se procedió a la evaluación y deliberación por parte del Jurado correspondiente, habiendo sido...**APROBADO**... con el calificativo de..... **SOBRESALIENTE (19) DIECINUEVE**.

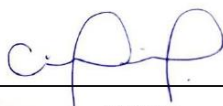
Se extiende la presente acta en tres originales y siendo las...08:30... horas, se da por concluido el Acto Académico de Sustentación.



Presidente
DRA. ANGELA QUISPE SALCEDO
DNI: 41900187



Miembro
MG. CARLOS ESPINOZA MONTES
DNI: 09298400



Miembro
MG. CINTHYA CHIPANA HERQUINIO
DNI: 42400735



Asesor
MG. GUSTAVO FIORI CHINCARO
DNI: 07845764

Dedicatoria

A mis padres que están en el cielo y a mi familia que está a mi lado, siempre me sentí bendecida por la familia que tengo, y ahora más bendecida por el hogar que estoy formando, cada uno siempre se ha preocupado por mí y me han apoyado para luchar y salir adelante a pesar de las adversidades de la vida, y ahora aquí estoy con un logro más para compartirlo con ustedes.

Infinitas gracias por todo, no me alcanzan las palabras para expresarles todo el amor que les tengo.

Agradecimientos

A Dios por permitirme cumplir mis objetivos y abrir nuevos caminos en mi vida.

A 3D IMAX, mi trabajo, el lugar en el que descubrí que la radiología es una pasión y es el camino que debo seguir, gracias por apoyarme a cumplir este sueño y confiar en mí y en mi capacidad.

Al Dr. Gustavo Fiori, por toda la asesoría incondicional en la realización de este proyecto, su apoyo, conocimiento y guía fueron piedras fundamentales para llevarlo a cabo, siempre estaré agradecida por todas sus palabras, es una gran persona.

Tesis en formato artículo de revisión de la literatura publicada en la Revista Científica Odontológica de la Universidad Científica del Sur (Lima). 2020; 8 (1): e008

ARTICULO DE REVISIÓN

**“LOS RESTOS DE MALASSEZ, VIDA Y DESTINO EN LOS
TEJIDOS ODONTOGÉNICOS, UNA REVISIÓN DE LA
LITERATURA”**

**"THE REMAINS OF MALASSEZ, LIFE AND FATE IN THE
ODONTOGENIC TISSUES, A REVIEW OF THE LITERATURE"**

Paola Elena Medina Ocampo ¹

paomedinaocampo@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5134-7632>

1. Posgraduante en la división de Radiología Oral y Maxilofacial, carrera de Odontología Universidad Científica del Sur-UCSUR, en coordinación con el Instituto Latino Americano de Altos Estudios ILAE y la División de Educación Continua del Centro de Diagnóstico por Imágenes. Lima-Perú.

Citar como: Medina-Ocampo PM. Los restos de Malassez, vida y destino en los tejidos odontogénicos. Revisión Narrativa. Rev Cient Odontol (Lima).

RESUMEN

Los Restos epiteliales de Malassez son células que se encuentran alrededor de las raíces de las piezas dentarias formando parte de los tejidos del ligamento periodontal, disponiéndose en forma de red. Las funciones que éstos desempeñan no es muy específica, sin embargo, se demostró su participación en cuanto al mantenimiento del espacio del ligamento periodontal, la regeneración del tejido periodontal, regeneración del cemento entre otros, además de tener capacidad de diferenciarse en otros linajes celulares demostrando así su capacidad como célula madre y el papel más conocido que tienen es su participación y proliferación en la formación de diversas patologías, como quistes y tumores odontogénicos.

PALABRAS CLAVE: Restos de Malassez; Ligamento periodontal; Células madre; Quistes Odontogénicos; Tumores Odontogénicos.

ABSTRACT

Malassez epithelial remains are cells that are located around the roots of the teeth forming part of the periodontal ligament tissues, arranged in a network. The functions that these perform are not very specific, however, their participation was demonstrated in terms of the maintenance of the periodontal ligament space, the regeneration of the periodontal tissue, cement regeneration among others, in addition to being able to differentiate in other cell lineages demonstrating thus its capacity as a stem cell and the best known role they have is their participation and proliferation in the formation of various pathologies, such as cysts and odontogenic tumors.

