



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CÉLULAS MADRE OBTENIDAS DE
DIENTES DECIDUOS Y SUS
APLICACIONES EN MEDICINA Y
ODONTOLOGÍA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

FATIMA MONTELONGO SOLIS

TUTORA: MTRA. MARÍA GLORIA HIROSE LÓPEZ

ASESORA: MTRA. ALMA LAURA BAIRES VÁRGUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios por bendecirnos y protegernos cada día y por siempre darnos lo mejor de la vida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y su Facultad de Odontología por haberme dado la oportunidad de estudiar en sus instalaciones de primer nivel y darme la mejor preparación que pude haber recibido, de la cual me siento enorgullecida.

Dedico este trabajo a mis padres Matilde y José en muestra de mi eterno agradecimiento a su dedicación, por quererme de tal forma que me hacen muy feliz, por darme el regalo más bello que tengo: la vida, por apoyarme siempre, por respetar mis decisiones y ser los únicos en compartir las experiencias buenas y malas a lo largo de mi existir.

LOS AMO.

A Paola por ser la mejor hermana mayor del mundo, por ser mi ejemplo, guía y confidente, porque siempre me ha apoyado y nunca me ha juzgado y a Pepino por ser el mejor hermano menor del mundo, sin él mi vida sería muy aburrida, por ser siempre mi compañía y encontrar en él una sonrisa. Hermanos los amo también.

A mis sobrinas Andí, Cami y Sofi por dar una luz muy especial a nuestras vidas, porque con su presencia alumbran y alegran el ambiente.

A toda mi familia: tíos, primos y sobrinos, muy especialmente a mi tía Lupita por tener siempre una palabra de aliento y enseñarme lo importante que es Dios en nuestras vidas, te agradezco tus rezos y bendiciones.

A mi tutora Mari Hirose y a mi asesora Laura Baires, por ser unas excelentes profesionistas, agradezco su paciencia, atención y dedicación, así como su orientación y lecciones, por enseñarme el verdadero sentido de la responsabilidad y dedicación.

A mis profesores por dar lo mejor de ellos en cada clase y así sembrar el conocimiento e impregnarme de su pasión por la profesión, esto me da la confianza de enfrentarme al mundo en esta etapa de mi vida.

A mis amigos, todos los que convivimos y compartimos alegrías y tristezas, así como las aulas, clínicas y laboratorios, por enseñarme a convivir y compartir, así como experiencias inolvidables en nuestras vidas, de verdad valoro mucho su amistad y agradezco su apoyo incondicional, muy especialmente a Talía, Estef, Cars, Marquito, Wicha, Zenit, Paco, Letí, Isabel, Dirce, Valery, Aurora y a mi Hamedsuchis que siempre me alegra el día. Los quiero muchísimo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. Definición de células madre	3
2. Tipos de células madre.	4
3. Historia de la obtención de células madre a partir de dientes deciduos	14
4. Características y aplicaciones de las células madre obtenidas de dientes deciduos en medicina y odontología	19
4.1. Aislamiento de las <i>SHED</i>	25
4.2. Comercialización de las <i>SHED</i>	27
5. La importancia de la bioética en la investigación de las células madre	29
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	36



INTRODUCCIÓN

Las células madre, desde su descubrimiento, han causado una revolución científica. Es impresionante cómo de ellas pueden derivar células con propiedades y funciones exactas del órgano en el que se encuentran. Unas de las células madre más conocidas son las sanguíneas, que residen en la médula de cada niño y adulto, y que tienen como función renovarse continuamente, a lo largo de la vida, en forma de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Últimamente, la terapia celular ha cobrado gran importancia en el ámbito científico en diversas partes del mundo. Hoy en día, los trasplantes autólogos de células madre son utilizados para la ingeniería de tejidos; esto quiere decir que las células madre adultas son obtenidas del mismo cuerpo del individuo y son auto-trasplantadas, evitando de esta manera la posibilidad de rechazo.

En este contexto, la odontología ha tenido una presencia decisiva, ya que a partir del descubrimiento de células madre en la pulpa de los dientes deciduos, se generó una serie de experimentos con los cuales se ha demostrado que este tipo de células poseen todas las características y ventajas en el tratamiento médico de diversas enfermedades, al igual que las células sanguíneas del cordón umbilical, al ser de naturaleza multipotencial.

Resulta sencillo obtener este tipo de tejidos en los dientes exfoliados, comparado con otros procedimientos para la obtención de las mismas. Proveen las células necesarias para diversas actividades clínicas, siendo esto un significativo recurso para la aplicación en el área biomédica.



Estas células, a su vez, tienen la capacidad de ser aisladas y crioconservadas en bancos especializados, lo cual se convierte en una esperanza de tener una mejor calidad de vida, ya que pueden ser utilizadas en el tratamiento de algunas enfermedades que se presentan frecuentemente en la actualidad, tales como diabetes, mal de Parkinson y otras enfermedades autoinmunes, así como lesiones por quemaduras severas, entre otras.

El presente trabajo contiene la revisión bibliográfica de diversos artículos que explican el descubrimiento y uso de las células madre obtenidas de los dientes deciduos. Esta información es útil para el profesional, ya que permite la actualización en temas científicos importantes y trascendentales; nos explica cómo la odontología, por medio de la experimentación, aporta conocimientos importantes que se aplican en el área médica.

1. Definición de células madre

Para introducirnos en el tema, será importante definir en primer término qué es una célula. La célula es la unidad básica de la vida; es la estructura más pequeña capaz de realizar por sí misma las tres funciones vitales: nutrición, relación y reproducción.¹

Nuestro motivo principal de estudio son las células madre también, llamadas células troncales, células tronco, células precursoras, células progenitoras y células estaminales, nombres que provienen de una traducción al español del término en inglés *Stem cells*, ya que *Stem* significa tronco. En este documento las llamaremos células madre y las definimos como aquellas células que pueden dividirse simultáneamente para mantener, por un lado, su auto-renovación, con producción de más células madre semejantes a ella, y por otro lado, generar células hijas comprometidas con diferentes linajes celulares que se diferencian en diversos tipos de células especializadas, no sólo morfológicamente, sino también funcionalmente.²



Imagen tomada de: http://www.espacioblog.com/myfiles/infodisclm/celulas_madre.jpg

¹ www.encarta.com

² Hernández P., Durticos E. Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas. Rev. Cub. Hematología 2004; 20 (3): 1-17 pág. 3

2. Tipos de células madre

La formación de las células madre comienza desde la unión del óvulo con el espermatozoide, ya que esta unión tiene el potencial de formar un organismo entero, por lo que se considera una célula totipotente.³

En las primeras horas después de la fertilización, esta célula se divide en células totipotentes idénticas; esto significa que si cualquiera de estas células es colocada en el útero de una mujer, tiene el potencial de convertirse en un feto. Aproximadamente cuatro días después de este evento y después de varios ciclos de división celular, las células totipotentes comienzan a especializarse, formando una esfera hueca de células, conocida como blastocisto. El blastocisto tiene una capa externa de células, y en el interior de la esfera hueca, hay un racimo de células internas llamadas masa interna.⁴

