



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PARTICIPACIÓN DE LA CÉLULA MADRE
ODONTOGÉNICA EN LA REGENERACIÓN DENTAL:
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ELIZABETH PRISILA MONTIEL MONTERO

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS:

En la primera oración agradeceré a mi madre por haber hecho el gran esfuerzo de sacarme adelante y hacerme una persona de bien. Por estar en todo momento cuando la necesite y por el amor incondicional que siempre me ha brindado durante toda mi vida, no solamente a lo largo de mi carrera.

A mi esposo por ayudarme a terminar y tener paciencia en esta última etapa con amor y comprensión.

Y a mis bebés que siempre están presentes en mis pensamientos y porque se que darles un buen ejemplo es un buen comienzo para que crezcan con valores y amor para hacer la paz.

INTRODUCCION	1
--------------------	---

CAPITULO I.

ODONTOGÉNESIS	3
1.1 ESTADIO DE BROTE O YEMA	4
1.2 ESTADIO DE CASQUETE	6
1.3 ESTADIO DE CAMPANA	9
1.4 ESTADIO TERMINAL O DE FOLÍCULO DENTARIO	16
1.5 FORMACIÓN DEL PATRÓN RADICULAR	17
1.6 MOLÉCULAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS EN LA DIFERENCIACIÓN Y REGENERACIÓN DENTAL	19

CAPITULO II.

CÉLULAS MADRE	22
2.1 CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS	24
2.2 REPROGRAMACIÓN DE LAS CÉLULAS DIFERENCIADAS: CÉLULAS MADRE PLURIPOTENCIALES INDUCIDAS	26
2.3 CÉLULAS MADRE SOMÁTICAS (ADULTAS)	27
2.4 CÉLULAS MADRE EN LA HOMEOSTASIS TISULAR	29

CAPITULO III

CÉLULAS MADRE EN REGENERACIÓN DENTAL	32
3.1 CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL (DPSC)	32
3.2 CÉLULAS MADRE DEL LIGAMENTO PERIODONTAL (PDLSC)	34
3.3 CÉLULAS MADRE DE DIENTES TEMPORALES EXFOLIADOS (SHED).....	34
3.4 CÉLULAS MADRE DE LA PAPILA DENTAL (SCAP)	35
3.5 CÉLULAS MADRE DEL FOLICULO DENTAL (DFPC)	36
3.6 APLICACIONES EN LA ODONTOLOGÍA	36
3.7 CIRUGÍA (REGENERACIÓN E IMPLANTOLOGÍA)	38
3.8 ENDODONCIA (APICOGENESIS Y APICOFORMACIÓN)	39
CONSIDERACIONES PARA EL MANEJO ODONTOLÓGICO	42
BIBLIOGRAFIA.....	43



INTRODUCCIÓN

El proceso de desarrollo dental que conduce a la formación de los elementos dentarías en el seno de los huesos maxilares recibe la denominación de odontogénesis. En el curso del desarrollo de los órganos dentarías humanos aparecen sucesivamente dos clases de dientes, los primarios y secundarios, ambos se originan de la misma manera y presentan una estructura histológica similar.

Son numerosos los mecanismos que guían y controlan el desarrollo dental, pero el fenómeno inductor es esencial para el comienzo de la organogénesis dentaría.

La odontogénesis se da en la etapa embrionaria, pero después del nacimiento y la aparición de los órganos dentarios, a medida que pasa el tiempo, nuestros dientes se desgastan por múltiples factores, que pueden ser físicos, químicos o por alguna enfermedad.

Los seres humanos hemos buscado la solución acerca del desgaste o degeneración de algún órgano, y es donde comienza nuestra inquietud por saber cómo se da la regeneración.

Aristóteles, Spallanzani y Darwin estudiaron la capacidad de las salamandras de regenerar sus miembros.

Ferchault Rene-antonie de Reaumur (1683-1757). Describía que los cangrejos regeneraban sus extremidades o partes perdidas.



Charles Bonnet (1720-1793) estudio la regeneración de las lombrices de tierra y haciendo referencia a la epigenética. Entendemos que Regeneración es la reactivación del desarrollo en la vida postembrionaria para restablecer tejidos perdidos.

Hemos podido ver una facilidad enorme en los animales para poder regenerar sus extremidades

La regeneración hace referencia a la facilidad de crear nuevamente tejidos que se han perdido con el tiempo por razones multifactoriales.

Para poder lograr una regeneración es necesario utilizar células madre.

Conforme a su regeneración podemos entender que la capacidad de las células madre son:

- Lábiles: capacidad de regeneración a lo largo de la vida. Piel y mucosas.
- Estables: capacidad latente para mitosis, depende del estímulo adecuado.

Hígado

- Permanentes: constantes desde el nacimiento e irremplazables. Neuronas.



CAPÍTULO I

ODONTOGÉNESIS

Es la formación de los tejidos de dientes primarios como permanentes y son formados por un proceso continuo y complejo.

Se inicia en la sexta semana de vida intrauterina que consta de dos fases:³

Morfogénesis:

Desarrollo y formación del patrón coronario. El ciclo vital de los órganos dentarios comprende una serie de cambios químicos, morfológicos y funcionales que comienzan en la sexta semana de vida intrauterina (45 días aprox.) y que continúan a lo largo de la vida del diente. La primera manifestación consiste en la diferenciación de la lámina dentaria o listón dentario. Inducidas por el ectomesénquima subyacente, las células basales de este epitelio bucal proliferan a lo largo de los maxilares, dando lugar a dos nuevas estructuras.³

Histogénesis o citodiferenciación:

En esta fase ocurre el proceso de formación de los tejidos dentarios: el esmalte, la dentina y la pulpa a partir de los patrones de la corona y la raíz dentaria.³

Ambas fases se dan de forma continua y en algún punto se llevan a cabo al mismo tiempo, de ellas el proceso de formación del patrón de la corona dentaria es uno de los procesos más importantes y complejos de la odontogénesis razón por la cual será motivo de estudio durante esta actividad práctica.³ (Ver figura 1).

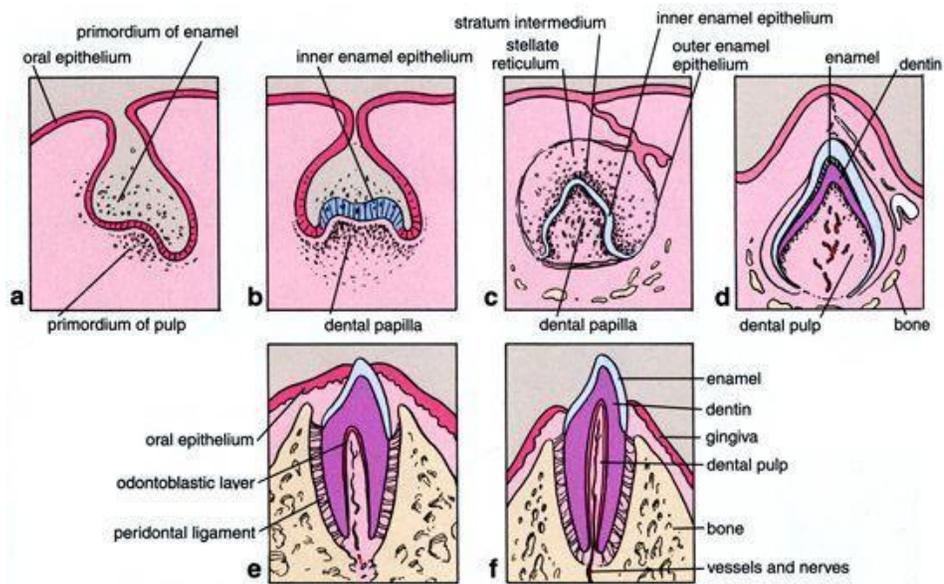


Figura 1.

En este esquema se observan las diferentes fases de la odontogénesis

<http://dentallecnotes.blogspot.mx/2011/08/note-on-tooth-developmentodontogenesisw.html>

La formación del patrón coronario se da igualmente por etapas que son:

ESTADIO DE BROTE O YEMA:

El periodo de iniciación y proliferación es breve y casi a la vez aparecen diez yemas o brotes en cada maxilar. Son engrosamientos de aspecto redondeado que surgen como resultado de la división mitótica de algunas células de la capa basal del epitelio en las que asienta el crecimiento potencial del diente. Se trata de una población de células madre que persistirá durante algún tiempo en las siguientes etapas del desarrollo dentario. Los brotes serán los futuros órganos del esmalte que darán lugar al único tejido de naturaleza ectodérmica del diente, el esmalte.³ (Ver figura 2).

Incisivos inferiores	7ª semana
Incisivos superiores y canino	8ª semana
Primer molar temporal:	8ª y 9ª semana
Segundo molar temporal:	10ª y 11ª semana.