KEYWORDS: Remains of Malassez; Periodontal ligament; Mother cells; Odontogenic Cysts; Odontogenic tumors.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los restos epiteliales de Malassez se remonta a 1885, cuando el investigador Malassez encontró estas células en forma de red alrededor de la raíz dentaria incluyendo el área de furcación. Estos restos se derivan de los fragmentos de la vaina de la raíz epitelial de Hertwig que es una estructura transitoria ya que, después de cumplir sus funciones durante el proceso de desarrollo de la raíz, es fenestrada y reducida a lo que se denomina restos epiteliales de Malassez (REM), los que se localizarán en los tejidos del ligamento periodontal como pequeñas agrupaciones formando islas con una alta relación núcleo citoplasmática, es decir que el núcleo llega a alcanzar el tamaño del citoplasma y están muy próximas al cemento radicular, por lo que contribuyen a la regeneración y reparación de éste. (1-6)

La función de los REM aún no es muy específica sin embargo, muchos estudios han demostrado que tienen funciones importantes en cuanto al mantenimiento del diente y el periodonto durante toda la vida; se informó que tienen participación en la homeostasis del ligamento periodontal y en el mantenimiento del espacio de éste para prevenir la anquilosis dentoalveolar, e intervienen además en la formación y reparación de esmalte y cemento. En cuanto a este último, se describe que podría darse la diferenciación de cementoblastos mediante la transición epitelial-mesenquimatosa, contribuyendo en el desarrollo de la ingeniería tisular de los dientes y el periodonto.(4, 5, 7-9)

La cercanía de estas células a tejidos de la zona periodontal o periapical puede producir que estos restos proliferen dando como resultado la formación de procesos inflamatorios y neoplásicos en el transcurso del desarrollo, pues es durante este periodo que las células presentan una capacidad potencial de formar tejidos presentándose como numerosas islas de células epiteliales escamosas no queratinizadas, bien diferenciadas y redondeadas, distribuidas en un tejido fibroso. Es por esta razón que varios autores han descrito su participación en la formación de lesiones patológicas entre quistes y tumores

odontogénicos. Así mismo, estudios recientes han demostrado que cumplen una función importante no solo en el ligamento periodontal normal, sino también en los tratamientos periodontales regenerativos y el mantenimiento en el movimiento ortodóntico.(1, 3)

Además de lo señalado, estudios han demostrado que los REM son considerados como reservorios de células madre epiteliales y embrionarias, con alta capacidad de diferenciación, que se pueden aislar y modificar, lo que permite su cultivo “in vitro” para la formación posterior de diferentes tejidos como óseo, cemento y estructuras de fibras de Sharpey.(10-14)

También se ha demostrado su capacidad para diferenciarse en ameloblastos cuando se cultivan junto con células de la pulpa dental in vitro con capacidad de formar estructuras después de su trasplante in vivo.(12)

El tejido donde se encuentran los REM abarca las áreas que están alrededor de la raíz, sobre todo las regiones supracrestales, es decir los tejidos que contienen colágeno que están por encima de la cresta alveolar ósea, por lo que su participación en la regeneración periodontal es cada vez más evidente. Por esta razón se deberán realizar más estudios y análisis funcionales para investigar las ubicaciones específicas y sus funciones especializadas.(15, 16)

I. CARACTERÍSTICAS EMBRIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS DE LOS RESTOS EPITELIALES DE MALASSEZ

Dentro del ligamento periodontal existe gran cantidad de células heterógenas entre las cuales podemos encontrar a poblaciones de células tanto epiteliales, endoteliales, inflamatorias, progenitoras y ectomesenquimales como fibroblastos, cementoblastos y osteoblastos, con gran capacidad de diferenciación.(17, 18)