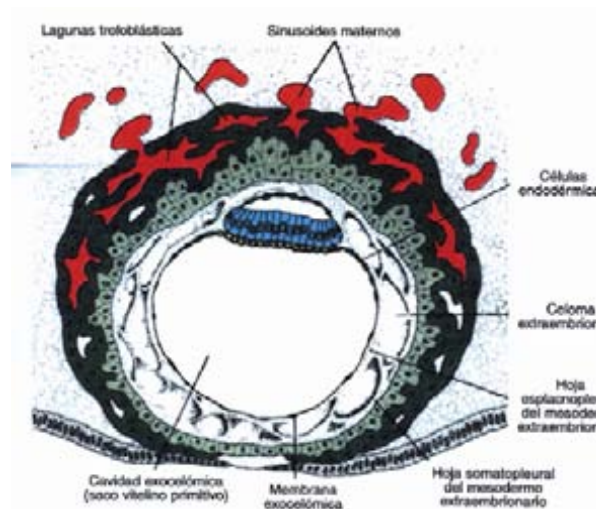


Imagen tomada de: <http://med.javeriana.edu.co/morfologia/Embriologia/TIEMPO>

³ Klug WS, Cummings MR. Conceptos de genética, Madrid España: Ed. Prentice Hall; 1999, pág. 29

⁴ Ib. pág. 30



La capa externa de células continuará formando la placenta y otros tejidos necesarios para el desarrollo fetal en el útero. Las células internas, continuarán desarrollándose formando todos los tejidos del cuerpo humano. Aunque éstas pueden formar virtualmente cada tipo de célula existente, no pueden formar un organismo, porque no pueden dar lugar a la placenta ni a los tejidos de sostén, necesarios para el desarrollo en el útero humano. Estas células internas son pluripotentes; pueden dar lugar a muchos tipos de células pero no todos los tipos de células necesarias para el desarrollo fetal, porque su potencial no es total, no son totipotentes y no son embriones. De hecho, si una célula interna fuera puesta en el útero, no se convertiría en un feto.

Las células madre pluripotentes experimentan una especialización adicional que dará lugar a las que contienen una función determinada, por ejemplo, las células madre de la sangre que dan lugar a los glóbulos rojos, a los glóbulos blancos y a las plaquetas; otro ejemplo serían las que dan lugar a varios tipos de células en la piel. Estas células madre especializadas son las multipotentes.

Con la explicación anterior, se procede a definir la clasificación según su potencial de diferenciación:

- A) Totipotenciales
- B) Pluripotenciales
- C) Multipotenciales

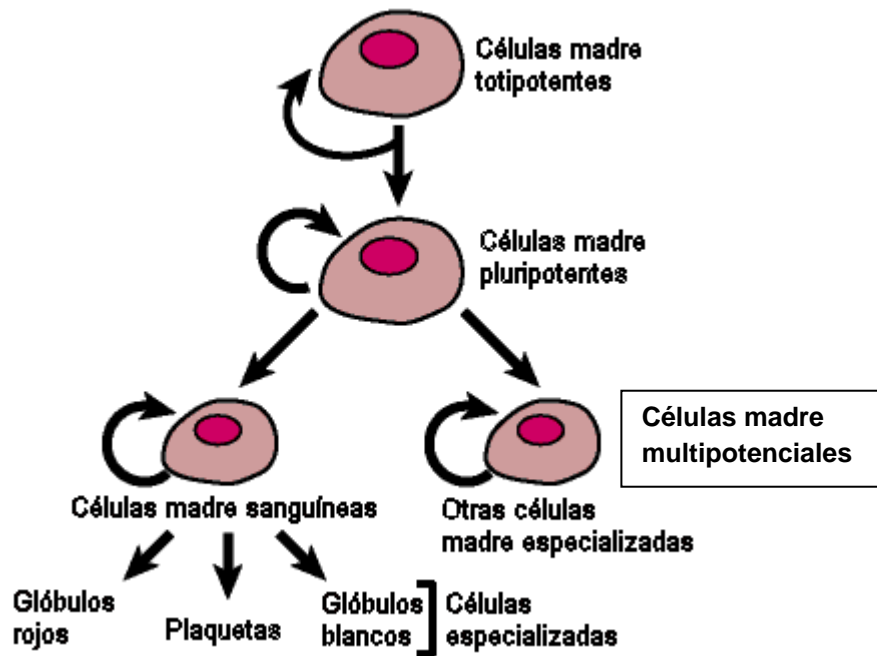


Imagen tomada de:

http://www.madrimasd.org/cienciaysociedad/ateneo/dossier/celulasmadre/ecojovent_archivos/evolucion.gif

Las células totipotenciales corresponden a las células embrionarias que conforman el blastómero hasta su fase de mórula (8 a 16 células), al tercero y cuarto día después de la fecundación. En esta fase pueden generar cualquier tipo de célula⁵ y son capaces de formar un individuo completo.

Las células madre pluripotenciales son igualmente las células embrionarias que se encuentran en la masa celular interna del blastocisto -tienen la habilidad de diferenciarse en tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias-, aunque estas células por sí solas no pueden producir un individuo.⁶

Éstas, a su vez, se subdividen en:

- a. Células madre embrionarias.** Se pueden aislar de la masa celular interna del blastocisto (etapa embrionaria cuando ocurre la implantación). Esto ha causado controversia, pues al obtener las células madre embrionarias del blastocito, se destruye el embrión.
- b. Células embrionarias germinales.** Pueden ser aisladas del precursor de las gónadas en fetos abortados.
- c. Células embrionarias cancerosas.** Estas células se aíslan de teratocarcinomas, es decir, de tumores ocurridos en el feto.

⁵ Mejía O. La investigación con células troncales humanas embrionarias y adultas. El nacimiento de la medicina regenerativa. Perspectivas científicas, implicaciones epistemológicas y dilemas bioéticos. Acta Med. Colombiana 2007; 32: 231-244 pág. 232

⁶ Hernández P., Durticos E. Op cit. pág. 5

Todas las anteriores se pueden aislar solamente de tejido embrionario del feto mismo, pueden crecer en medio de cultivo y, mediante tratamientos específicos, se puede prevenir su diferenciación.⁷

Las células madre multipotenciales son las células troncales del organismo adulto. Son capaces de diferenciarse en distintos tipos celulares procedentes de la capa embrionaria de donde se localicen; se encuentran en el recién nacido o en el individuo adulto.⁸

Las células que se encuentran en el interior de la pulpa dental son células multipotenciales y tienen exactamente la misma capacidad que cualquier tipo de célula multipotencial, que se encuentre en el cuerpo.⁹