Producto de la proliferación de las células de la lámina dentaria el germen dentario está constituido por células periféricas cuboides y células centrales o internas poligonales.³

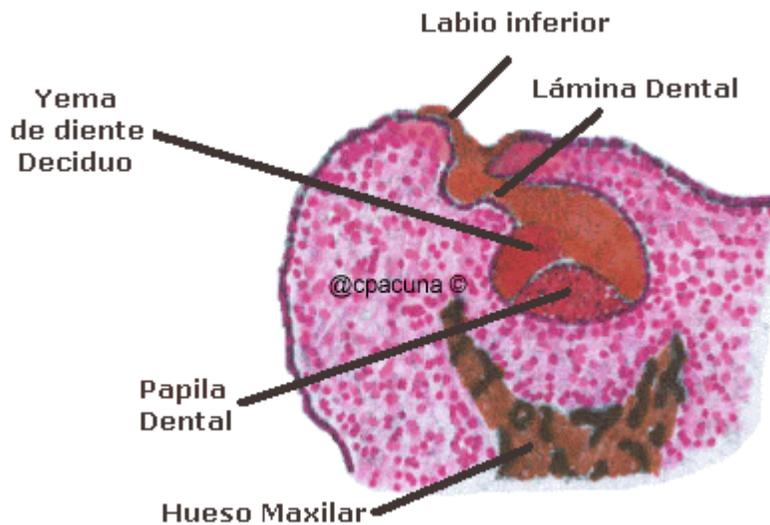


Figura 2

Podemos observar el estadio de brote o yema

<http://www.iztacala.unam.mx/rrivas/NOTAS/Notas6Histologia/embetapas.html>



ESTADIO DE CASQUETE:

La proliferación desigual del brote (alrededor de la novena semana) a expensas de sus caras laterales o bordes, determina una concavidad en su cara profunda por lo que adquiere el aspecto de un verdadero casquete. Su concavidad central encierra una pequeña porción del ectomesénquima que lo rodea; es la futura papila dentaria, que dará origen al complejo dentino-pulpar.³

Histológicamente podemos distinguir las siguientes estructuras en el órgano del esmalte:

- a) Epitelio dental externo.
- b) Epitelio dental interno.
- c) Retículo estrellado.

El **epitelio dental externo** del órgano del esmalte está constituido por una sola capa de células cuboideas bajas, dispuestas en la convexidad que están unidas a la lámina dental por una porción de epitelio, llamada pedículo epitelial.³

El **epitelio interno** del órgano del esmalte se encuentra dispuesto en la concavidad y está dispuesto inicialmente por un epitelio simple más o menos de células cilíndricas bajas.³

Se diferenciarán en ameloblastos durante la fase de campana, de ahí que suele denominarse epitelio interno, preameloblástico o epitelio dental interno.³

Entre ambos epitelios, por aumento de líquido intercelular, se forma una tercera capa el **retículo estrellado**, constituido por células de aspecto de estrella cuyas prolongaciones se anastomosan formando un retículo. Las



células están unidas mediante desmosomas, conformando una red celular continua.³

Los espacios intercelulares están ocupados por un líquido de aspecto y consistencia mucoide.³

A nivel de epitelio externo del esmalte, en su proximidad al epitelio interno, y el retículo estrellado se han localizado los posibles nichos de células madre.³

El tejido mesenquimático que se encuentra inmediatamente por fuera del casquete, rodeándolo casi en su totalidad, salvo en el pedículo (que une el órgano del esmalte con el epitelio originario o lámina dental), también se condensa volviéndose fibrilar y forma del saco dentario primitivo o folículo dental. El órgano del esmalte, la papila y el saco constituyen en conjunto el germen dentario.³ (Ver figura 3).

En el epitelio interno del órgano del esmalte se desarrolla en esta etapa un cúmulo de células que recibe la denominación de nudo primario del esmalte (NE). De dicho nudo parte una prolongación celular llamada cuerda del esmalte, que termina en una muesca en el epitelio externo.³ (Ver figura 3).

Estas estructuras son temporales, pues más tarde sufren una regresión o involución. Se las vincula con la morfogénesis coronaria. El nudo del esmalte se considera centro regulador de la morfología dentaria a través de la producción de factores de crecimiento y señalización que participa en la interrelación epitelio-mesénquima. Existe discusión sobre cuando aparece en el periodo de transición entre el estado de brote y el de casquete mientras que los otros lo individualizan incluso en el estado de brote. En los dientes molares multicúspideos existen nudos del esmalte secundarios que regulan la morfogénesis de cada región cúspidea. Cuando los nudos del esmalte han



cumplido con su actividad secretora y reguladora desaparecen por apoptosis de las células que lo forman.³

-Lámina vestibular: sus células proliferan dentro del ectomesénquima, y aumentan rápidamente su volumen, degenera y forman una hendidura que constituye el surco vestibular, entre el carrillo y la zona dentaría.³

-Lámina dentaría: actividad intensa y localizada en la octava semana de vida intrauterina, se forman 10 lugares específicos donde surgen los 20 gérmenes deciduos. Al quinto mes se forman los 32 gérmenes de la dentición permanente. Los molares se desarrollan por extensión distan de la lámina dental. El indicio del primer molar permanente existe ya en el cuarto mes de vida intrauterina. Los molares segundo y tercero comienzan su desarrollo después del nacimiento, alrededor de los cuatro o cinco años de edad.³

Los botones o yemas tienen un momento de aparición:

Incisivos inferiores	7ª semana
Incisivos superiores y canino	8ª semana
Primer molar temporal:	8ª y 9ª semana
Segundo molar temporal:	10ª y 11ª semana.

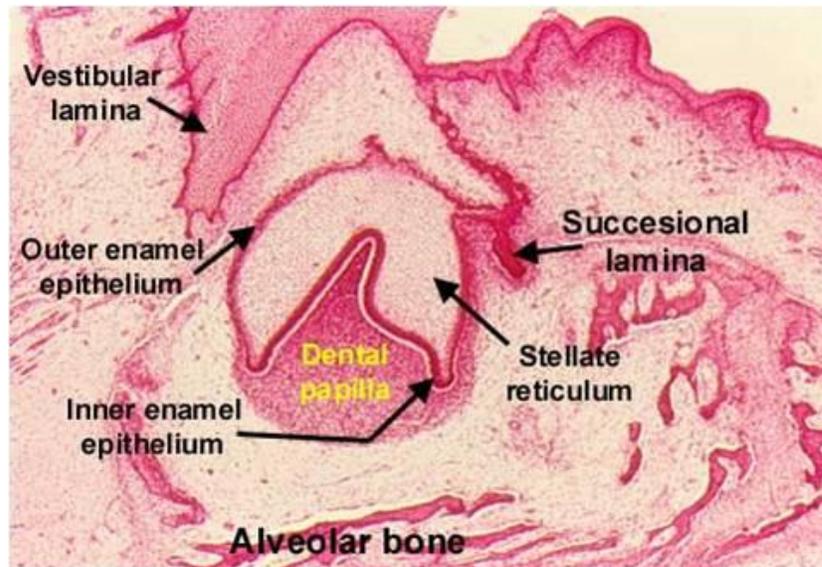


Figura 3

Histológicamente encontramos estos componentes en el estadio de casquete
<http://www.iztacala.unam.mx/rrivas/NOTAS/Notas6Histologia/embetapas.html>

ESTADIO DE CAMPANA:

Ocurre dentro de las 14 o 18 semanas de vida intrauterina. Se acentúa la invaginación del epitelio dental interno adquiriendo el aspecto típico de una campana. El desarrollo del proceso permite considerar en el estadio de campana una etapa inicial más avanzada, donde se hacen más evidentes los procesos de morfo e histodiferenciación.³

-Órgano del esmalte: en la etapa inicial el órgano del esmalte presenta una nueva capa: estrato intermedio, situada entre el retículo estrellado y el epitelio dental interno. La presencia de la estructura celular en el órgano del esmalte es un dato muy importante para realizar el diagnóstico histológico diferencial con la etapa anterior del casquete.³



De manera que en este periodo embrionario el órgano del esmalte está constituido por:

a) **epitelio dental externo**: al final de esta etapa el epitelio presenta pliegues debido a invaginaciones o brotes vasculares provenientes del saco dentario, que aseguran la nutrición del órgano del esmalte.³

b) **retículo estrellado**: las células que constituyen esta estructura tienen un aspecto estrellado y es notable el aumento de espesor debido al incremento del líquido inter celular, aunque al avanzar el desarrollo de su espesor se reduce a nivel de las cúspides o bordes incisales.³ (Ver figura 4)

En estas zonas empezaran a depositarse las primeras laminillas de dentina, se interrumpe la fuente de nutrientes, justo cuando las células del epitelio interno segregan el esmalte, por lo que hay una demanda de nutrientes.³

El retículo estrellado adelgaza para permitir el paso de nutrientes desde los vasos sanguíneos del saco dentario hacia los ameloblastos (formadas a partir del epitelio dental interno) que sintetizarán la matriz del esmalte. La apoptosis en las células del retículo estrellado, las células de naturaleza macrófaga que procede de los vasos periféricos penetra en la estructura epitelial y fagocitan los restos celulares apoptóticos.³ (Ver figura 4).