Entre las células epiteliales encontramos a los REM, fue Serres fue quien describió por primera vez a estas células considerándolas restos del órgano del esmalte. Décadas después, Legros y Magiot describieron su origen epitelial y las relacionaron con la formación de quistes y otras patologías.(2)

Malassez en 1885, realizó un estudio de estas células en cortes de dientes tanto transversales como longitudinales y así evidenció la presencia de estos conformando una red alrededor de la raíz dentaria incluyendo el área de furcación, además describió sus características histológicas y confirmó que se encuentran en el ligamento periodontal adulto. Por todas estas investigaciones se considera a Malassez como el investigador principal de estos restos por lo que llevan su nombre desde aquel entonces.(1-3)

1. ORIGEN

El proceso de formación de las piezas dentarias se conoce como odontogénesis, en éste se evidencian cambios morfológicos, químicos y funcionales que tienen su inicio en la sexta semana de vida intrauterina.(1) Después que la amelogénesis ha sido completada, la corona se encuentra cubierta por epitelio reducido del órgano del esmalte, iniciándose el proceso de formación radicular en el asa cervical, el cual crece en forma cónica y en dirección apical, guiando la dirección de su crecimiento, la forma, el tamaño y el número de las raíces dentarias.(19-21) Esta prolongación, que se forma por la unión del epitelio interno y externo del órgano del esmalte, sin la participación del retículo estrellado se denomina Vaina Radicular de Hertwig y es considerada como el límite entre dos tejidos ectomesenquimales como son la papila dental y el folículo dental, siendo además la responsable La Vaina Epitelial de Hertwig es la responsable de la formación radicular. A medida que va creciendo, induce a la papila dentaria a formar los primeros odontoblastos comenzando así la formación de dentina radicular, este proceso hace que la vaina radicular de Hertwig pierda continuidad y nutrición por parte de la papila dental, dando

lugar a la formación de fragmentos epiteliales llamados Restos de Malassez.(18, 22) Fig.

1. Al mismo tiempo, células ectomesenquimales del saco dentario se juntan en la superficie externa de la dentina recién formada y comienza su diferenciación en cementoblastos para formar la matriz orgánica del cemento.(3, 21-23)

Por lo tanto, los REM son considerados células epiteliales o grupos de células de la vaina epitelial que sobreviven en el adulto dentro del ligamento periodontal.(18, 24)

2. CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LOS REM

Histológicamente pueden ser considerados como grupos de células epiteliales ubicados dentro del ligamento periodontal con las siguientes características: son células de forma poliédrica con una relación núcleo citoplasmática muy alta, núcleo de forma irregular teñido intensamente, con presencia de heterocromatina densa, el citoplasma es pequeño delineado por un halo, mitocondrias abundantes y retículo endoplasmático rugoso poco desarrollado.(17)

Se demostró que persisten dentro de una matriz mesenquimática en la vida posnatal.(5)

Se caracterizan también por tener en su interior agua y sustancia fundamental, las cuales transportan gracias a la ultraestructura que muchos estudios han demostrado que poseen, nos referimos específicamente que los REM tienen la presencia de organelas de unión específicos como tonofilamentos, hemidesmosomas, desmosomas y uniones estrechas cuya función es facilitar el paso de agua e iones. Los tonofilamentos pueden estar agrupados dentro del citoplasma denominándose tonofibrillas que no tienen contacto con el cemento.(1, 3, 15)

La distancia entre el cemento y los REM fue medida en los tres tercios de la raíz siendo que en el tercio apical la distancia es de 21 micrones, en el tercio medio es de 33 micrones

y en el tercio cervical es de 41 micrones, lo que indica que se encuentran más alejados cuando se aproximan a la corona.(25)

II. CARACTERISTICAS FUNCIONALES Y REPARATIVAS DE LOS REM

Las células madre son células que viven en varios tejidos con capacidad de auto renovación y diferenciación en varios linajes de células y al reaccionar a estímulos ambientales son capaces de proliferar, ir a otros lugares y regenerar tejidos que se encuentren dañados.(5)