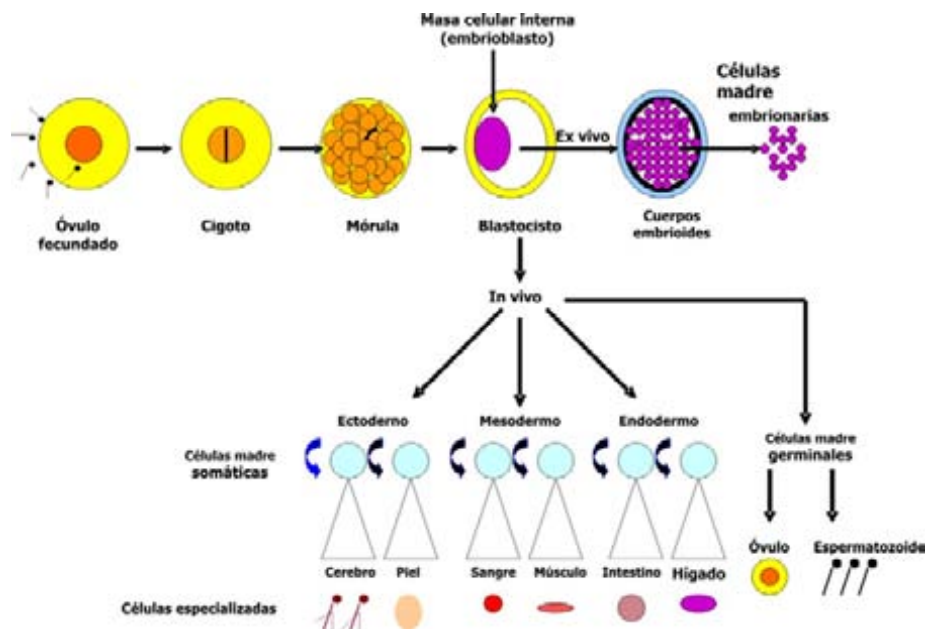


Imagen tomada de: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol20_3_04/f0201304.jpg

⁷ Castillo E. Embriología del desarrollo, Ed. Masson Doyma México, pág. 24

⁸ Oyarzún E. Células madre: Nuevas fronteras para la medicina. Rev Chil Obstet Ginecol. 2005; 70 (4): 211-212 pág. 211

⁹ Prosper F., Herreros J. Células madre adultas. Rev Argent Cardiol. 2004; 72:68-73. pág. 68

Las células multipotenciales tienen un tipo de diferenciación muy parecido a las de las células pluripotenciales, ya que su capacidad de renovación y cambio es muy parecida a la de las células madre embrionarias, con la diferencia de que estas células se encuentran solamente en el organismo a partir del nacimiento y a lo largo de la vida; esto es necesario hacerse notar para que no exista confusión con las pluripotenciales y las totipotenciales encontradas en el individuo, únicamente dentro del vientre materno.

Prosper y Pérez realizaron cultivos de médula ósea con las células multipotenciales adultas en ratas, ratones y humanos; éstas presentaron una versatilidad inusual, pues mostraron la capacidad de diferenciarse rápidamente en múltiples tipos celulares según las condiciones de cultivo.¹⁰ Aunado a esto, en este tipo de células no se ha observado el potencial teratogénico que sufren las embrionarias.¹¹ Esta característica confiere otra gran ventaja sobre las células madre embrionarias. También es importante mencionar que, al igual que las células mesenquimales (de donde proviene la pulpa dental), éstas se diferencian en tejidos derivados del mesodermo como osteoblastos, condroblastos, músculo estriado esquelético y cardíaco o endotelio.¹²

¹⁰ Prosper F., Herreros J. Op cit. pág. 71

¹¹ Hernández P., Durticos E. Op cit. pág. 10

¹² Prosper F., Pérez, A., Cosín J., Panizo A. Utilización de células madre en terapia regenerativa cardíaca. Rev. Med. Univ. Navarra. 46 N°2, 2002, 24-28 pág. 25



Imagen tomada de:

http://www.cloningresources.com/images/thumbnails/Pig_Incisor_And_Hybrid_Dental_Implant.jpg&imgrefurl

Las células multipotenciales, llamadas también células somáticas, están especializadas dentro de la organización de las células de un tejido específico de un organismo ya formado, están restringidas en su capacidad de diferenciación y únicamente generan células del tejido que representan, a las que debe recambiar de forma natural.¹³ Por el contrario, se sugiere que la potencialidad de algunos tipos de células madre adultas podría ser mayor que lo esperado, al existir células troncales pluripotenciales en algunos órganos adultos con capacidad de diferenciarse en tejidos derivados de cualquiera de las capas embrionarias.¹⁴ Se piensa que la potencialidad de algunos tipos de células madre adultas es mayor a lo esperado, ya que han mostrado, en determinadas condiciones, capacidad para diferenciarse en células de diferentes linajes.

¹³ Hernández P., Durticos E. Op cit. pág. 10

¹⁴ Prosper F, Herrero J. Op cit. pág. 71

La investigación con células multipotenciales ha superado todas las expectativas teóricas con que se iniciaron. Esto ha generado una cascada de acontecimientos que nos obliga a pensar en nuevos enfoques fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos para la mayoría de las enfermedades.

Las células madre multipotenciales se han encontrado en músculo, cerebro, retina, páncreas, médula ósea, sangre periférica, córnea, vasos sanguíneos, tejido adiposo, pulpa dentaria, espermatogonia, placenta, hígado, piel y glándula mamaria.¹⁵ Al mismo tiempo han sufrido diversas transformaciones *in vitro* como se muestra en el siguiente cuadro:

Células multipotentes	Se han transformado <i>in vitro</i> en:
De la médula ósea	Músculo estriado, tejido cardiaco, células neuronales, hígado, hueso y cartílago
De tejido adiposo	Cartílago, músculo y hueso
Neurales	Músculo esquelético y en todos los tipos de células neuronales
Del músculo	Microtúbulos esqueléticos , músculo estriado, hueso, cartílago y tejido adiposo

Cuadro de las transformaciones que han sufrido las células multipotenciales de diversos tipos de tejido durante la experimentación¹⁶

¹⁵ Mejía O. La investigación con células troncales humanas embrionarias y adultas. El nacimiento de la medicina regenerativa. Perspectivas científicas, implicaciones epistemológicas y dilemas bioéticos. Acta Med. Colombiana 2007; 32: 231- 244 pág. 233

¹⁶ Ib pág.233

Las células madre, en general, tienen la capacidad de dividirse por periodos indefinidos en cultivos y dar lugar a las células especializadas.¹⁷ Sin embargo, para ser consideradas como tal, deben cumplir con ciertas características que se presentan a continuación:

1. Capacidad de proliferar sin diferenciarse durante períodos de tiempo prolongados, durante el tiempo de vida del órgano del que proceden.
2. Capacidad para diferenciarse hasta formar células maduras y funcionales *in vivo*. Una célula madre es capaz de generar células maduras existentes en distintos tejidos maduros.
3. Capacidad diferenciadora *in vitro* hacia células maduras y funcionales.¹⁸

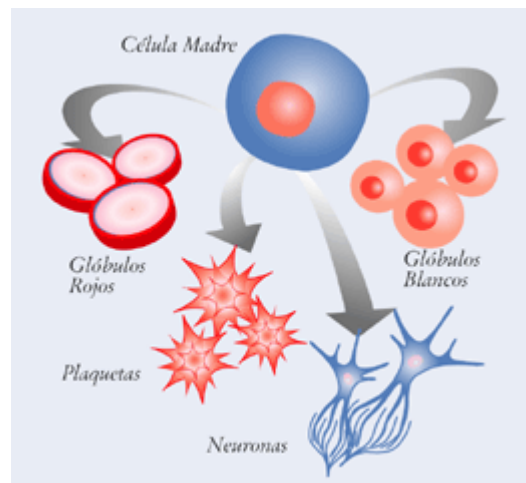


Imagen tomada de: <http://www.publispain.com/revista/imagenes/celulas-madres.gif>