Estrato intermedio: entre el epitelio interno y retículo estrellado, aparecen varias capas de células planas en el estrato intermedio. Este estrato es más evidente por el mayor número de capas celulares en el sitio que corresponderá a las futuras cúspides o bordes incisales. En general, está formado por 4 o 5 hileras de células planas con núcleos centrales alargados. Se han observado mitosis y debido a este hecho varios investigadores



sugieren que varios investigadores sugieren que algunos de sus elementos celulares pueden transformarse en ameloblastos. En este sentido se ha sugerido también que las células madre ubicadas en el retículo estrellado participarían en la formación del estrato intermedio.³

Las células del estrato intermedio en el estadio de campana tiene marcada la actividad enzimática fosfatasa alcalina positiva, mientras que las ameloblásticas carecen de esta enzima, por lo que se piensa que el estrato intermedio, participa en la mineralización del esmalte durante la amelogénesis.³ (Ver figura 4).

Al finalizar esta etapa de campana, cuando comienza la histogénesis o posición de los tejidos duros dentarios (dentina, esmalte), el estrato se vincula estrechamente con los vasos sanguíneos provenientes del saco dentario, asegurando no sólo la vitalidad de los ameloblastos, sino controlando el paso del aporte de calcio, del medio extracelular al esmalte en formación. Esto demuestra o sugiere el importante papel del estrato intermedio durante la etapa de secreción y mineralización del esmalte. Algunos autores afirman que el epitelio dental interno y el estrato intermedio deben considerarse como una sola unidad funcional, responsable de la formación de esmalte.³

Epitelio dental interno: después de la diferenciación de los odontoblastos de la papila dentaria, las células del epitelio dental interno se diferenciarán en ameloblastos. En este periodo de campana se determinó, además, la morfología de la corona por acción o señales específicas del ectomesénquima subyacente o papila dental sobre el epitelio interno del órgano dental. Ello conduce a que esta capa celular se pliegue, dando lugar a la forma, número, y distribución de las cúspides, según el tipo de elemento dentario a que dará origen. Es decir, que el modelo o patrón coronario se



establece antes de comenzar la aposición y mineralización de los tejidos dentales.³ (Ver figura 4).

Al avanzar el estadio de campana el epitelio dental interno ejerce su influencia inductora en la papila dentaria. Las células superficiales ectomesenquimáticas indiferenciadas se diferencian en odontoblastos que comienzan a sintetizar dentina a nivel cúspideo. El proceso termina hasta llegar al asa cervical. En este momento los preameloblastos en vías de diferenciación están separados de los odontoblastos por la membrana basal. A través de la membrana pasan los nutrientes desde la papila hasta el epitelio interno o ameloblástico.³

En la etapa de campana avanzada y antes de que los odontoblastos empiecen a sintetizar y secretar la matriz dentaria, los ameloblastos jóvenes, que por citodiferenciación, han adquirido el aspecto de células cilíndricas, experimentan un cambio de polaridad de sus organoides.³ (Ver figura 4).

Los ameloblastos adquieren todas las características de una célula secretora de proteínas del esmalte, hasta que los odontoblastos segregan la primera capa de dentina (primer tejido dentario depositado). Al final del estadio de campana, los ameloblastos jóvenes se han transformado por citodiferenciación en ameloblastos secretores.³

Se caracterizan por presentar en la región proximal, libre o secretora una prolongación cónica llamada proceso de tomes, que desempeña una función esencial en la síntesis y secreción del esmalte prismático o varillar. El proceso de tomes contiene en su interior además de citoesqueleto, mitocondrias y los cuerpos ameloblásticos. En el citoplasma del proceso de Tomes y durante la secreción se ha demostrado la presencia de proteínas que regulan el paso de calcio del medio intracelular al extracelular.³



Como consecuencia del depósito dentinario la nutrición de los ameloblastos se realiza ahora a expensas del estrato intermedio (por aproximación de los vasos sanguíneos provenientes del saco dentario, que se hayan por fuera del epitelio externo que se pliega) y no de la papila, como ocurría al iniciarse este periodo, previo a la dentinogénesis. La unión de los ameloblastos con las células del estrato intermedio se realiza mediante desmosomas. Las principales características citoquímicas de los ameloblastos secretores son las siguientes:

Los ameloblastos de la etapa de campana ofrecen una marcada basófila citoplasmática fácilmente evidenciable con azul de toluidina.³

Se ha postulado que los ameloblastos usarían el glucógeno almacenado para cubrir sus requerimientos metabólicos como consecuencia del cambio y reducción del aporte nutricio (al invertir su polaridad) sumado a una mayor demanda de nutrientes necesarios para iniciar su amelogénesis.³

Papila dentaria: la diferenciación de los odontoblastos se realiza a partir de las células ectomesenquimáticas de la papila, situadas frente al epitelio dental interno, que evolucionan transformándose primero en preodontoblastos, luego odontoblastos jóvenes, y por último en odontoblastos maduros o secretores. Los odontoblastos presentan las características ultraestructurales de la célula secretora de proteínas para exportación. Sintetizan fibrillas de colágeno tipo I (con pequeñas cantidades de colágeno tipo III) otras proteínas como fosfo y sialoproteínas de la dentina y las proteínas de la matriz dental entre otras y los glucosaminoglucanos de la matriz orgánica de la dentina.³ (Ver figura 4).



Cuando se forma dentina, la porción central de la papila se transforma en pulpa dentaria. La zona central de la papila se caracteriza ahora por presentar fibroblastos jóvenes con abundantes glucosaminoglucanos, principalmente ácido hialurónico y codroitín sulfato, responsable de su metacromasia.³

La inervación se establece en forma precoz. Delgadas prolongaciones nerviosas, dependientes del trigémino, se aproximan en los primeros estadios de desarrollo dentario, pero no penetran en la papila hasta que comienza la dentinogénesis. Existen factores tróficos como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor neurotrófico derivado de la glía (GDFN) que se relaciona con el comienzo y el desarrollo de la inervación sensorial de la papila dental y con el crecimiento de los axones pulpares.³

La inervación inicial es solamente de tipo sensorial, pues los estudios histoquímicos han demostrado que las fibras nerviosas autónomas están ausentes durante los estadios de brote y casquete.³

Con respecto a la vascularización, se ha visto que agrupaciones de vasos sanguíneos penetran en la papila en la etapa de casquete. A medida que avanza el desarrollo, los vasos se ubican preferentemente en el lugar donde se forma la raíz o raíces.³

Se ha sugerido que la presencia de un aumento de capilares y la existencia temprana de fibras nerviosas en la proximidad del ectomesénquima donde se desarrollaran los gérmenes dentarios, está asociada a que ambas estructuras o una de ellas desempeñaría un papel importante en el mecanismo inductivo.³

Con respecto a las características citoquímicas de los odontoblastos, estos presentan en el estadio de campana la máxima expresión del ARN lo cual indica su actividad de la síntesis de proteínas de la dentina. La actividad de fosfatasa alcalina es, asimismo, elevada, mientras que la reacción citoquímica del glucógeno es negativa. La fosfatasa también es positiva en la zona subodontoblástica la cual presenta, además, metacromasia³.

La presencia de fosfatasa alcalina en los odontoblastos, zona subodontoblástica y estrato intermedio del órgano del esmalte, nos indicaría su participación directa o indirecta en la elaboración o mineralización de la matriz orgánica del esmalte y dentina.³

En síntesis vemos que la fosfatasa actúa en varios procesos, ya sea, directa o indirectamente.

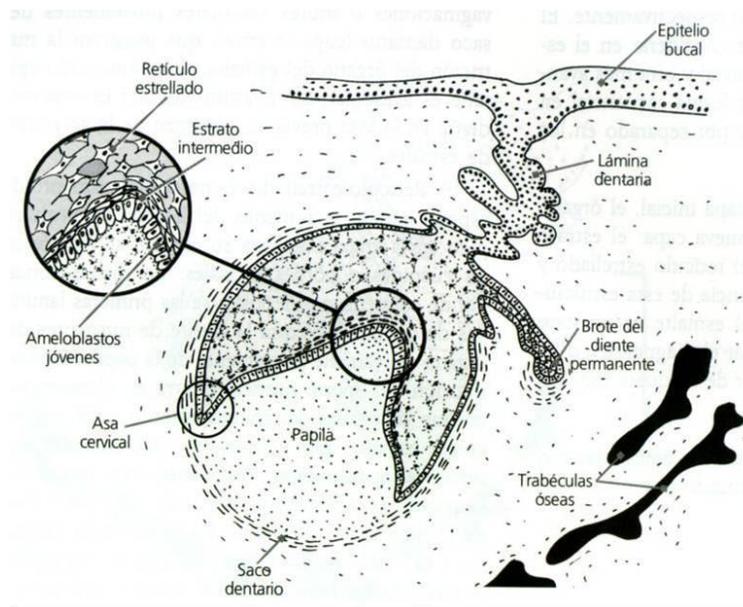


Figura 4.