Existen muchas investigaciones sobre la población de células madre derivadas de varios tejidos como son la pulpa dental, de dientes temporarios extraídos, del ligamento periodontal, de la papila apical, del folículo dental y de la encía. Pero los estudios referentes a la población de células madre a partir de los REM aún no son muy evidentes, sin embargo, se demostró que los REM son considerados células madre debido a que entran en una transformación epitelial-mesenquimática porque comparten atributos tanto fenotípicos y funcionales similares a células madre mesenquimales y expresando marcadores de células madre embrionarias, por lo tanto pueden diferenciarse en células tanto de origen ectodérmico como mesodérmico con característica multilineal, es decir con la capacidad de diferenciarse en osteoblastos, condrocitos, adipocitos, cementoblastos y otros; la diferenciación se puede hacer de forma in vivo como invitro.(5, 26)

Dentro de las numerosas funciones de los REM están: su participación en el mantenimiento y la regeneración del ligamento periodontal, mantienen el espacio del ligamento periodontal, previenen la reabsorción radicular y la anquilosis, son encargados de la homeostasis del Ligamento periodontal (LPD), tienen la capacidad de curar heridas del tejido de LPD, promueven el crecimiento de terminales nerviosas, diferenciación de

ameloblastos, participan en la reparación y regeneración del cemento mediante una transición epitelial mesenquimal con la posterior diferenciación en cementoblastos en la etapa inicial de formación de la raíz.(25-29)

En cuanto al mantenimiento del espacio del LPD (espacio que varía entre 0.20-0.40 mm.) los REM son capaces de resistir situaciones donde el LPD se ve afectado, promoviendo la homeostasis, esta función es desencadenada por la liberación de factor de crecimiento epidérmico (EGF) y las prostaglandinas en la resorción ósea.(30, 31)

Para la regeneración del tejido periodontal, los REM asisten en la renovación de células que sufrieron daño registrando brotes de hialinización en los lugares donde exista presión del ligamento liberando mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y proteínas del esmalte como la amelogenina y la amelina, las cuales promueven la liberación de proteínas de la matriz ósea, osteopontina, sialoproteína y osteoprotegerina, proteínas que ayudan a la reparación y regeneración periodontal además de la reparación del cemento. Las prostaglandinas, especialmente la E2, activa a los osteoclastos para el inicio de la remodelación ósea.(26, 29, 32-34)

Las células de los REM ayudan al depósito de tejido mineral como hueso, cemento y estructuras como las fibras de Sharpey.(5)

Para la regeneración y reparación del cemento ayudan a la diferenciación de cementoblastos de origen mesenquimal, por lo que habrá una transformación de células epiteliales a cementoblastos, la reparación del cemento depende de la liberación de proteínas de la matriz del esmalte secretadas durante la odontogénesis.(9, 31)

La anquilosis es la falta de elastina a consecuencia de la pérdida de células del LPD seguida de reabsorción radicular donde el lugar que ocupaba el tejido dental es reemplazado por hueso; en este caso la función de los REM es mantener alejado el hueso de la raíz dentaria por medio de la liberación de EGF promoviendo la osteoclasia. Por

ejemplo, en los movimientos de ortodoncia si son realizados de forma correcta no se verá necrosis de los REM, de lo contrario se estimulará la secreción de estos evitando así la anquilosis.(32, 35, 36)

Por otra parte los REM ayudan a la síntesis de fibras colágenas mediante la secreción de colagenasa, este proceso ayuda a la remodelación ósea manteniendo la homeostasis y el espacio del ligamento periodontal.(36)

III. EL PAPEL DE LOS RESTOS EPITELIALES DE MALASSEZ EN LA FORMACIÓN DE PATOLOGIAS

El origen de quistes y tumores de los maxilares son atribuidos en gran parte a los epitelios odontogénicos embrionarios, entre ellos encontramos los restos de Serres que son el resultado de la descomposición de la lámina dental, los restos epiteliales de Malassez, los cuales son producto de la fragmentación de la vaina radicular de Hertwig y restos del epitelio reducido del esmalte.(37)