¹⁷ Prosper F. Herreros J. Op cit. pág 69

¹⁸ Prosper F., Pérez, A., Cosín J., Panizo A. Op cit. pág. 24

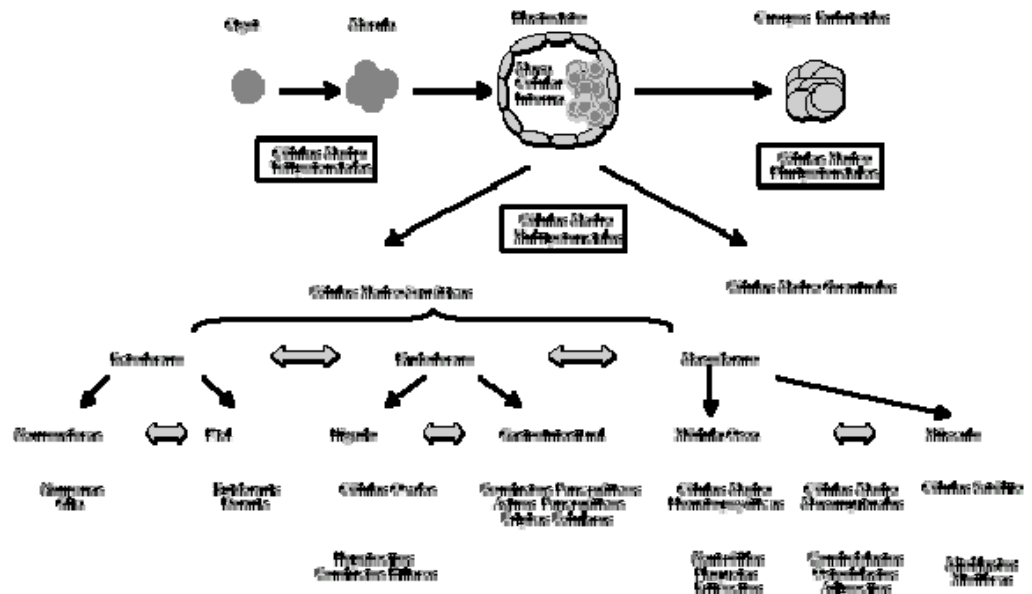


Figura 1. Modelo jerárquico de las células madre de acuerdo con su potencial.

Imagen tomada de: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/imag3/colaba1.gif>

3. Historia de la obtención de células madre a partir de dientes deciduos

La investigación relacionada con células madre tiene su origen alrededor de 1850, con el descubrimiento de la capacidad de algunas células para generar otras de distinto tipo. Se observó en 1900, que algunas células podían generar células sanguíneas.

En 1958, un descubrimiento en el sistema inmunológico humano originó el hallazgo de nuevos métodos para trasplantar la médula ósea y la utilización de células madre. Éstas han demostrado en la actualidad su potencial para formar diferentes tipos de células y tejidos que podrían ser útiles en la reparación de órganos afectados por enfermedades o accidentes.¹⁹

La terapia con células madre es un tema muy controversial, más aún cuando se trata del uso de células madre embrionarias. Se utilizaron por primera vez en 1988 a partir de las células obtenidas de la sangre del cordón umbilical -la cual es una fuente rica de células troncales- como alternativa para un trasplante de médula ósea en un niño con anemia de Fanconi.²⁰

En 1994, se aislaron a partir de un blastocisto procedente de fecundación *in vitro*. Pero no fue hasta finales de 1998 cuando un grupo de investigadores de la Universidad de Wisconsin (Estados Unidos) consiguió el primer cultivo a partir de blastocistos.²¹

¹⁹ <http://www.explicame.org/content/view/52/1>

²⁰ Oyarzún E. Op cit. pág. 211

²¹ <http://www.explicame.org/content/view/52/1>

En el año 2003, los científicos reportaron por primera vez que los dientes primarios contenían un rico suministro de células madre en la pulpa dental. Este descubrimiento resultó ser inesperado y trajo implicaciones importantes en el área biomédica.²² El hecho de que en su interior la pulpa dental de los dientes deciduos contenga células madre adultas multipotenciales, y se haya logrado su aislamiento, nos hace pensar se pueden cruzar fronteras de la investigación en el campo de la terapia celular.²³

Songtao Shi, odontopediatra e investigador del Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial, en Bethesda, Maryland, Estados Unidos, pionero de los estudios de células madre obtenidas de los dientes deciduos, y sus colaboradores, llamaron a estas células con las siglas en inglés *SHED* (*Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth*) lo que se traduce como células madre obtenidas de dientes humanos deciduos exfoliados. Shi dice que el acrónimo fue necesario para diferenciar a las *SHED* de las células madre provenientes de los tejidos de los adultos, como las de cerebro o hueso. Este autor menciona que “la investigación de células madre ha sido el foco de atención durante los últimos 7 u 8 años. Todavía la gente habla en términos generales de que las células postnatales y del adulto son lo mismo. Las células postnatales de los niños pueden actuar de manera totalmente diferente a las células madre adultas, y esta diferencia debe de ser enfatizada”.²⁴

²² J Calif Dent Assoc. Primary teeth found to be a source of stem cells. 2003 Jun;31(6):457-8. pág. 457

²³ Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, et al. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. J Endod. 2008 Aug;34(8):962-9. pág. 963

²⁴ J Calif Dent Assoc. Op cit. pág. 457



Foto de Songtao Shi

Imagen tomada de: http://www.usc.edu/uscnews/stories/img/pic1_13221.jpg

Este descubrimiento, como muchos otros, a lo largo de la historia de la humanidad, fue producto de la casualidad y de la curiosidad. Shi cuenta que una mañana, su pequeña hija de 6 años, Julia, pidió ayuda para extraer su diente primario. Una vez que el diente estuvo fuera de la boca, se sentó a observarlo cuidadosamente, detectando un poco de color rojo en la parte interna. Al día siguiente lo llevó a su laboratorio, lo examinó y descubrió tejido aún vivo en su interior. Unos días después, cuando otro de los dientes de Julia estaba a punto de exfoliarse, Shi se preparó para el acontecimiento. Entonces, colocó el diente en el interior de un medio de cultivo y lo llevó al laboratorio, donde pudo extraer la pulpa de su pequeño diente, observando que en él había una cantidad importante de células madre, un descubrimiento que lo llevó a recolectar más dientes exfoliados de Julia y de otros infantes.



Imagen tomada de: http://www.sciam.com/media/inline/C0956FBC-E7F2-99DF-3DF2604378A72C61_1.gif

De esta manera, utilizando la pulpa dental extraída de algunos dientes exfoliados, Shi y su grupo de investigadores descubrieron de 12 a 20^{25,26} células madre de cada diente con la capacidad de reproducirse y cultivarse, emprendiendo entonces una serie de estudios para corroborar que estos hechos eran reproducibles.

Asimismo, se descubrió que las *SHED* tienen la capacidad de crecer mucho más rápido que las células madre obtenidas de los dientes permanentes, elevándose el rango de crecimiento al doble. Por ello se sugiere que las *SHED* pueden estar en una fase más inmadura que las células madre adultas.