Se observa el estadio de campana

<https://www.google.com.mx/search?q=estadio+de+brote+o+yema>



ESTADIO TERMINAL O DE FOLÍCULO DENTARIO (APOSICIONAL):

Esta etapa comienza cuando se identifica, en la zona de las futuras cúspides o borde incisal, la presencia de depósito de la matriz del esmalte sobre las capas de la dentina en desarrollo.³

El crecimiento aposicional del esmalte y dentina se realiza por el depósito de capas sucesivas de matriz extracelular en forma regular y rítmica. Se alteran periodos de actividad y reposo a intervalos definidos.³

La elaboración de la matriz orgánica, a cargo de los odontoblastos para la dentina y los ameloblastos para el esmalte, es inmediatamente seguida por las fases iniciales de su mineralización.³

El mecanismo de formación de corona se realiza de la siguiente manera: primero se depositan unas laminillas de dentina y luego se forma una de esmalte.³

El proceso se inicia en las cúspides o borde incisal y paulatinamente se extiende hacia el bucle cervical. En forma independiente y luego se unen entre sí. Esto da como resultado la presencia de surcos en la superficie oclusal de los molares y premolares, determinando su morfología característica, que permite diferenciarlos entre sí.³

Una vez formado el patrón coronario y comenzando el proceso de histogénesis dental mediante los mecanismos de dentinogénesis y amelogénesis, de forma centrifuga la primera, y centrípeta la segunda, comienza el desarrollo y formación del patrón radicular.³



La mineralización de los dientes primarios se inicia entre el quinto y sexto mes de vida intrauterina; por eso en el momento del nacimiento; por eso, en el momento del nacimiento existen tejidos dentarios calcificados en todos los dientes primarios y en los primeros molares permanentes.

Cuando la corona se ha formado el órgano del esmalte se atrofia y constituye el epitelio dentario reducido, que sigue unido a la superficie del esmalte como una membrana delgada. Cuando el diente hace erupción algunas células del epitelio reducido de las paredes laterales de la corona se unen a la mucosa bucal y forman la fijación epitelial o epitelio de unión. Dicho epitelio de fijación une la encía con la superficie del diente y establece, además, un espacio virtual que se denomina surco gingival.³

FORMACIÓN DEL PATRÓN RADICULAR.

La vaina epitelial de Hertwig va a inducir y modelar la formación de la raíz. La vaina es una estructura que se forma por la fusión del epitelio interno y externo del órgano del esmalte a nivel del asa cervical.³ (Ver figura 5).

Las células mantienen un aspecto cuboideo y proliferan en la profundidad en relación con el saco dentario externamente y con la papila dentaria internamente. Al proliferar se induce la formación de odontoblastos radicular a partir del mesénquima adyacente.³

Cuando se deposita la primera capa de dentina radicular la vaina se fragmenta originando los restos epiteliales de Malassez que persisten en el adulto a nivel radicular en el ligamento periodontal.³ (Ver figura 5).

La vaina induce la formación de dentina por dentro y cemento por fuera. En las piezas dentales multirradiculares emiten tres lenguetas epiteliales que forman el piso de la cámara pulpar y luego proliferan para formar las raíces.³ (Ver figura 5).

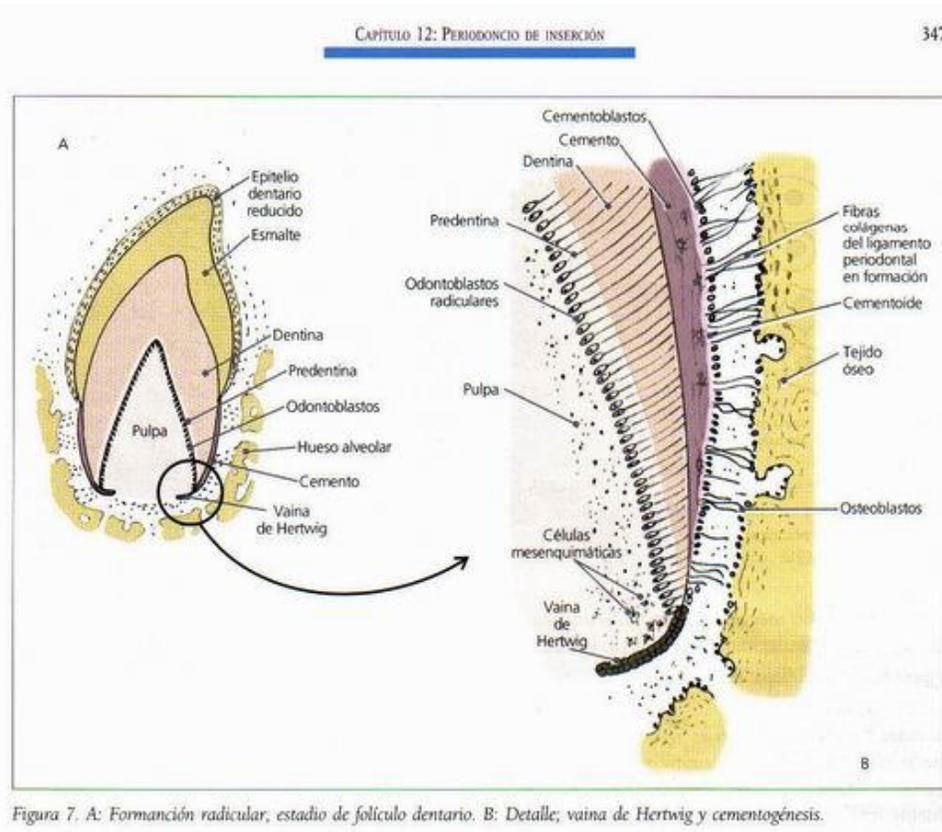


Figura 5.

Encontramos en esta imagen patrón de desarrollo radicular

<http://embriologiainfo.blogspot.mx/>



MOLÉCULAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS EN LA DIFERENCIACIÓN Y REGENERACIÓN DENTAL.

Los morfogenes, son señales secretadas a nivel extracelular, dirigiendo la morfogénesis durante las interacciones epitelio-mesénquima. Las vías de señalización morfogenética incluyen 5 clases de genes altamente conservados durante la evolución: proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento fibroblástico (FGFs), proteínas internas wingless (Wnts), proteínas Hedgehog (Hhs), y las moléculas de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). Estas familias de genes están principalmente involucradas durante el inicio de la morfogénesis y citodiferenciación.⁷ (Ver figura 6).

La familia de las BMP, relacionada con la formación y erupción dental, están formado por 6 clases diferentes clases (BMP2 a BMP7) que son co-expresadas según gradientes temporoespaciales. Diez miembros de la familia de las BMP's (BMP2, BMP4, BMP6, BMP7, BMP8), factor de crecimiento de diferenciación (GDF) 1, GDF5, GDF6, GDF7, GDF11 y factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF); han sido clonados de la pulpa de los incisivos en ratas. La BMP4 sintetizadas por el epitelio, inducen al mesénquima hacia un linaje odontogénico, mientras que la BMP2, BMP4 y BMP7 estimulan la expresión sostenida de enamelina e influencia a las células epiteliales y mesenquimatosas a inducir posteriormente la morfogénesis del epitelio. Así mismo, la BMP2, BMP4, BMP6, BMP7 y GDF11 se expresan durante la diferenciación de los odontoblastos; mientras que la BMP4 y BMP5 durante la diferenciación de los ameloblastos. Las vías complejas de la señalización de las BMP's están reguladas por la interacción con sitios extracelulares de los receptores transmembranales específicos. Existen antagonistas de BMP's como noggin, cordina, y folistatina, que modulan la bioactividad de morfogenes. En las células de la pulpa dental, se



expresan receptores transmembranales BMP tipo I y II con actividad serina treonina kinasa, que intervienen en los procesos de comunicación e interacción celular epitelio – mesénquima; estos permiten que las señales de las BMP´s sean transducidas desde la membrana plasmática hacia el núcleo por medio de proteínas SMADS, receptor activado de Smads (R- SAMDS), mediador común de Smads (Co-SMADS) e inhibidor de Smads (I-SMADS).⁷ (Ver figura 6).

Los morfogenes son señales que funcionan como factores de diferenciación y crecimiento implicados en el establecimiento de patrones específicos en la arquitectura de órganos y tejidos. Las BMP´s originalmente fueron aisladas de matrices de hueso descalcificado; la utilización de BMP2 recombinante humana estimula la diferenciación *in vitro* de células pulpares indiferenciadas en odontoblastos en cultivos en monocapa y órganotípicos establecidos en matrices 3D. la proteína recombinante humana BMP2, BMP4 y GDF11 en matrices de gel de agarosa, y TGF1 asociado con una fracción inactiva soluble de EDTA estimula la diferenciación en odontoblastos de cultivos de células de la papila dental. Efectos similares han demostrado en cultivos de dientes con TGF 1-3 y BMP7. La proteína recombinante humana BMP2, BMP4 y BMP7 inducen la formación de dentina reparativa/regenerativa in vivo. El factor de crecimiento insulínico recombinante humano I de colágeno induce a una completa restauración y formación de dentina y dentina tubular.⁷ (Ver figura 6).

