



UNIVERSIDAD VILLA RICA

ESTUDIOS INCORPORADOS A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

“CÉLULAS MADRES DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS (SHED) REALIDAD PARA LA SALUD DEL FUTURO”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANA DENTISTA

PRESENTA:

MARISELA SANTOS ABASCAL

Asesor de Tesis

CD.EP.M.B. JOSÉ ANDRÉS VELÁZQUEZ MARTÍNEZ

Revisor de Tesis:

COP. MARÍA DEL PILAR LEDESMA VELÁZQUEZ

BOCA DEL RÍO, VER.

2013



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.

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

CAPITULO 1

METODOLOGIA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	9
1.3 OBJETIVOS	10
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
1.4 HIPÓTESIS	11
DE TRABAJO	11
NULA	11
ALTERNA	11
1.5 VARIABLES	11
VARIABLE INDEPENDIENTE	11
VARIABLE DEPENDIENTE	11
1.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES	12
DEFINICIÓN CONCEPTUAL	12
DEFINICIÓN OPERACIONAL	14
1.7 TIPO DE ESTUDIO	14
1.8 IMPORTANCIA DEL ESTUDIO	15
1.9 LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	15

CAPITULO 2

MARCO TEORICO

2.1 LAS CELULAS MADRE DE LA PULPA DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS.....	16
LA VIDA ES CELULAR	16
¿QUÉ ES LA CÉLULA?	20
PROPIEDADES BIOLÓGICAS Y ESTRUCTURALES GENERALES DE LAS CÉLULAS.....	21
FORMA Y TAMAÑO DE LAS CÉLULAS.....	¡Error! Marcador no definido.
CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LAS CÉLULAS	23
COMPONENTES QUÍMICOS DE LAS CÉLULAS ...	¡Error! Marcador no definido.
TIPOS CELULARES	27
ESTRUCTURA DE LAS CELULAS PROCARIOTAS.....	28
ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS EUCARIOTAS.....	31
CÉLULAS MADRE TRONCALES, DIVISION CELULAR Y ACTIVIDAD TELOMERASA.....	38
DIVISIÓN CELULAR, TELÓMEROS Y ACTIVIDAD TELOMERASA.....	41
EL MICROAMBIENTE DE LA CÉLULAS MADRE	42
PLASTICIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE.....	44
TIPOS DE CÉLULAS MADRE POR SU POTENCIALIDAD.....	44
CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS.....	47
CÉLULAS MADRE ADULTAS O MESENQUIMATOSAS	52
CEÉLULAS MADRE DE LA CAVIDAD ORAL.....	56
LOS DIENTES.....	61
TAMAÑO Y MORFOLOGÍA DE LA CÁMARA PULPAR DE LOS DIENTES DECIDUOS	68

CELULAS MADRE DE LA PULPA Y CAVIDAD ORAL	68
LAS CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS.....	69
TIPOS DE CÉLULAS MADRES EN DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS DE HUMANOS.....	73
APLICACIONES CLÍNICAS POTENCIALES DE LA TERAPIA CON CÉLULAS MADRE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS	74
RECOLECCIÓN, AISLAMIENTO Y PRESERVACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS	75
CRITERIOS EMPLEADOS PARA LA ELECCIÓN DIENTES PARA ALMACENAMIENTO EN BANCOS DE CELULAS MADRE DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS	80
ASPECTOS COMERCIALES DE LOS BANCOS DE CÉLULAS MADRE DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS.....	81
2.2 CONSERVACIÓN DE LA SALUD DEL FUTURO	83
LA INVESTIGACION EN MEXICO	88

CAPITULO 3
CONCLUSIONES

3.1 CONCLUSIONES	90
3.2 SUGERENCIAS	93
BIBLIOGRAFIA	96

INTRODUCCION

Los seres vivos están formados por una o varias células. Las estructuras complejas de las células vivas consiguen que éstas realicen funciones como la generación de energía, el crecimiento y la reproducción.