Otra de las ventajas que se descubrieron en las *SHED*, fue que expresaban proteínas en su superficie, y éstas eran indicativas de que

²⁵ Josefson D., Tooth pulp may be a good source of stem cells. *BMJ*. 2003 May; 326 (7396): 950. pág. 950

²⁶ *J Calif Dent Assoc*. Op cit. pág. 458

estaban en proceso de hacer un recambio en hueso y en células de la pulpa dental. De este descubrimiento siguieron otros experimentos dirigidos por Bai Lu -investigador del Instituto Nacional de Desarrollo Humano y de la Salud de los Niños-, para determinar si las *SHED* también tenían el potencial para cambiar a células neurales y adiposas. Con sorpresa se encontraron en ellas, efectivamente, proteínas indicativas de recambio a este tipo de células.

Shi menciona que estos datos son sólo el comienzo; aún se requiere saber si otros tipos de células pueden ser regeneradas a partir de las *SHED*, o si sólo pueden ser diferenciadas en células neurales y adiposas, así como establecer la diferencia entre la pulpa dental adulta y la pulpa dental de los dientes deciduos, y de esta manera precisar sus aplicaciones clínicas.²⁷

²⁷ lb

4. Características y aplicaciones de las células madre obtenidas de dientes deciduos en medicina y odontología

Las investigaciones realizadas en Estados Unidos y Australia demuestran que los dientes deciduos tienen células madre viables en su pulpa dental. El descubrimiento es importante, porque estos dientes pueden servir como una alternativa sencilla y no invasiva para obtenerlas. Además, al igual que las células de la sangre del cordón umbilical, éstas pueden servir como un recurso de células madre autólogas y reproducibles en un banco.

Como ya se mencionó, tienen la habilidad de diferenciarse en una amplia variedad de células. Teóricamente ellas pueden crecer en varios órganos, así como en tejido nervioso, hueso o células hematopoyéticas.

Las células madre postnatales han sido aisladas de una variedad de tejidos, incluyendo la médula ósea, cerebro, folículos del cabello, músculo esquelético y pulpa dental. Recientemente, su extraordinaria plasticidad ha sugerido que las células madre neurales contribuyen a la formación de sangre y músculo esquelético y que las células de la médula ósea contribuyen a la formación de músculo, hígado y tejido neuronal. Es necesario obtener más datos de las características de las células madre postnatales, y así, examinar el potencial *in vivo*.

Como ya se mencionó anteriormente, Shi y su grupo de colaboradores, aislaron células madre postnatales, y encontraron que la actividad de las células madre de los dientes anteriores era mayor que la de los molares permanentes.²⁸

²⁸ Josefson D. Op Cit. pág 950

Estas *SHED* mostraron una rápida expansión y proliferación *in vitro* mientras expresaban marcadores de células madre mesenquimatosas,²⁹ y se demostró que son poseedoras de células madre multipotentes^{30,31}. Las células madre de la pulpa dental en los dientes permanentes parecieron ser de menor potencial comparadas con las *SHED*³². Los incisivos son los que tienen el mayor potencial de actividad de células madre, no así los molares deciduos.³³

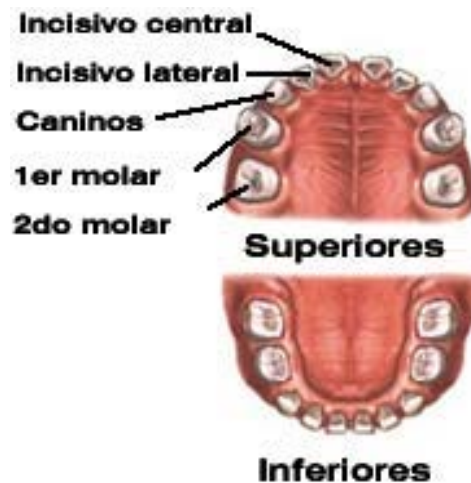


Imagen tomada de: <http://www.pediatradefamilia.com.ar/imagenes/dientes2.jpg>

²⁹Kerkis I, Kerkis A, Dozortsev D, Stukart-Parsons GC, Gomes Massironi SM, Pereira LV, Caplan AI, Cerruti HF. Isolation and characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing OCT-4 and other embryonic stem cell markers. *Cells Tissues Organs*. 2006;184(3-4):105-16. pág. 106

³⁰Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, Shi S. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 May 13;100(10):5807-5812 pág. 5807

³¹ Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T. Op cit. pág. 964

³² Kerkis I, Kerkis A, Dozortsev D. Op cit. pág. 106

³³ www.bioeden.com

Otro factor realmente importante es el tiempo que existe entre la exfoliación del diente y su traslado al laboratorio en donde se aíslan las células madre, ya que las primeras 48 horas son críticas. En este tiempo, el diente tiene que ser preparado, empaquetado y enviado al laboratorio para que su aislamiento tenga éxito.³⁴

A diferencia de los deciduos, las células madre en la pulpa dental de los dientes permanentes sólo tienen la capacidad de regenerar un complejo dentino-pulpar en forma de una matriz mineralizada.³⁵ La pulpa dental del adulto contiene una población de células madre que son capaces de diferenciarse en odontoblastos y adipocitos, así como cierta capacidad de crear un complejo dentino-pulpar después del trasplante *in vivo*. Los dientes deciduos son significativamente diferentes de los dientes permanentes, al considerar que los procesos de desarrollo, estructura del tejido y función, son de otra naturaleza. Por consiguiente, no es sorpresa encontrar que las células madre de los dientes deciduos son muy distintas a las de los dientes del adulto por poseer una mayor tasa de proliferación, con el doble de población celular y una capacidad osteoinductiva *in vivo*, pero con fallas en la reconstrucción del complejo dentino-pulpar.³⁶

El hecho de aislar células madre postnatales de alta calidad a partir de recursos accesibles y no invasivos, ha sido un importante logro y un avance para la investigación. Ésta es una de las características más importantes de las SHED, la cual le da una gran ventaja sobre los trasplantes que se realizan hoy en día a partir de las células de la sangre del cordón umbilical. Aunado a esto, son derivadas de un órgano que se exfolia naturalmente.

³⁴ www.bioeden.com

³⁵ Gronthos S., Brahim J., Li W, Fisher L. W. Stem Cell properties of human dental pulp stem cells. J. Dent. Res. Houston: Aug 2002. Vol 81 (8); 531-536. pág. 531

³⁶ Miura M, Gronthos S, Zhao M. Op cit. pág. 5808

Asimismo, el hecho de que la pulpa dental contenga una gran población de células madre, la convierte en un recurso único sumamente valioso para la terapia celular, ya que se pueden llevar a cabo trasplantes de células madre en médula ósea y contribuir a la ingeniería de tejidos³⁷, en comparación con los trasplantes que se realizan hoy en día obteniendo las células de la sangre del cordón umbilical.³⁸

En el laboratorio, las *SHED* crecieron rápidamente en el medio de cultivo, formando esferas como racimos, indicativos de un rápido crecimiento, no observado en las células madre aisladas de la médula ósea o de los dientes permanentes. Además del acelerado crecimiento, cuando se realizaron implantes bajo la piel de unos ratones inmunocomprometidos, las *SHED* indujeron formación de hueso, un hecho que no se había observado en las que se obtuvieron de los terceros molares. Además las *SHED* indujeron la formación de células neurales en el cerebro y células adiposas; las células madre obtenidas de los dientes permanentes, por otro lado, son malas generadoras de células neurales y no logran elaborar células adiposas en comparación con las *SHED*.³⁹ Esta posibilidad puede ser manipulada para reparar los daños en dientes, inducir la regeneración de hueso y tratar daños en enfermedades neurales.⁴⁰

Las *SHED* fueron identificadas como poseedoras de una alta población proliferativa de células clonogénicas capaces de diferenciarse en una gran variedad de tipos, incluyendo células neurales, adipocitos y odontoblastos. Después de realizar trasplantes *in vivo*, se encontró que las *SHED* eran

³⁷ Ib

³⁸ Oyarzún E. Op cit. pág. 211

³⁹ <http://www.sciam.com/article.cfm?id=potent-stem-cells-found-i>.