Inicialmente se produce una inflamación de origen pulpar en la región periapical o lateral radicular,(38, 39) posteriormente se presenta una periodontitis apical crónica, entidad comúnmente conocida como granuloma, en la cual es común encontrar nidos de epitelio formados por los restos epiteliales de Malassez con una gran capacidad de crecimiento, formando entre si pequeñas islas, hebras o cordones de diferentes grosores, agrupándose en una trama de tejido compacto que no presentan licuefacción central.(40) Si los restos siguen siendo estimulados por el proceso inflamatorio seguirán proliferando hasta lograr la formación de una cavidad quística cubierta parcial o totalmente de epitelio, presentando contenido liquido o semilíquido.(41)

Fig.2. Pero para ambos casos en concreto que son los estímulos inflamatorios e infecciosos los que actúan, basados en una predisposición genética, como elementos iniciales para la proliferación de estos restos epiteliales.(42, 43)

Histológicamente cuando las células presentan una distribución espacial en forma de cordones recibe el nombre de granuloma apical epitelializado, y cuando no se observa esta distribución se le denomina granuloma apical simple.(1, 3)

El proceso de inflamación asociado a estructuras radiculares, junto a factores de crecimiento estimulan la proliferación tridimensional de los restos epiteliales provocando una hiperplasia de los tejidos afectados por esta condición. En el caso de los quistes inflamatorios de origen dentario, el incremento del suministro de sangre seguido de una necrosis central, y además la pérdida de plasma circundante genera el desarrollo de estos procesos patológicos.(5, 44)

Para el caso de Queratoquiste odontogénico, quiste Dentígero y quiste apical, a pesar de que son diagnosticadas mediante exámenes clínicos, radiológicos e histopatológicos, puede existir la posibilidad de presentar características histológicas similares entre ellas, lo que dificulta llegar a un diagnóstico definitivo; en esos casos se recurre a estudios bioquímicos como la detección de expresiones de citoqueratinas.(45)

Las citoqueratinas (CK) son parte del citoesqueleto de una célula, formando una red que se extiende desde el núcleo hasta la periferia para unirse a los desmosomas y hemidesmosomas y así cumplir funciones importantes como la comunicación celular, el transporte de información y la organización citoplasmática.(46) La existencia de éstas en el proceso de formación dentaria ha sugerido también su presencia en la formación de quistes y tumores odontogénicos. Es decir, la expresión de queratina no solo permite identificar a una célula como epitelial, también permite ser un importante auxiliar de

diagnóstico para determinar la posible histogénesis de lesiones quísticas y tumorales de origen odontogénico.(47-50)

Reichart y col. publicaron los resultados de una investigación para probar la teoría patogénica de los restos epiteliales de Malassez, en donde utilizaron técnicas de tinción convencional de quistes inflamatorios, encontrando que los restos epiteliales proliferan ante un estímulo inflamatorio, teniendo como consecuencia el desarrollo de un quiste radicular.

Sin embargo, en esa misma investigación cuando se utilizó la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas epiteliales más específicas como las citoqueratinas monoclonales, no se logró confirmar que exista un proceso secuencial de: restos epiteliales de Malassez con la aparición de granulomas o quistes apicales.(39)

Entre los quistes que se originan a partir de los REM están:

Quiste radicular, considerado como el quiste más común de la cavidad oral, el cual se produce después de que se pierde la barrera biológica que protege a la pulpa dental ya sea por lesiones cariosas o trauma dental con la consiguiente necrosis pulpar, la formación de un granuloma y finalmente la formación quística a nivel apical de un diente no vital.(43, 51, 52)

Asimismo, el crecimiento en número de los restos epiteliales es considerado como la razón principal para la formación de lesiones patológicas, siendo las más frecuentes, como se mencionó los quistes inflamatorios, como el quiste periapical y/o el residual; y está demostrado que los restos epiteliales de Malassez al estar en un estado latente durante un largo periodo pueden reanudar un crecimiento activo y dar lugar a una variedad de tumores odontogénicos como son el ameloblastoma, tumor odontogénico escamoso, tumor odontogénico de células planas y tumor odontogénico calcificante. (53)