La vida ha demostrado ser bastante más compleja de lo que la imaginación humana hubiera podido concebir. La estructura de la célula es el caso en cuestión. Las células no son las bolsas de protoplasma que los científicos imaginaron hace alrededor de un siglo, sino que son estructuralmente complejas y dinámicas.

La historia de cómo se ha adquirido el conocimiento actual sobre los procesos vivos, con sus miríadas de gráficas retorcidas, rivaliza con cualquier obra de ficción detectivesca. Los científicos que trabajan para entender la realidad física del mundo natural con frecuencia quedan sorprendidos de lo sofisticado que son incluso los organismos más sencillos.

En el siglo XXI, hablar de células madre dentales no es un evento fortuito, ya que el objetivo de la materia viva es copiarse a sí misma, y gracias a este mecanismo ha logrado evolucionar, adaptarse y perfeccionarse en su historia sobre nuestro planeta Tierra, una historia fechada de tres mil quinientos millones de años.

La vida en sus albores, se origina como simples moléculas que al organizarse en estructuras más complejas, dan origen a las primeras moléculas biológicas en donde las condiciones ambientales existentes, eran bajo condiciones probióticas.

Éstas primeras moléculas biológicas, como son el ácido cianhídrico(HCN), el formaldehído o metanol, al interactuar en un medio acuoso, forman la plantilla que darán origen a lo que hoy llamamos, hidratos de carbono, proteínas, lípidos, purinas y pirimidinas, sustancias presentes en todos los organismos vivos.

Éstas primeras biomoléculas forman polímeros que al especializarse también dan origen a la memoria biológica de adaptación y a los mecanismos de la evolución, hoy conocemos a esta macromolécula como ácido ribonucleico (RNA) y ácido desoxirribonucleico (DNA).

Otro rol importante por considerar, es la capacidad de las moléculas de replicarse en forma segura y dependiendo de las condiciones del medio ambiente en donde se desarrollan se dan los mecanismos de selección natural, este mecanismo permite el control seguro de las reacciones catalíticas dando origen a la formación de nuevas macromoléculas y con ello logra la especialización en las funciones ahora como macromoléculas complejas.

Otros grupos de células conocidas como células madre, estos precursores celulares tienen la habilidad de dar origen a diferentes filos de células, estas células tienen propiedades de diferenciarse en diferentes filos celulares confiriéndoles propiedades conocidas como células totipotenciales como es el caso de las células sanguíneas.

Como las células de los vertebrados no son permanentes, las células tienen que dividirse para sustituir a las células faltantes, este mecanismo de sustitución celular solo se logra por dos mecanismos:

1. Por simple duplicación de las células existente en donde cada célula dará origen a dos nuevas células.
2. Las células a sustituir pueden ser generadas a partir de una célula indiferenciada conocidas como célula madre, esta tipo de células pueden dividirse sin límites y también dar origen a diferente tipos de células, las propiedades que definen a estas células:
 - a) Son células indiferenciadas, esto quiere decir que fenotípicamente no tienen la morfología de las células que identifican a un tejido.

- b) se pueden dividir en forma ilimitada, esto quiere decir que este tipo de células están en nuestros tejidos desde que nacemos hasta la muerte.
- c) Cuando estas células se dividen, las células hijas tiene la facultad de seguir siendo células madre o pueden seguir un curso progresivo irreversible de diferenciación hasta llegar a tener la morfología de la célula que van a sustituir.

Ésta tesis se centra en los mecanismos básicos que sustentan la vida descubierta hasta el presente así como la capacidad de la naturaleza para la preservación de la misma.

En diversas ocasiones nos hacemos una pregunta básica: ¿qué es la vida?; la respuesta a esta pregunta sencilla y aparentemente engañosa ha sido esquivada a pesar del trabajo de los científicos durante varios siglos. La vida se ha considerado como una propiedad intangible que hace difícil una explicación tan sencilla.