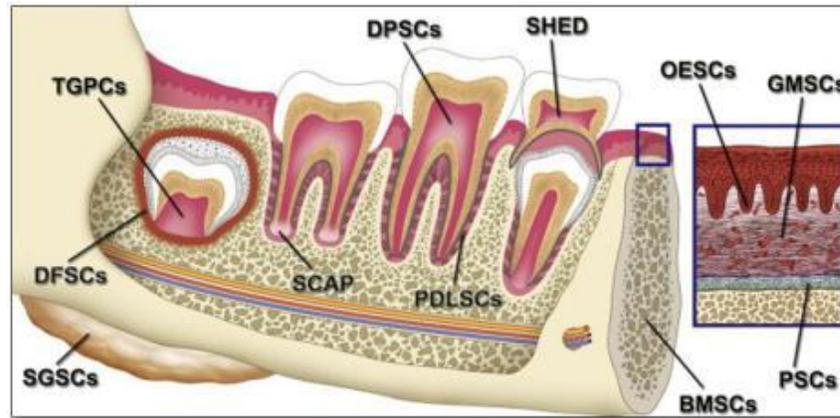


Figura 6.

En esta figura encontramos diferentes moléculas de señalización
<http://doctordipascua.wordpress.com/2012/10/15/celulas-madre-a-partir-de-la-pulpa-dental/>



CAPITULO II

CÉLULAS MADRE

Una de las consecuencias del progresivo envejecimiento de la población humana es el aumento de la incidencia de las enfermedades degenerativas, cuyo tratamiento actual consiste fundamentalmente en la cirugía y en fármacos que alivien los síntomas. Hoy se sabe que muchos órganos tienen poblaciones de células madre residentes cuya función es realizar labores de mantenimiento y reparación de los tejidos de dichos órganos. La medicina regenerativa tiene como objetivo explotar estas características de células madre, mediante trasplantes que sustituyan las células enfermas o disfuncionales por células sanas o por activación farmacológica de las poblaciones residentes en los tejidos, lo que se intenta corregir las causas degenerativas y no sólo tratar los síntomas.⁵

Una célula madre es aquella célula indiferenciada que es capaz de dividirse por mitosis, resultado de dicha división una célula hija que permanecerá indiferenciada y una célula hija que se diferenciada hacia un tipo celular específico.⁴

Las células madre constituyen el origen y el reservorio de todos los tejidos del organismo.

Entendemos que, todo el desarrollo embrionario se da a partir de una célula madre. La capacidad de una célula de diferenciarse en distintos tipos celulares se denomina potencialidad o potencia, existiendo distintos tipos de células madre atendiendo su potencialidad.⁴



Las células totipotenciales son células con mayor potencialidad o en organismo completo (cigoto).⁴

Las pluripotenciales son aquellas que pueden diferenciarse en cualquier tipo celular (ameloblastos, hepatocitos).⁴

Las multipotenciales son las que pueden diferenciarse en distintos tipos, pero únicamente usando estas pertenecen a la misma familia de células (las célula mesenquimáticas indiferenciada es multipotente y de ella derivan fibroblastos, condroblastos, osteoblastos, etc.)⁴

Las células monopotentes solo pueden diferenciarse hacia un tipo de célula adulta (osteoblastos, osteocitos).¹

En los adultos, se han descrito células madre (que suelen llamar células madre adultas o células madre somáticas) con una capacidad de generar distintos tipos celulares mas limitada en muchos tejidos.¹

Las células madre adulta o somática residen en su mayor parte en un microambiente especial llamado nicho, constituido por células mesenquimáticas, endoteliales y de otros tipos. Se cree que las células de los nichos generan o transmiten estímulos que regulan la autorrenovación de las células madre y la generación de las células descendientes.¹

Recientes estudios muy innovadores han demostrado que es posible reprogramar a las células diferenciadas de roedores y humanos para convertirlas en células pluripotenciales parecidas a las CME mediante la transducción de los genes que codifican los factores de transcripción de las CME. Estas células reprogramadas se han denominado células madre pluripotenciales inducidas (CMPi).²



CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS:

La masa interna de las células del blastocito durante el desarrollo embrionario precoz contiene unas células pluripotenciales que se llaman CME. Las células aisladas del blastocito se pueden mantener en cultivo como líneas celulares indiferenciadas o se les puede inducir la diferenciación a líneas específicas, como las células cardíacas o hepáticas.²

El proceso hasta ahora no puede ser parcial, si no que con la tecnología actual, esta extracción supone la destrucción del embrión. El crecimiento de estas células cultivadas, procedentes de embriones de diferentes mamíferos, pone de manifiesto su origen embrionario, tanto por la intensidad y vigor de su multiplicación, como por su capacidad de diferenciación.⁵

De las células madre de origen embrionario cabe destacar su potencial de crecimiento, ya que derivan de células en plena actividad de desarrollo, para generar un nuevo organismo a través de sucesivas multiplicaciones.⁴

- Se han empleado las CME para estudiar las señales específicas y los pasos de diferenciación necesarios para el desarrollo de muchos tejidos.
- Las células CME permitieron producir ratones defectivos, una herramienta esencial para estudiar la biología de un gen determinado y desarrollar modelos de enfermedad humana. El primer paso de la producción de ratones defectivos es la inactivación o delección de un gen en las CME en cultivo. Las células se inyectan luego en blastocitos, que se implantan dentro del útero de una madre. Los blastocitos modificados llegan a ser embriones completos, siempre que el defecto genético no provoque la mortalidad del embrión.⁴

- Las CME se podrían emplear en el futuro para repoblar los órganos lesionados. Las CME capaces de diferenciarse en células pancreáticas secretoras de insulina, células nerviosas células miocárdicas, o hepatocitos, se han implantado en animales con diabetes, defectos neurológicos, infartos al miocardio o lesiones hepáticas inducidas de forma experimental respectivamente.⁴ (Ver figura 7).

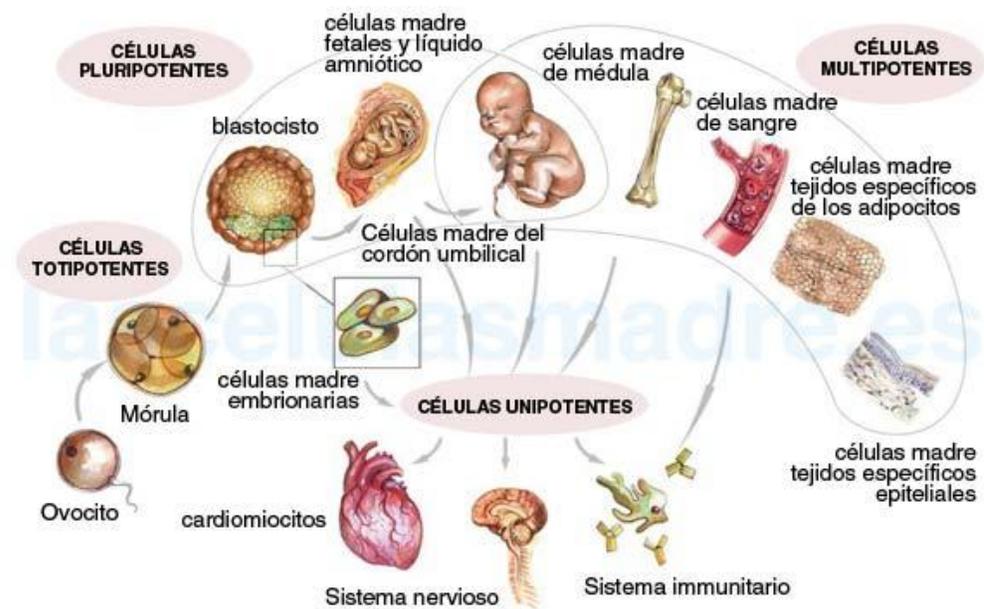


Figura7

Encontramos diferentes tipos de células madre y órganos donde pueden proliferar

<http://delatandoalaciencia2.blogspot.mx/p/definicion-y-tipos.html>



REPROGRAMACIÓN DE LAS CÉLULAS DIFERENCIADAS: CÉLULAS MADRE PLURIPOTENCIALES INDUCIDAS.