Entre las lesiones más importantes tenemos:

Ameloblastoma, se considera una lesión que se origina en los restos epiteliales odontogénicos que están ubicados en el cuerpo mandibular, en la cresta alveolar, en el ligamento periodontal, en el folículo dental o en las paredes de un quiste; estas localizaciones nos indican que puede tener origen de varios tipos de restos epiteliales, entre ellos los REM.(54)

Tumor odontogénico de células escamosas, formado por una proliferación focal de epitelio odontogénico que por lo general se muestran como dos capas de células alrededor de la raíz de una pieza dentaria que llegarían a ser los REM, erosión de la cresta ósea pero no se extiende más allá del tercio apical de la raíz.(55)

Carcinoma de células claras, histológicamente se verán grandes islas de epitelio presente en el ligamento periodontal, no hay infiltrado inflamatorio.(54)

IV. CONCLUSIONES

1. Los restos de Malassez permanecen en el ligamento periodontal durante toda la vida, cumpliendo funciones importantes como el mantenimiento, la regeneración y la homeostasis del ligamento periodontal, previenen la reabsorción radicular y la anquilosis.
2. Los REM son considerados como reservorio de células madre, las cuales tienen una gran capacidad de diferenciación en varios linajes celulares, de ahí su participación en la formación y desarrollo de diversos aspectos regenerativos y patológicos.
3. El origen de algunos quistes y tumores de los maxilares son originados por estos restos epiteliales (REM), al ser estimulados por algún proceso inflamatorio, logrando su multiplicación, promoviendo junto a factores de crecimiento de la

región la proliferación tridimensional de estas células y el establecimiento de la patología en sí.

Contribución del Autor: Paola Elena Medina Ocampo ha participado en la elaboración del artículo, la recolección de la información, la redacción y aprobación de la versión final.

Fuente de financiamiento: autofinanciado.

Conflicto de Intereses: la autora declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

V. REFERENCIAS

1. Pulitano Manisagian GE, Nuñez FL, Mandalunis PM. El rol de los restos epiteliales de Malassez en el ligamento periodontal. *Revista de la Facultad de Odontología UBA*. 2012;27:35-46.
2. Silva BSE, Fagundes NCF, Nogueira BCL, Valladares JN, Normando D, Lima RR. Epithelial rests of Malassez: from latent cells to active participation in orthodontic movement. *Dental Press J Orthod*. 2017;22(3):119-25.
3. Rincon JC, Young WG, Bartold PM. Minirevision. Los restos epiteliales de Malassez: ¿un posible papel en la regeneración periodontal? *Univ Odontol* 2009;28(60):19-28.
4. Becktor KB, Nolting D, Becktor JP, Kjaer I. Immunohistochemical localization of epithelial rests of Malassez in human periodontal membrane. *Eur J Orthod*. 2007;29(4):350-3.
5. Xiong J, Mrozik K, Gronthos S, Bartold PM. Epithelial cell rests of Malassez contain unique stem cell populations capable of undergoing epithelial-mesenchymal transition. *Stem Cells Dev*. 2012;21(11):2012-25.
6. Luan X, Ito Y, Diekwisch TG. Evolution and development of Hertwig's epithelial root sheath. *Dev Dyn*. 2006;235(5):1167-80.
7. 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.
8. Foster BL, Popowics TE, Fong HK, Somerman MJ. Advances in defining regulators of cementum development and periodontal regeneration. *Curr Top Dev Biol*. 2007;78:47-126.