La vida es compleja y dinámica, la vida es celular, la vida está organizada y auto mantenida, la vida se fundamenta en la información, la vida se adapta y evoluciona. Todo ser vivo está formado por células que contienen núcleos y estructuras complejas.

Desde el siglo XIX, es sabido que todo organismo viviente se desarrolla a partir de otros organismos vivientes y todas las células, que son elementos estructurales de tales organismos que proceden de otras células preexistentes.

Estos conceptos son principios fundamentales de la teoría celular, los cuales en coherencia con la teoría mendeliana de la herencia y la teoría de la evolución de las especies de Darwin las cuales son eje fundamental del desarrollo de la medicina moderna.

El cuerpo humano está formado por un gran número de células que puede llegar a 14 cifras, es decir unos 100 billones de células. Todas estas se desarrollan a partir de las células madre totipotenciales, pluripotenciales u multipotenciales que proceden todas ellas del óvulo fecundado y que forman el inicio de la gestación del embrión.

La importancia de las células troncales ha crecido enormemente en las últimas décadas debido al gran potencial que presentan para tratar enfermedades hasta hoy incurables como Parkinson, la diabetes tipo I, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, daños en la espina dorsal e incluso el cáncer, así como para realizar ensayos específicos de drogas y toxinas.

Se ha definido la importancia de la célula troncal embrionaria como aquella célula procedente de una masa celular interna de un blastocito con capacidad de auto-regeneración, división limitada y capacidad de diferenciarse en casi cualquier tipo celular.

De manera general, en las células eucariotas, en cada división mitótica se produce un acortamiento de los telómeros, lo cual compromete la integridad de los cromosomas. Este fenómeno puede dar lugar a alteraciones.

Las células madre o troncales son la reserva natural del cuerpo, que dan suministro a las células especializadas agotadas o dañadas. Todos tenemos células madre que trabajan en nuestro interior.

Es necesario generar células nuevas de manera constante simplemente para que nuestro cuerpo siga funcionando. Algunas células especializadas como las sanguíneas y las musculares, son incapaces de realizar copias de sí mismas mediante la división celular. En lugar de eso, su suministro procede de poblaciones de células madre.

Las células madre o troncales tienen la exclusiva capacidad de producir copias tanto de sí mismas siendo así la auto-renovación, como de otros tipos de células más especializadas, cada vez que se dividen. Las células madre o troncales son fundamentales por lo tanto para el mantenimiento de tejidos como la sangre, la piel y el intestino, que se renuevan constantemente, y del músculo, que puede aumentar según las necesidades del organismo y que con frecuencia sufre daños durante la actividad física.

En los últimos años se ha dado gran importancia desde que la terapia génica y la clonación son temas de discusión en la literatura mundial. Desde que en 1998 se aislaron y cultivaron exitosamente células madre procedentes de embriones humanos, la literatura científica ha recogido exhaustivamente cada acción relacionada con estas, existiendo cerca de 125 000 publicaciones científicas biomédicas en estos últimos 25 años y unos 33 000 desde el año 2000 al actual.

En la última década hemos visto cómo las células madre o troncales han pasado de ser un concepto de interés científico principalmente en el campo de la biología del desarrollo, a ocupar tantas páginas en las revistas científicas como en la prensa. Los conocimientos que en este campo de la medicina se vienen produciendo de forma casi diaria ha disparado las expectativas de los enfermos y de los médicos de que las células madre vayan a contribuir a la curación de múltiples enfermedades humanas devastadoras como la diabetes, la enfermedad de Parkinson, el infarto de miocardio u otras muchas.

En el centro del debate científico, político y ético se ha situado la utilización e investigación con células madre embrionarias.

A lo largo de las siguientes líneas discutiremos algunos conceptos básicos sobre lo que son las células madre, que se entiende por versatilidad de las células madre adultas y qué evidencias apoyan la existencia de células madre adultas pluripotenciales.

Finalmente, comentaremos cuáles son algunas de las aplicaciones clínicas en desarrollo en la actualidad y cuál puede ser, al menos desde nuestro punto de vista, el futuro en este campo.