⁴⁰ J Calif Dent Assoc Op cit. pág. 458

capaces de inducir formación de hueso, generar dentina y sobrevivir en el cerebro del ratón con expresión de marcadores neurales. Otra de las cualidades consiste en la capacidad de ser aisladas y expandidas *ex vivo*.⁴¹

Las *SHED* expresan también marcadores celulares neuronales y de la glía, que pueden estar relacionados con la cresta neural, origen de la pulpa dental. Las células de la cresta neural juegan un importante papel en el desarrollo embrionario, provocando un incremento en la variedad de las células, como las neurales, de pigmento, músculo, cartílago craneofacial y hueso.

Los mecanismos de control de crecimiento y el reemplazo celular son aún desconocidos, esto es, aún no se ha establecido con precisión cómo los componentes craneofaciales -incluyendo hueso y tejidos blandos alrededor del diente- participan en su proceso de desarrollo. Las *SHED* demostraron una gran capacidad de inducir células para la formación de hueso *in vivo*; aún cuando no pudieron diferenciarse directamente en osteoblastos, indujeron nueva formación de hueso. La transición de la dentición decidua a la permanente es un proceso único y dinámico, en el cual el desarrollo y la erupción de los dientes permanentes están coordinados con la resorción de las raíces de los deciduos. En los humanos, toma aproximadamente 7 años para completar el ordenado reemplazo de los 20 dientes deciduos, y no sólo representa un simple reemplazo como asumimos generalmente, ya que aquéllos no sólo son una guía para la erupción de los dientes de la segunda dentición, sino también inducen la formación de hueso durante la erupción de los dientes permanentes.⁴²

⁴¹ Miura M, Gronthos S, Zhao M. Op cit. pág. 5808

⁴² Ib. pág. 5809

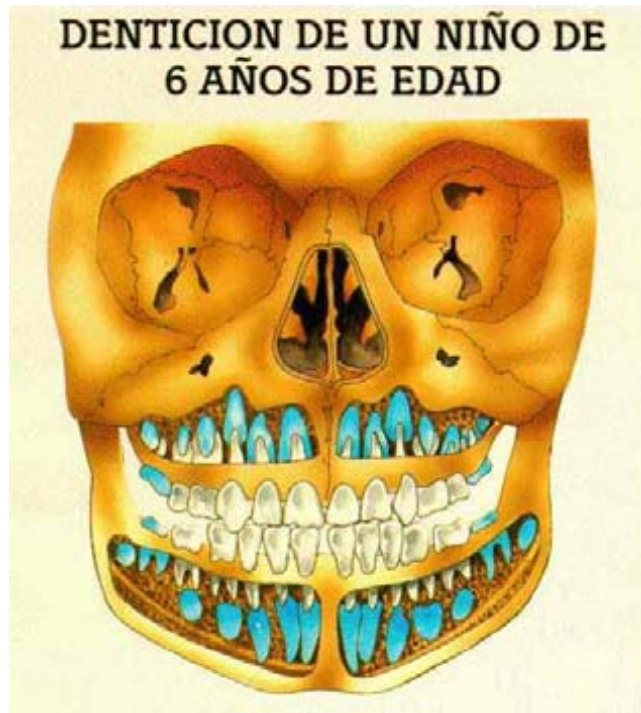


Imagen tomada de: <http://www.pediatradefamilia.com.ar/imagenes/dientes.jpg>



Imagen tomada de:
<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/db/Gebitswissel.jpg/300px-Gebitswissel.jpg>

4.1. Aislamiento de las *SHED*

Los remanentes de la corona de los dientes exfoliados contienen fragmentos remanentes de pulpa viva, esto es, tejido conectivo, sangre y odontoblastos. Las suspensiones realizadas con las células se obtienen de la pulpa remanente y se colocan en un medio de cultivo de baja densidad. Se obtuvieron aproximadamente de 12 a 20 células de cada incisivo -dientes con la cámara pulpar más amplia de la dentición infantil⁴³, que, como ya se mencionó, es el número ideal de células para la reproducción de células madre, capaces de formar colonias adherentes, característica de las poblaciones de células madre del estroma.

Para su adecuado almacenamiento y correcta recolección, es importante que cuando el diente se exfolie, se coloque en el recipiente ideal (como el que se muestra en la siguiente figura) que contenga leche descremada a temperatura ambiente.⁴⁴



Imagen tomada de: www.bioeden.com

⁴³ Pinkham J. Odontología pediátrica, 3° Ed. México MacGraw-Hill Interamericana 2001 pág. 198

⁴⁴ www.bioeden.com

El proceso debe ser llevado a cabo rápidamente una vez que el diente es recibido en el laboratorio, para que se extraiga el material deseado del interior del diente. Se examina y se observa para asegurarse que las células no estén contaminadas y tengan la posibilidad de crecer sanamente⁴⁵. Resulta sumamente importante el estar conscientes que las células madre continúan vivas dentro del diente sólo por un corto periodo de tiempo (48 horas, como ya se mencionó) posterior al momento de la exfoliación, sugiriendo así que las células deben ser recolectadas lo más pronto posible para que sean factibles de ser investigadas.⁴⁶

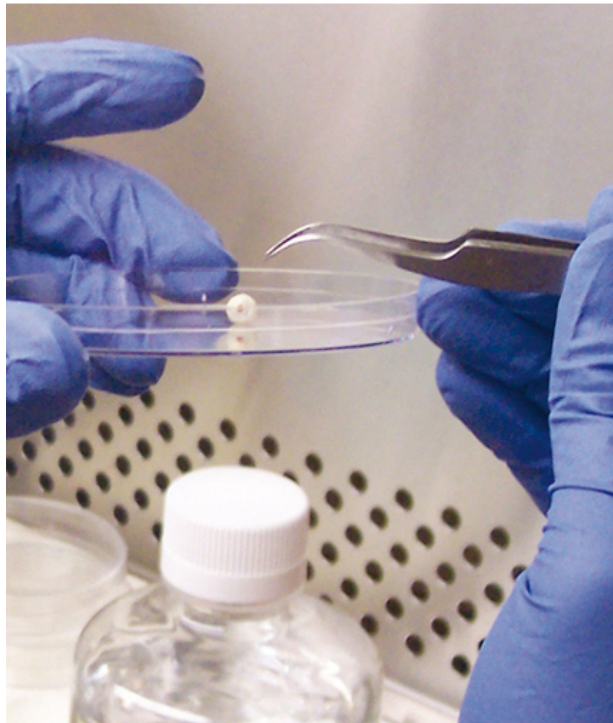


Imagen tomada de: www.bioeden.com

⁴⁵ www.bioeden.com

⁴⁶ J Calif Dent Assoc, Op cit. pág. 458

4.2. Comercialización de las *SHED*

En el 2006, a pesar de los diversos estudios que se han realizado, algunos medios⁴⁷ se manifestaron en contra de estos hechos científicos que se han comprobado por medio de la experimentación, al afirmar que es demasiado pronto para aseverar que este tipo de células tendrá aplicaciones clínicas tan significativas como las células madre embrionarias pluripotentes.