Las células madre diferenciadas de los tejidos adultos pueden ser reprogramadas para convertirse en pluripotenciales mediante la transferencia de su núcleo a un ovocito enucleado. Los ovocitos implantados en una madre de alquiler puede generar embriones clonados que llegan a ser animales completos. Este procedimiento, que se llama clonación reproductiva, se demostró con buenos resultados en 1997 cuando se consiguió clonar a la oveja Dolly. Se han depositado grandes esperanzas en esta técnica de transferencia nuclear a los ovocitos se puede emplear para la clonación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades humanas.⁴ (Ver figura 8)

Hasta hace poco tiempo se disponía de datos sobre los mecanismos que mantienen la pluripotencialidad de las CME. Las células reprogramadas se llaman CMPi; pueden generar células de origen ectodérmico, mesodérmico, endodérmico. Por lo tanto las células CMPi pueden convertirse en una fuente de células para el tratamiento con células madre de un paciente específico sin la necesidad de transferencia nuclear a los ovocitos.⁴

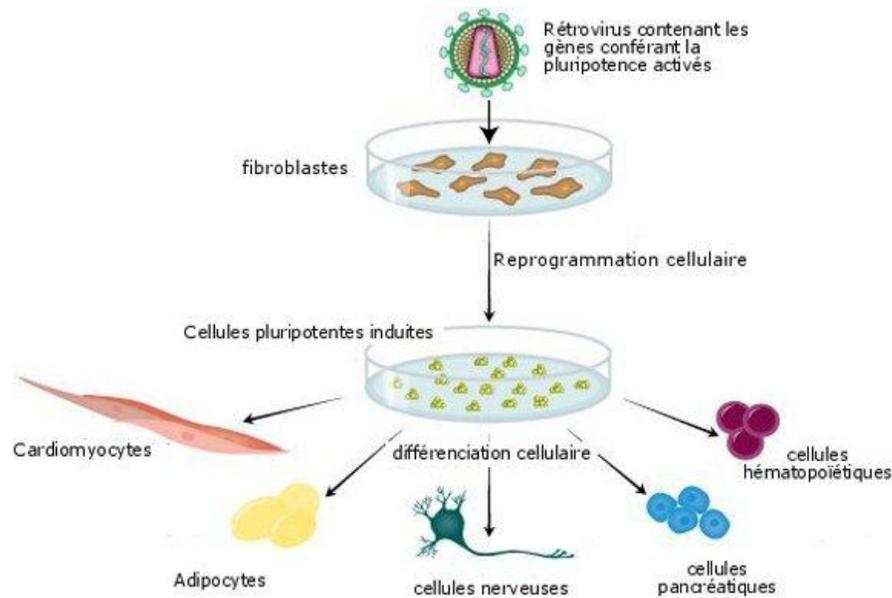


Figura 8.

Podemos observar la reprogramación de células madre.

<http://jorgevallejoelearningxxi.blogspot.mx/2013/07/ceulas-madre-pluripotenciales-inducidas.html>

CÉLULAS MADRE SOMÁTICAS (ADULTAS).

En general, las células madre adultas, sin llegar a presentar pluripotencialidad como la de las células de origen embrionario, y careciendo del mismo vigor que estas en cuanto a su crecimiento *in vitro*, si demuestran capacidades de generar tipos celulares distintos en un grado mucho mayor del esperado. La denominación de células multipotenciales es la que mejor puede definir a las células madre adultas.^{4, 1}

En el organismo adulto existen células madre en los tejidos que se dividen de forma continua, como la médula ósea, la piel y el revestimiento del tubo digestivo. Pueden existir también células madre en hígado, páncreas, tejido



adiposo, en los que en condiciones normales no producen de forma activa estirpes celulares diferenciadas. Las células madre se dividen de forma muy lenta en la mayor parte de los tejidos, pero existen pruebas de que pueden sufrir ciclos continuos en el epitelio del intestino delgado.¹

Independientemente de la actividad proliferativa, las células madre somáticas generan células que se dividen con rapidez y que se llaman células amplificadoras en tránsito. Estas células pierden su capacidad de autoperpetuación y dan lugar a las células con capacidad de desarrollo limitada, que se denominan células progenitoras. Por desgracia, los términos célula madre y célula progenitora se siguen usando como sinónimos, a pesar de estas jerarquías de estirpe celular solo se han definido con claridad para las células madre hematopoyéticas (CMH)⁴.

Un cambio en la diferenciación de una célula de un tipo a otro se llama transdiferenciación, y la capacidad de transdiferenciarse a distintas estirpes celulares de una clula se llama plasticidad del desarrollo. Las CMH mantenidas en cultivo se pueden transdiferenciar en otros tipos celulares, como hepatocitos o neuronas. Por lo tanto, hasta este momento se dispone de escasos datos concluyentes de que la transdiferenciación de la CMH contribuya a la renovación de los tejidos en la homeostasis normal o en la regeneración y reparación tisular tras las agresiones.

Multipotencialidad de las células madre adultas

- Capacidad regeneradora en numerosos órganos y tejidos.
- El sistema hematopoyético es la reserva fundamental de células madre adultas.
- Presencia en piel, intestino, músculo esquelético, tejido adiposo, etc.



- La presencia de células madre en el sistema nervioso central tiene interés especial.
- El concepto de “restricción” en cuanto a capacidad de generación de tipos celulares se reduce notablemente con numerosas observaciones recientes de muy diversa índole, que incluyen, entre otras, transiciones de:
 - Célula hematopoyética a neuronal.
 - Hematopoyética a hepática.
 - Epidérmica a neuronal.
 - Neuronal a cardíaca.¹

CÉLULAS MADRE EN LA HOMEOSTASIS TISULAR

Médula ósea: existen CMH (células madre hematopoyéticas) y células estromales (CMM).⁴ (Ver figura 9).

Células madre hematopoyéticas: las CMH dan lugar a todas las estirpes celulares sanguíneas, puede reconstruir la médula ósea tras su depleción en una enfermedad o tras la radiación, y se emplean mucho en enfermedades hematológicas.⁴ (Ver figura 9).

Células estromales medulares: Las CMM son multipotenciales. Tienen importantes implicaciones terapéuticas, porque pueden dar lugar a condrocitos, osteoblastos, adipocitos, mioblastos, y precursores de las células endoteliales según al tejido al que migran.⁴

Hígado: El hígado alberga células madre/progenitoras en los conductos de Hering, la unión entre el sistema de conductos biliares y los hepatocitos del parénquima. Las células localizadas en este nicho pueden dar origen a una



población de células precursoras, que se llama células ovas, que son progenitores bipotenciales, capaces de diferenciarse tanto a hepatocitos como a células biliares.⁴ (Ver Figura 9).

Encéfalo: la neurogenia a partir de las células madre neuronales (CMN) se produce en el encéfalo de roedores adultos y de las personas. Por lo tanto, ahora se sabe que la idea largamente mantenida de que no se generan neuronas nuevas en el encéfalo de los mamíferos adultos normales era incorrecta. Las CMN (llamadas también células precursoras neuronales) capaces de dar lugar a neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, se han descrito de dos regiones de los encéfalos adultos, la zona subventricular y la circunvolución dentada del hipotálamo.⁴ (Ver figura 9).

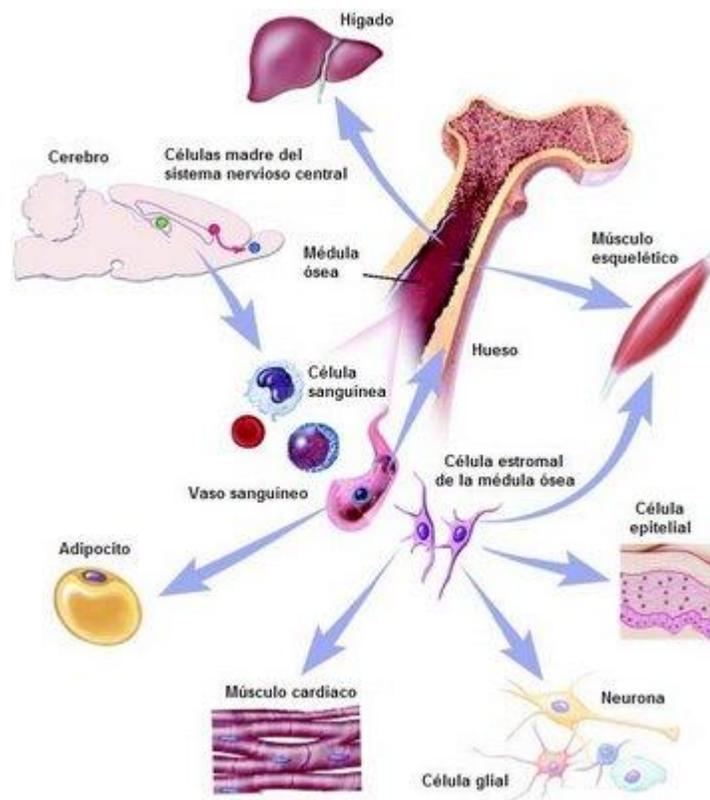


Figura 9.

En esta imagen veremos de donde provienen diferentes tipos de células madre adultas

<http://sedin-notas.blogspot.mx/2008/12/clulas-madre-embrionarias-quin-las.html>



CAPITULO III:

CÉLULAS MADRE EN REGENERACIÓN DENTAL.