9. Nam H, Kim J, Park J, Park JC, Kim JW, Seo BM, et al. Expression profile of the stem cell markers in human Hertwig's epithelial root sheath/Epithelial rests of Malassez cells. *Mol Cells*. 2011;31(4):355-60.
10. 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(10):1063-75.
11. Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT. Stem cell-based biological tooth repair and regeneration. *Trends Cell Biol*. 2010;20(12):715-22.
12. Orsini G, Pagella P, Putignano A, Mitsiadis TA. Novel Biological and Technological Platforms for Dental Clinical Use. *Front Physiol*. 2018;9:1102.
13. Li J, Parada C, Chai Y. Cellular and molecular mechanisms of tooth root development. *Development*. 2017;144(3):374-84.
14. Liu H, Yan X, Pandya M, Luan X, Diekwisch TG. Daughters of the Enamel Organ: Development, Fate, and Function of the Stratum Intermedium, Stellate Reticulum, and Outer Enamel Epithelium. *Stem Cells Dev*. 2016;25(20):1580-90.
15. Tansriratanawong K, Ishikawa H, Toyomura J, Sato S. Establishment and characterization of novel epithelial-like cell lines derived from human periodontal ligament tissue in vitro. *Hum Cell*. 2017;30(4):237-48.
16. Sala-Perez S, Marco-Molina V, Gay-Escoda C. Squamous odontogenic tumor-like proliferation in a radicular cyst: A case report. *J Clin Exp Dent*. 2013;5(5):e298-301.
17. Beertsen W, McCulloch CA, Sodek J. The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. *Periodontol 2000*. 1997;13:20-40.
18. Diekwisch TG. The developmental biology of cementum. *Int J Dev Biol*. 2001;45(5-6):695-706.

19. Yamamoto T, Hasegawa T, Yamamoto T, Hongo H, Amizuka N. Histology of human cementum: Its structure, function, and development. *Jpn Dent Sci Rev.* 2016;52(3):63-74.
20. Huang X, Bringas P, Jr., Slavkin HC, Chai Y. Fate of HERS during tooth root development. *Dev Biol.* 2009;334(1):22-30.
21. Sakano M, Otsu K, Fujiwara N, Fukumoto S, Yamada A, Harada H. Cell dynamics in cervical loop epithelium during transition from crown to root: implications for Hertwig's epithelial root sheath formation. *J Periodontal Res.* 2013;48(2):262-7.
22. Vatanpour M, Zarei M, Javidi M, Shirazian S. A new approach to root formation. *Iran Endod J.* 2008;3(2):42-3.
23. Yamamoto T, Yamamoto T, Yamada T, Hasegawa T, Hongo H, Oda K, et al. Hertwig's epithelial root sheath cell behavior during initial acellular cementogenesis in rat molars. *Histochem Cell Biol.* 2014;142(5):489-96.
24. Cho MI, Garant PR. Development and general structure of the periodontium. *Periodontol 2000.* 2000;24:9-27.
25. Rincon JC, Young WG, Bartold PM. The epithelial cell rests of Malassez--a role in periodontal regeneration? *J Periodontal Res.* 2006;41(4):245-52.
26. 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(6):456-63.
27. 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(3):174-8.

28. Guajardo G, Okamoto Y, Gogen H, Shanfeld JL, Dobeck J, Herring AH, et al. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in cat paradental tissues during tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000;118(2):210-9.
29. 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(1):217-33.
30. Keinan D, Cohen RE. The significance of epithelial rests of Malassez in the periodontal ligament. *J Endod.* 2013;39(5):582-7.
31. Koshihara T, Matsuzaka K, Sato T, Inoue T. Effect of stretching force on the cells of epithelial rests of malassez in vitro. *Int J Dent.* 2010;2010:458408.
32. Hasegawa N, Kawaguchi H, Ogawa T, Uchida T, Kurihara H. Immunohistochemical characteristics of epithelial cell rests of Malassez during cementum repair. *J Periodontal Res.* 2003;38(1):51-6.
33. Mutoh N, Nakatomi M, Ida-Yonemochi H, Nakagawa E, Tani-Ishii N, Ohshima H. Responses of BrdU label-retaining dental pulp cells to allogenic tooth transplantation into mouse maxilla. *Histochem Cell Biol.* 2011;136(6):649-61.
34. Consolaro A, Consolaro M. Funciones de ERM,EGF y movimiento ortodontico o porque el movimiento ostodontico no causa anquilosis alveolodental. *Prensa dental J Orthod* 2010;2:24-32.
35. Kale S, Kocadereli I, Atilla P, Asan E. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;125(5):607-14.
36. von Bohl M, Kuijpers-Jagtman AM. Hyalinization during orthodontic tooth movement: a systematic review on tissue reactions. *Eur J Orthod.* 2009;31(1):30-6.