En la actualidad, existe un banco de células madre obtenidas de dientes deciduos. Su nombre es BioEden^R y su respaldo son los estudios que se realizaron en el año 2003 en el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos⁴⁸. BioEden^R es una compañía internacional de operación bio-científica fundada en Austin, Texas, que cuenta con un laboratorio internacional en Daresbury, Reino Unido. Es la primera compañía en recolectar, valorar y crioconservar las *SHED*. Actualmente es la única en el mundo que se dedica a esta actividad.

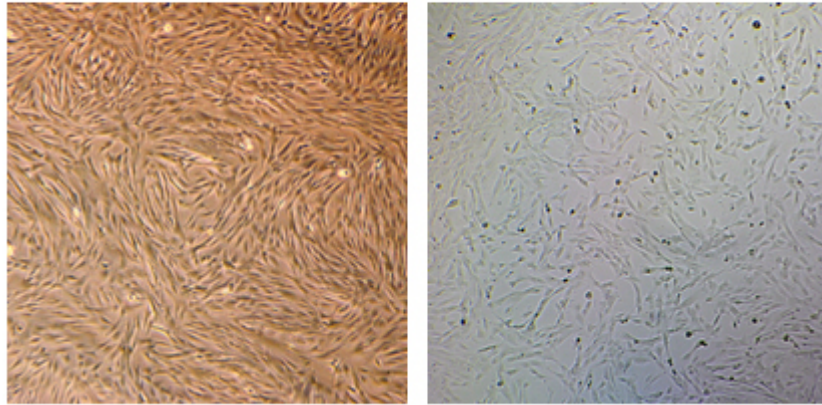
Esta compañía está en la búsqueda de nuevas aplicaciones para las *SHED* por medio de convenios con algunos de los más importantes centros de salud alrededor del mundo. Por medio de estos convenios se pretende avanzar en la resolución de los principales problemas de salud.

El hecho de que esta empresa conserve las *SHED*, ha representado avances significativos. Al contrario de los bancos de sangre del cordón umbilical, la importancia de este sitio radica en que no se cuenta con una sola oportunidad de conservar las células madre; si hubiese falla, se envía el siguiente diente que se exfolie.⁴⁹

⁴⁷ <http://www.msnbc.msn.com/id/13960070/>

⁴⁸ Miura M, Gronthos S, Zhao M, Op cit. pág. 5810

⁴⁹ www.bioeden.com



Ejemplos de SHED vistas al microscopio electrónico



Imágenes tomadas de: www.bioeden.com



5. La importancia de la bioética en la investigación de células madre

La bioética o ética médica trata acerca de los principios o normas de conducta humana en el campo de la medicina.⁵⁰

Es de vital importancia incluir este tema al final del texto, ya que una de las ventajas de las *SHED* es que no se contraponen con los principios establecidos por la bioética, ya que su uso no depende de una obtención invasiva, ni de extirpar algún tejido, cualquiera que sea; tal es el caso de las células madre embrionarias, cuyo uso es muy controversial, ya que se obtienen directamente del embrión humano.

Desde el inicio de las investigaciones y utilización de células madre, se desató a nivel mundial una serie de controversias éticas, morales y legales; aún así, no se logra opacar su alcance terapéutico en el campo de la biomedicina. No sólo los tejidos embrionarios, sino también los tejidos de un organismo adulto, cumplen la importante función de reemplazar la importante dotación de células diferenciadas que se pierden por el daño, envejecimiento, o alguna enfermedad. Al poseer plasticidad, autorenovación y diferenciación, como ya se mencionó, resultan atractivas en la terapia de algunas enfermedades, tales como Parkinson, esclerosis múltiple, diabetes, infartos cardiacos y cerebrales y cáncer, entre otras.⁵¹

Es indudable que el descubrimiento de las propiedades de las células madre humanas tanto de origen embrionario (totipotentes) como de tejidos adultos (multipotentes), representan un gran logro de las ciencias biológicas,

⁵⁰ www.encarta.com

⁵¹ Travieso Y., Posada A., Fariñas L. Las células madre en la terapia celular, consideraciones éticas. Rev Cub de Invest Biomed 2007;26 (4): 1-9. pág. 2

pero la investigación al respecto sigue siendo controvertida, y elegir qué tipo de célula madre se debe utilizar con propósitos terapéuticos, tiene implicaciones técnicas y sobre todo éticas, porque su uso implica formar y destruir embriones humanos a voluntad. Quienes se oponen a la investigación de células madre no quieren que los fetos ni los óvulos fertilizados sean utilizados con fines de investigación. Argumentan que un óvulo fertilizado es fundamentalmente un ser humano con derechos e intereses que necesitan ser protegidos.⁵²

Ante la fuente de células madre adultas, cuyo uso no plantea problemas éticos y cuya utilidad salta a la vista, una decisión respetuosa y no perjudicial para nadie, consistiría en continuar con la investigación, utilizando éstas y no otras que representen controversia desde el punto de vista ético.⁵³



Imagen tomada de: http://usuarios.iponet.es/ddt/biotecnología_archivos/image008.jpg

⁵² lb. pág. 3

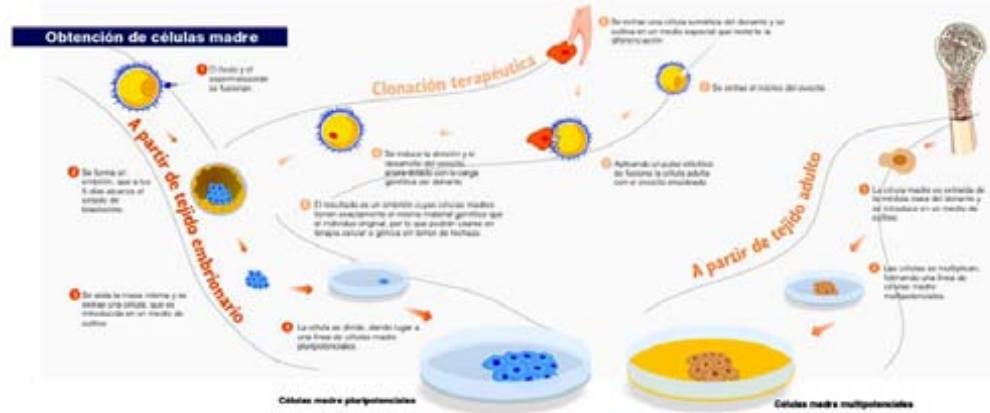
⁵³ lb. pág. 4



A pesar de todos los impedimentos existentes en este campo, no cabe duda de que la utilización de células madre en el futuro ha despertado enormes expectativas, tanto como materia prima para terapia regenerativa de enfermedades hasta ahora incurables, como la enfermedad de Parkinson, diabetes o enfermedades cardíacas crónicas, como vehículo de terapia génica. En este momento, sólo hemos empezado a imaginar sus posibilidades terapéuticas. Sin embargo, es fundamental recordar que para conseguir que las células madre se trasformen en una realidad terapéutica, es imprescindible continuar realizando investigación rigurosa y estricta que nos permita llegar a conclusiones firmes. A pesar de la presión social, es imprescindible que ni los científicos, ni los políticos, ni los periodistas, ni la sociedad en general levanten expectativas que, lejos de la realidad, lleven a la frustración y desencanto de los enfermos.⁵⁴

La investigación con células troncales adultas humanas no genera una problemática ética específica, dado que se obtiene a partir de tejido adulto. Una situación similar se produce en el caso de la obtención de dichas células a partir de la sangre del cordón umbilical o fetos espontáneamente abortados y, en este caso, de la obtención de las *SHED*. Sin embargo la investigación con células troncales embrionarias sí genera problemas éticos, ya que deben obtenerse a partir de embriones vivos tempranos, estimándose que este embrión tiene un valor y merece un especial respeto.