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica ha sido actualizar el conocimiento acerca de las células madre de origen dentario, sus características y diferencias entre tipos, así como conocer y estudiar las diferentes aplicaciones clínicas actuales y cuál podría ser su potencial en el futuro.⁶

Existen 5 tipos de células madre de origen dental: de la pulpa, del ligamento periodontal, de dientes primarios exfoliados, de la papila dental y del folículo dental.⁸

Las aplicaciones de las células madre en el campo odontológico se encuentran en una fase de estudio prometedora.⁹

CÉLULAS MADRE DENTALES:

Poseen potencial de multidiferenciación y por tanto pertenecen al grupo de C.M. adultas, teniendo la capacidad de formar células con carácter osteo/odontogénico, adipogénico, neurogénico.⁶

1. CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL (DPSC).

El origen y localización exacta de estas células sigue siendo incierto. La producción de células DPSC es muy pequeña (1 por 100 de todas las células), y según aumenta la edad del individuo, la disponibilidad disminuye. Se han estudiado sobre todo las células que provienen de terceros molares y dientes supernumerarios. Cabe destacar que, si son aisladas durante la

formación de la corona, las DPSC son más proliferativas que si se aíslan más adelante.⁶ (Ver figura 10).

Las DPSC han demostrado que el acceso al lugar donde se encuentran estas células es fácil y de escasa morbilidad, su extracción es altamente eficiente, tiene una gran capacidad de diferenciación, y su demostrada interacción con biomateriales las hace ideales para regeneración tisular.⁶

La capacidad de diferenciación quedó demostrada en estudios experimentales en ratas, donde se pudo observar su potencial terapéutico.⁹

Con las mismas capacidades prácticamente de las DPSC, se puede hablar de un subtipo: las DPSC procedentes de dientes neonatales, las hNDPSC (human Natal Dental Pulp Stem Cells) ofrecían una mayor capacidad de proliferación que las propias células de la médula ósea, aunque sin grandes diferencias al compararlas con las DPSC.⁹ (Ver figura 10).

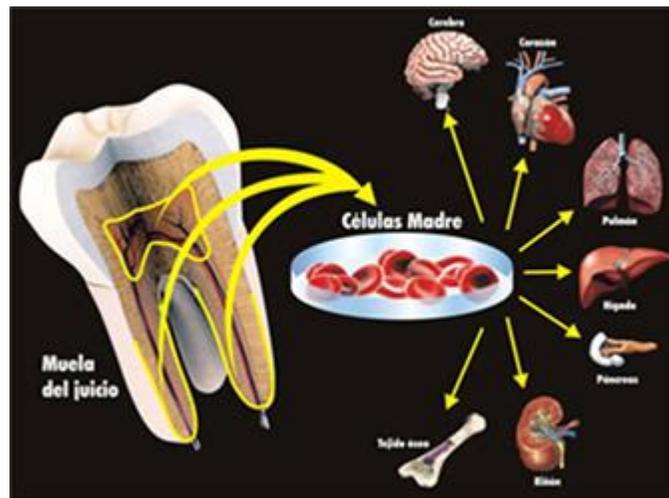


Figura 10.

Células madre aisladas de la pulpa dental.

<http://www.cymadent.com.mx/las-celulas-madre-en-odontologia/>



2. CÉLULAS MADRE DEL LIGAMENTO PERIODONTAL (PERIODONTAL LIGAMENT STEM CELLS) (PDLSC).

Varios estudios afirman que el ligamento periodontal tiene poblaciones de células que pueden diferenciarse tanto hacia cementoblastos como hacia osteoblastos. La presencia de múltiples tipos de células del periodonto sugiere que este tejido contiene PDLSC que mantienen el equilibrio y la regeneración de tejidos.⁶

3. CÉLULAS MADRE DE DIENTES TEMPORALES EXFOLIADOS (STEM CELLS FROM HUMAN EXFOLIATED DECIDUOUS TEETH) (SHED).

Se han aislado células de la pulpa remanente de dientes temporales exfoliados, denominadas SHED. Contiene células multipotenciales diferentes a las aisladas en pulpa dental de dientes permanentes (DPSC).¹⁰

Se consideran de fácil obtención, contiene células con una mayor velocidad de proliferación y una mayor capacidad de especialización, existen células epiteliales en la pulpa de estos dientes. Se estudia la posibilidad de que jueguen un papel importante en la composición epitelial para la reparación o regeneración del diente, ya que sus características morfológicas se correspondían con el fenotipo de las células madre epiteliales, pudiendo llegar a expresar marcadores epiteliales.⁹

También se ha demostrado que tienen potencial para diferenciarse en células angiogénicas, cuya capacidad de inducción se considera fundamental para cualquier tipo de regeneración con tejido conjuntivo. Es necesario el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) para que las SHED se diferencien en células endoteliales.⁶



En cuanto a la capacidad osteoinductora, se ha comprobado, en ratones, que las SHED pueden reparar defectos de formación ósea. Los dientes temporales no solo favorecen la guía eruptiva de los permanentes, también pueden estar involucrados en la inducción ósea durante la erupción del permanente.

4. CÉLULAS MADRE DE LA PAPILA DENTAL (STEM CELLS FROM THE APICAL PAPILLA) (SCAP).

La papila apical hace referencia al tejido blando situado en los ápices del diente permanente que se está formando. Existe una zona muy rica en células entre la papila apical y la pulpa. Es interesante destacar que, sin estimulación neurológica, las SCAP se muestran positivas para varios marcadores neurológicos, pero cuando se someten a estimulación neurológica, el número de marcadores aumenta notablemente.⁹

Parece que las SCAP son precursoras de los odontoblastos primarios responsables de la formación de dentina radicular, mientras que las células madre de la pulpa (DPSC) son, probablemente, las precursoras de los odontoblastos que forman la dentina reparativa. Además, estas últimas, contienen un mayor componente vascular y celular que las SCAP.¹⁰

Se utilizaron las SCAP para conseguir raíces mediante ingeniería tisular utilizando cerdos como modelo experimental y así probar que son una fuente prometedora para futuras aplicaciones clínicas.¹⁰

5. CÉLULAS MADRE DEL FOLÍCULO DENTAL (DENTAL FOLLICLE PRECURSOR CELLS) (DFPC).



El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea el órgano del esmalte y la papila dental del germen del diente permanente en formación. Este tejido contiene C.M., que son las que acabaran formando el periodonto, constituido por cemento, ligamento, hueso alveolar y encía. Las DFPC han sido aisladas de los folículos dentales de los terceros molares impactados. Son semejantes al resto de células madre de origen dental pero constituyen colonias clonogénicas en menor número que los demás tipos.¹¹

In vitro, estas células muestran una morfología típica de fibroblastos. Después de la inducción, se ha demostrado diferenciación osteogénica. In vivo se ha identificado el antígeno STRO-1 en los folículos dentales. El trasplante de estas células genera una estructura constituida de tejido fibroso rígido. No se ha observado dentina, cemento, ni formación ósea en el trasplante in vivo.¹¹

APLICACIONES EN LA ODONTOLOGÍA:

La ingeniería tisular basada en C.M.D tiene un futuro prometedor dentro de las ciencias sanitarias. Se ha determinado, por ejemplo, que para regenerar un diente completo, la fuente de las células tiene que corresponder a un germen dentario, donde se encuentra todo tipo de células madre dentarias; sin embargo, para reparar parte de algún tejido dentario (dentina, pulpa, ligamento periodontal), aislado, podrían ser necesarios uno o dos tipos de células madre.^{9, 10}

Se han descrito evidencias en las que las células madre de tejido no neural pueden ser capaces de diferenciarse en células neuronales. Las células madre de la pulpa son capaces de producir factores neurotróficos e incluso



rescatar motoneuronas después de una lesión de la médula espinal. Por tanto podría ser un recurso importante para reparar lesiones del tejido nervioso o incluso enfermedades degenerativas. Se requieren más estudios en cuanto a su importancia biológica y su posible aplicación en terapias celulares.¹⁰

Para poder hablar de la terapéutica basada en el empleo de células madre es muy importante comprender el concepto de Transdiferenciación:

“Capacidad de las células madre para ser trasplantadas bajo unas determinadas condiciones en determinados tejidos y dar origen a linajes celulares diferentes al original.”⁶

Lo mas importante es que estas células no tienen porque ser obtenidas de embriones humanos por lo que no presentan los habituales problemas éticos a los que se enfrenta este tipo de investigaciones, asi como la solución de los problemas típicos de los aloinjertos, histocompatibilidad y medicación inmunosupresora.¹⁰

A nivel odontológico la terapéutica con células madre se ha encaminado hacia la regeneración tisular, donde destacamos la cirugía y la endodoncia.¹⁰



CIRUGÍA (REGENERACIÓN E IMPLANTOLOGÍA).