CAPITULO 1

METODOLOGIA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la última década un gran número de estudios científicos han reportado que la pulpa dentaria de los dientes humanos contienen células madre multipotentes las cuales poseen la capacidad de iniciar la formación de estructuras dentarias y periodontales, así como se ha investigado y concluido que las células madre localizadas en dientes temporales y permanentes están capacitadas para iniciar terapias y tratamientos para la cura de enfermedades.

Las células madre generalmente se definen como células clonogénicas capaces de renovarse por sí mismas. Tienen la capacidad de auto-renovarse mediante divisiones mitóticas o bien de continuar la vía de diferenciación y producir células de uno o más tejidos maduros funcionales y plenamente diferenciados.

El nombre correcto es células troncales, existiendo dos tipos de células troncales o comúnmente conocidas como células madre y éstas se pueden obtener del embrión o tejidos embrionarios y las que se obtienen de organismos adultos o células madre adultas.

Las células madre son las encargadas de atraer la carga genética y crear los órganos en un bebé, y en el mundo, dos o tres personas diariamente se someten a un tratamiento de células madre. Al hacer uso de estas, diversas enfermedades de tipo sanguíneo como la leucemia, que es la tercera causa de muerte infantil en México y entre 100 y 150 mil personas que la sufren, y anemias, pueden ser atendidas.

En México se han utilizado para regeneración de tejidos y se han utilizado en 5 personas con infarto al miocardio un trasplante de este tipo de tejido el cual ha regenerado casi en su totalidad el corazón infartado.

El fin de los tratamientos con células madre o troncales consiste en reemplazar a las células enfermas y disfuncionales por células saludables y funcionales. La generación de tejidos humanos es hoy una realidad y la regeneración de órganos completos está cada vez más cerca.

Por su potencial de diferenciación y reproducción, las células madre están en investigación para tratar condiciones como mal de Parkinson, Alzheimer, accidentes cerebro-vasculares, esclerosis múltiples, reconstrucciones, enfermedad periodontales, regeneración de dientes, de córneas, regeneración de tejido cardíaco, válvulas cardíacas, tejido hepático, óseo, médula ósea, tejidos musculares, diabetes mellitus tipo I.

Es por ello de gran importancia tener los conocimientos necesarios sobre el uso de células madre para la regeneración de células de otro tipo, para el logro de nuevos avances científicos con base en la investigación profundizada de este tema y sus interacciones con la vida actual.

En esta última era tecnológica, existen muchas premisas acerca de cómo relacionar acertadamente la salud en el futuro con el campo de las células madre; este es muy amplio, dinámico y complicado ya que hay un abismo de información tanto para los médicos, los odontólogos y el público en general.

Por tanto surge la siguiente interrogante ¿Por medio de las células madre provenientes de dientes deciduos exfoliados se podrá preservar la salud?

1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.

Las células madre de dientes deciduos exfoliados, se han identificado como una población post-natal de células madre capaces de diferenciarse en células osteogénicas, odontogénicas, adipogénicas y neurales. Todas estas células sostienen actualmente un enorme potencial para el tratamiento terapéutico de desórdenes degenerativos neuronales como Alzheimer, Parkinson, esclerosis amiotrófica, enfermedades crónicas del corazón enfermedad periodontal y crecimiento de reemplazo de dientes y su soporte óseo.

De ahí la importancia de establecer el conocimiento actual de las células madres de la pulpa dental, para conseguir la salud en caso de ser afectada por alguna de estas enfermedades en el individuo.

A lo largo del tiempo muchos avances médicos han marcado un periodo de la historia, desde la invención de las vacunas hasta los trasplantes. Pero en la actualidad un avance en particular ha incrementado la calidad de vida de las personas: la utilización de células madre para el tratamiento de regeneración de células a partir de células no especializadas (células madre) que hasta hace algún tiempo se consideraba imposible.