37. Wang Y, Lv L, Yu X, Zhang T, Li S. The characteristics of epithelial cell rests of Malassez during tooth eruption of development mice. *J Mol Histol.* 2014;45(1):1-10.
38. Ide F, Obara K, Yamada H, Mishima K, Saito I, Horie N, et al. Hamartomatous proliferations of odontogenic epithelium within the jaws: a potential histogenetic source of intraosseous epithelial odontogenic tumors. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(4):229-35.
39. Reichart PA, Philipsen HP. *Odontogenic tumors and allied lesions.* . London: Quintessence Publishing Co 2004:25-7.
40. Ide F, Obara K, Mishima K, Saito I, Horie N, Shimoyama T, et al. Peripheral odontogenic tumor: a clinicopathologic study of 30 cases. General features and hamartomatous lesions. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(9):552-7.
41. Leon JE, Mata GM, Fregnani ER, Carlos-Bregni R, de Almeida OP, Mosqueda-Taylor A, et al. Clinicopathological and immunohistochemical study of 39 cases of Adenomatoid Odontogenic Tumour: a multicentric study. *Oral Oncol.* 2005;41(8):835-42.
42. Yoon HJ, Jo BC, Shin WJ, Cho YA, Lee JI, Hong SP, et al. Comparative immunohistochemical study of ameloblastoma and ameloblastic carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(6):767-76.
43. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Enfermedades de la pulpa y del periapice. Patología oral y maxilofacial* 2004;3:105-29.
44. Takahashi K, Shimonishi M, Wang R, Watanabe H, Kikuchi M. Epithelial-mesenchymal interactions induce enamel matrix proteins and proteases in the epithelial cells of the rests of Malassez in vitro. *Eur J Oral Sci.* 2012;120(6):475-83.
45. Talic NF, Evans CA, Daniel JC, Zaki AE. Proliferation of epithelial rests of Malassez during experimental tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003;123(5):527-33.

46. Philipsen HP, Reichart PA. The development and fate of epithelial residues after completion of the human odontogenesis with special reference to the origins of epithelial odontogenic neoplasms, hamartomas and cysts. . Oral Biosci Med 2004;1:171-9.
47. Bilodeau EA, Collins BM. Odontogenic Cysts and Neoplasms. Surg Pathol Clin. 2017;10(1):177-222.
48. 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(9):558-64.
49. Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. Histopathology. 2002;40(5):403-39.
50. Crivelini MM, de Araujo VC, de Sousa SO, de Araujo NS. Cytokeratins in epithelia of odontogenic neoplasms. Oral Dis. 2003;9(1):1-6.
51. Ricucci D, Pascon EA, Ford TR, Langeland K. Epithelium and bacteria in periapical lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(2):239-49.
52. Haku K, Muramatsu T, Hara A, Kikuchi A, Hashimoto S, Inoue T, et al. Epithelial cell rests of Malassez modulate cell proliferation, differentiation and apoptosis via gap junctional communication under mechanical stretching in vitro. Bull Tokyo Dent Coll. 2011;52(4):173-82.
53. Rosenberg PA, Frisbie J, Lee J, Lee K, Frommer H, Kottal S, et al. Evaluation of pathologists (histopathology) and radiologists (cone beam computed tomography) differentiating radicular cysts from granulomas. J Endod. 2010;36(3):423-8.
54. Carrillo C, Penarrocha M, Ortega B, Marti E, Bagan JV, Vera F. Correlation of radiographic size and the presence of radiopaque lamina with histological findings in 70 periapical lesions. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(8):1600-5.

55. Tsuneki M, Yamazaki M, Cheng J, Maruyama S, Kobayashi T, Saku T. Combined immunohistochemistry for the differential diagnosis of cystic jaw lesions: its practical use in surgical pathology. *Histopathology*. 2010;57(6):806-13.