Los implantes se han convertido en una de las terapéuticas más frecuentes. El mayor problema de la técnica, reside en la falta de contorno natural y la relación con el hueso alveolar: no tiene ligamento periodontal.⁶

Este hecho ha sido suficiente para buscar otro tipo de alternativas y, así, la regeneración dentaria experimental ha sido probada en la formación ectópica de tejidos parecidos a los dentarios en estructuras in vivo.⁶

Estudios in vivo en perros, tras la obtención de células del germen dentario en estadio de campana, demuestran que, aisladas e implantadas en otro alveolo, regeneran la estructura dentinaria, pero no el esmalte ni la raíz. En cerdos, implantadas de nuevo en su alveolo original, se observó que había formación de raíz y periodonto. Hoy día, aún existen una gran cantidad de obstáculos: no se alcanza el tamaño normal de un diente; inconsistencia en la formación radicular y falta la evidencia de una completa erupción hasta conseguir la oclusión funcional.⁶

En lugar de regenerar un diente completo, las células de papila apical (SCAP) y las del ligamento (PDLSC) se han utilizado para regenerar una raíz biológica, junto con el ligamento periodontal. Tras 3 meses, en un cerdo, se observó que se había formado la raíz de la mandíbula y posteriormente se le sometió a la inserción de una corona de porcelana. El tejido periodontal había rodeado a la raíz, y aparentemente tenía una relación natural y biológica con el hueso que lo rodeaba.¹⁰

Sin embargo, la fuerza mecánica que poseía esta raíz, era un tercio menor que aquellas raíces naturales, debido a la presencia de hidroxiapatita residual, ya que no se generó el mismo tipo de dentina que la formaba en un diente natural.¹⁰



Del mismo modo se ha demostrado la capacidad de las DPSC para realizar una regeneración tisular en pacientes que presentaban una reabsorción bilateral de la cresta alveolar distal al segundo molar mandibular (defecto de al menos de 1.5 cm), secundaria a la impactación del tercer molar en la lámina cortical del alveolo.⁶

A partir de DPSC procedentes de los terceros molares superiores extraídos previamente de un andamiaje a base de colágeno, se creó un biocomplejo que restaura los defectos mandibulares. La óptima regeneración ósea fue evidente tras un año de injerto. Resultados similares se obtuvieron con SHED llegando a reparar el defecto óseo mandibular de manera completa a los 6 meses de la reconstrucción postquirúrgica.⁹

ENDODONCIA (APICOGÉNESIS Y APICOFORMACIÓN).

La ingeniería del tejido pulpar es un campo que está en continua expansión y que tiene como objetivo el reemplazo de la pulpa inflamada, necrótica e irreversible por una pulpa sana y un tejido funcionalmente competente, capaz de formar nueva dentina. Tal tratamiento es atractivo para dientes inmaduros necróticos, en lo que es necesario para completar el desarrollo radicular.^{11, 6}

La capacidad de las C.M.D para generar complejos dentinopulpares y complejos cemento-ligamento periodontal sugiere el posible potencial de éstos en procesos de apicogénesis y tratamientos de apicoformación.⁶

El cierre del ápice dentario tiene lugar unos 3 años de media después de la erupción del diente (apicogénesis).⁶



Habitualmente el hidróxido de calcio y el MTA (agregado al trióxido mineral) han sido los materiales de elección para los tratamientos de apicoformación, pero, sin embargo, ninguno de ellos puede calificarse como material ideal puesto que no son capaces de estimular la regeneración del tejido pulpar ni el continuo desarrollo de la raíz.⁹

La repoblación del ápice abierto, propio de los dientes inmaduros, con células madre capaces de ser dirigidas hacia una estirpe tisular concreta y que regeneren el tejido natural, podría suponer una nueva alternativa de tratamiento para los pacientes que han sufrido un gran daño en algún diente inmaduro, una combinación de las células madre, y los factores de crecimiento pueden usarse en la regeneración tisular, in vitro o in vivo.⁶

La revascularización se ha estudiado in vitro y la aplicación de factores de crecimiento angiogénicos, aumentaron las condiciones favorables del entorno de una curación adecuada. Histológicamente, se ha demostrado que existe tejido vivo en el espacio de la pulpa radicular tras los procedimientos de “revascularización” pero el origen de este tejido sigue siendo desconocido.⁹

Estudios periodontales muestran que las células pueden proliferar y migrar desde el ligamento sano adyacente, hasta el área dañada. Esto sugiere que las PDLSC pueden ser estimuladas a distancia, para que migren hasta el ápice inmaduro de la raíz. Es interesante recalcar que se han encontrado un mayor número de C.M dentro del ligamento afectado donde el proceso inflamatorio posee activamente un sistema de reclutamiento de células inmaduras.⁶

En EE.UU el actual presidente, ha eliminado las restricciones de financiación para la investigación sobre linajes de células madre embrionarias.⁶



Se han realizado diversos estudios destinados a conseguir el aislamiento, caracterización y diferenciación celular de C.M.D procedentes de dientes deciduos exfoliados, supernumerarios, terceros molares, o dientes extraídos por razones ortodóncicas que demuestran que las DPSC:⁹

- Pueden ser obtenidas fracturando el órgano dentario, extrayendo la pulpa y conservándola en frío, pudiendo aislar en células o colonias individuales mediante un proceso de digestión enzimática.⁹
- Se pueden aislar mediante métodos de cultivo celular para obtener colonias clonogénicas, obteniendo una morfología característica de las C.M post-natales (semejantes a fibroblastos, alargadas y aplanadas, ubicadas en estas colonias). Requiere entre 2 y 5 semanas.⁶
- Poseen marcadores de membrana específicos de células progenitoras mesenquimales: STRO-1 y CD-44. Estos marcadores se han encontrado también: en células madre mesenquimales obtenidas a partir de la médula ósea.⁶
- La diferenciación celular de las DPSC se evaluó mediante los niveles de expresión del gen que codifica 2 de las proteínas más importantes involucradas en el proceso de biomineralización.¹¹



CONSIDERACIONES PARA EL MANEJO ODONTOLÓGICO.

En la odontología se ha luchado en contra de la principal enfermedad dentro de boca, que es la caries, a través del tiempo se han hecho investigaciones para poder ser controlada, sin embargo, no se ha podido controlar de alguna manera efectiva.

Existen diferentes factores que también propician pérdida dental, como fracturas, desgaste dental, o incluso algunas enfermedades sistémicas.

Es una necesidad imperante por reconstruir órganos dentales perdidos, ya que, tenemos repercusiones en estética, fonación, digestivos etc.

Las células madre han sido estudiadas para buscar una regeneración, en esta investigación encontramos que las células con mayor éxito son las células de la pulpa dental de dientes deciduos, tenemos líneas de diferenciación más amplias.

Las especialidades más beneficiadas son la endodoncia y la implantología.

En la endodoncia se busca poder llegar a regenerar completamente la pulpa dental para que pueda tener funcionalidad pulpar de nuevo.

Aún no está totalmente clara la regulación y la transición abrupta de células madre de un estado quiescente a uno activado en términos de proliferación, migración, diferenciación, y secreción de la matriz, después de un daño en el tejido pulpar; el control de los mecanismos moleculares de estos diferentes morfogenes es necesario para elucidar en buen uso terapéutico en endodoncia regenerativa.

Realmente no se ha podido regenerar completamente un órgano dental con una estructura definida, solo se han podido hacer fragmentos de esmalte y dentina en laboratorio, pero no un diente con morfología completa.



Referencias bibliográficas

- 1 Cesar Nombela Cano, Carlos Simón Valles. **Células madre**. Editorial Catarata, Debates Científicos
- 2 José Antonio López Guerrero. **Células madre. La madre de todas las células**. Editorial hélice.
- 3 María Elsa Gómez de Ferraris, Antonio Campos Muñoz. **Histología y embriología bucodental** 3ª edición. Editorial panamericana.
- 4 Robbins y Cotran. **Patología estructural y funcional**. Octava edición. Editorial Elsevier.
- 5 Rafael Matesanz, **Pedro A. Lazo**, **Medicina regenerativa y células madre** Editorial CSIC.

Referencias electrónicas

- 6 <http://148.204.149.66/bloglwp-content/uploads/2013/05/celulas-madre-para-quemar-subir.pdf>. Células Madre en Tejidos Dentarios y Ligamento Periodontal. Calderón Torres Mara, Palomo Yela Adriana UST IPN
- 7 http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/3/aspectos_celulares_moleculares_celulas_madre.asp. Aspectos celulares y moleculares de las células madre involucradas en la regeneración de tejidos con



Aplicaciones en la Practica Clinica Odontologica. Acta Odontologica Venezolana – volumen 46 n. 3/2008.

- 8 <http://www.bioeden.mx/wp-content/uploads/2009/11/celulas-madre-de-la-pulpa-dental.pdf>. Aislamiento y caracterización parcial de las Celulas Madre de la Pulpa Dental. Portal de revistas científicas y arbitradas de la UNAM.
- 9 <http://bioeden.mx/wp-content/uploads/2009/11/Dental-Pulp-stem-cells-a-promising-tool-for-bone-regeneration.pdf>. Dental Pulp Stem Cells A Promising Tool for Bone Regeneration 2008. Published Human Press 2008
- 10 <http://www.s50.ch/doc/doc/download.cfmuid;F19CA36DF5D4B716C9D2D9CC39D1078F> Stem Cells _prospets in dentistry. Dr Franziska Laura Ulmer. Schweiz Monatsschr Zahnmed Vol 120 10/2010.
- 11 http://www.clinicadentalvistabella.es/gestion_web/wp-content/uploads/2012/11/Mesenchymal-stem-cells-derived-from-dental-tissues.pdf
- 12 Mesenchymal stem Cells derived fromm Dental Tissues. F. j Rodriguez-Lozano, Bueno, C.L, Insausti. International endodontic Journal 2011