⁵⁴ <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/colaba.htm>



OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE DE DIVERSAS FORMAS

Imagen tomada de: http://www.cienciadigital.es/celulas_madre.jpg

Se hace cada vez más necesario profundizar en un análisis que posibilite un desarrollo científico a la par de exigencias éticas rigurosas que aseguren la protección de la vida humana.⁵⁵

Entonces podemos concluir que la investigación con células troncales adultas es el descubrimiento científico más prometedor realizado por la ciencia moderna y anuncia también una transformación epistemológica del paradigma médico y el nacimiento de la medicina regenerativa. La prudencia, la reflexión ética y la búsqueda de consensos en la comunidad científica y en la sociedad, deben ser elementos indispensables en el estudio de las células troncales.⁵⁶

⁵⁵ Prosper F., Herrero J. Op cit. pág. 73

⁵⁶ Mejía O. Op cit. pág. 241



Imágenes tomadas de:
<http://www.tererevip.com/wp0/wp-content/uploads/2007/08/embrion.jpg>

CONCLUSIONES

Con base en esta revisión bibliográfica, se concluye que las células madre representan una población capaz de proliferar y diferenciarse multipotencialmente, lo que posibilita su enorme capacidad de uso en la terapia celular de diversas enfermedades.

La pulpa de los dientes deciduos es un recurso ideal para la obtención de células madre por su capacidad de aislamiento, proliferación y criopreservación en condiciones específicas e ideales para lograr este fin. Éstas, por su capacidad biológica, tienen una serie de ventajas que les permite reparar algunas estructuras dentales; además, inducen a la formación de hueso y nos dan la posibilidad de resolver algún daño al tejido neural, o bien, ayudan en el tratamiento de enfermedades degenerativas.

Sin embargo, el significado biológico de la existencia de las *SHED* todavía necesita ser determinado por medio de diversas investigaciones que nos lleven al fondo de lo que estas células pueden lograr en las terapias médicas que se realizan en la actualidad.

Aunado a las características de diferenciación multipotencial que tienen las *SHED*, es importante mencionar que su obtención no es invasiva, como en el caso de las células madre embrionarias, procedimiento cuestionado desde el punto de vista bioético, por atentar en contra de los lineamientos profesionales de la investigación con material vivo.

Por último, el área odontológica ha logrado, por medio de la experimentación con la pulpa de los dientes deciduos, un aporte significativo al área biomédica. De esta manera, el trabajo del cirujano dentista, así como del especialista en odontopediatría, se convierte importante en gran medida, ya que por medio de estos procedimientos se ofrece al paciente un seguro



biológico que podría ser requerido en la edad adulta. Todo lo anterior es logrado con la obligada visita al consultorio dental y con la debida y actualizada información que el profesional ofrezca.

BIBLIOGRAFÍA

Castillo E. Hoffman, Martínez. *Embriología. Biología del desarrollo*. Ed. Masson Doyma México, 181 p.

Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, et al. "Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth". *J Endod*. 2008 Aug; 34(8):962-9.

Gronthos S., Brahim J., Li W, Fisher L. W. "Stem Cell properties of human dental pulp stem cells". *J. Dent. Res*. Houston: Aug 2002. Vol 81 (8); 531-536.

Hernández P., Durticos E. "Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas". *Rev. Cub. Hematología* 2004; 20 (3)

http://usuarios.iponet.es/ddt/biotecnología_archivos/image008.jpg

http://www.cienciadigital.es/celulas_madre.jpg

<http://www.sciam.com/article.cfm?id=potent-stem-cells-found-i>.

http://www.sciam.com/media/inline/C0956FBC-E7F2-99DF-3DF2604378A72C61_1.gif

http://www.usc.edu/usnews/stories/img/pic1_13221.jpg

http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol20_3_04/f0201304.jpg

www.bioeden.com

<http://www.pediatradefamilia.com.ar/imagenes/dientes2.jpg>

<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/imag3/colaba1.gif>

<http://med.javeriana.edu.co/morfologia/Embriologia/TIEMPO>

http://www.espacioblog.com/myfiles/infodisclm/celulas_madre.jpg

<http://www.explicame.org/content/view/52/1>

<http://www.msnbc.msn.com/id/13960070/>

<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/colaba.htm>

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/db/Gebitswissel.jpg/>

300px-Gebitswissel.jpg

<http://www.pediatradefamilia.com.ar/imagenes/dientes.jpg>

J Calif Dent Assoc. "Primary teeth found to be a source of stem cells". 2003 Jun; 31(6): 457-8.

Josefson D., "Tooth pulp may be a good source of stem cells". *BMJ.* 2003 May; 326 (7396): 950.

Kerkis I, Kerkis A, Dozortsev D, Stukart-Parsons GC, Gomes Massironi SM, Pereira LV, Caplan AI, Cerruti HF. "Isolation and characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing OCT-4 and other embryonic stem cell markers". *Cells Tissues* 2006; 184(3-4):105-16.

Klug WS, Cummings MR. *Conceptos de genética*, Madrid España: Ed. Prentice Hall; 1999, 833 p.

Mao JJ, Giannobile WV, Helms JA, Hollister SJ, Krebsbach PH, Longaker MT, Shi S. "Craniofacial tissue engineering by stem cells". *J Dent Res.* 2006 Nov;85(11):966-79.

Mejía O. “La investigación con células troncales humanas embrionarias y adultas. El nacimiento de la medicina regenerativa. Perspectivas científicas, implicaciones epistemológicas y dilemas bioéticos”. *Acta Med. Colombiana* 2007; 32: 231-244

Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, Shi S. “SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth” .*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 May 13;100(10):5807-12.

Oyarzún E. “Células madre: Nuevas fronteras para la medicina”. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2005; 70 (4): 211-212

Pinkham J. *Odontología pediátrica*, 3° Ed. México MacGraw-Hill Interamericana 2001. 667 p.

Prosper F., Herreros J. “Células madre adultas”. *Rev Argent Cardiol.* 2004; 72:68-73

Prosper F., Pérez, A., Cosín J., Panizo A. y varios autores. “Utilización de células madre en terapia regenerativa cardiaca”. *Rev. Med. Univ. Navarra.* 46 N°2, 2002, 24-28

Travieso Y., Posada A., Fariñas L. “Las células madre en la terapia celular, consideraciones éticas”. *Rev Cub de Invest Biomed* 2007;26 (4): 1-7.