Esta nueva e innovadora forma de la medicina moderna es uno de los más grandes descubrimientos de los últimos tiempos y les permite a las personas tener la seguridad y la confianza de obtener tratamientos efectivos y sin riesgo alguno para el paciente de acuerdo a la sintomatología de su enfermedad.

Las cualidades únicas de las células madre de auto-renovarse y de seguir produciendo la función para la que están programadas permiten a los médicos de hoy curar, tratar y prevenir todo padecimiento que lo requiera. Los pacientes, así como sus familias, aliviarán su dolor permanentemente, los tratamientos, cirugías y trasplantes serán más rápidos, efectivos y seguros.

El estudio profundo de este tema en particular nos permitirá abrir nuevos capítulos en la historia de la humanidad y comenzar una etapa donde los seres humanos llevarán una vida plena y donde los tratamientos dolorosos, costosos e inseguros sean cosa del pasado permitiéndole a toda persona, en este mundo cada vez más sumido en el caos, mirar al futuro con una nueva esperanza.

1.3 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Dar a conocer los avances médicos-científicos y establecer el estado actual producido por el uso de las células madre de la pulpa dentaria de los dientes deciduos exfoliados así mismo para la conservación de la salud del futuro.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Conocer cómo actúan las células madre en la regeneración del tejido celular.
- Mencionar los avances científicos más importantes en la investigación de las células madre de la pulpa de los dientes deciduos exfoliados.
- Identificar los órganos dentarios deciduos preferenciales para su conservación.

- Determinar la forma de almacenamiento para su conservación.
- Especificar el tipo de enfermedades que se pueden curar para la conservación de la salud a partir de las células madre de dientes primarios exfoliados.

1.4 HIPÓTESIS

DE TRABAJO

Las células madre de dientes primarios exfoliados nos ayudarán a regenerar diferentes tipos de tejidos y órganos del cuerpo humano para la conservación de la salud en un futuro.

NULA

Las células madre de dientes primarios exfoliados no nos ayudarán a regenerar diferentes tipos de tejidos y órganos del cuerpo humano para la conservación de la salud en un futuro.

ALTERNA

La salud en un futuro se podrá conservar mediante el uso de células madre de dientes primarios exfoliados ya que tienen la capacidad de regenerar diferentes tejidos y órganos del cuerpo humano.

1.5 VARIABLES.

VARIABLE INDEPENDIENTE

- Las células madre de la pulpa de dientes primarios exfoliados

VARIABLE DEPENDIENTE

- Conservación de la salud del futuro.

1.6 DEFINICION DE VARIABLES

DEFINICIÓN CONCEPTUAL

VARIABLE INDEPENDIENTE

- LAS CELULAS MADRE DE LA PULPA DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS

Son células criogénicas capaces de auto-Renovación, es decir, son células no especializadas que se renuevan durante largos periodos de tiempo por división celular; son capaces de diferenciación celular específica, pueden ser inducidas por un estímulo adecuado a diferenciarse de células con funciones especiales.¹

Son células que se han aislado de la pulpa remanente de los dientes deciduos exfoliados; contienen una población de células madre multipotenciales diferentes a las aisladas de la pulpa dental de los dientes permanentes.²

Existen diversos tipos de células madre de origen dental:

Células madre de la pulpa: Fueron las primeras células madre dentarias que se aislaron, provienen principalmente de terceros molares y dientes supernumerarios. Son aisladas durante la formación de la corona, son más proliferativas que si se aíslan más adelante.

Células madre del ligamento periodontal (Periodontal ligament stem cells o PDLSC): El ligamento periodontal tiene poblaciones de células que pueden diferenciarse tanto hacia cementoblastos como hacia osteoblastos, la abundante cantidad de estas células en el periodonto, mantienen la homeostasis y la regeneración del tejido periodontal.

¹ Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 2002; 81(8): 531-535.13.

² Shi S, Gronthos S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res* 2003; 18(4):696-704.

Células madre de la papila dental (Stem cells from the apical papilla o 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.

Células madre del folículo dental (Dental follicle precursor cells o 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; contiene células madre que son las formadoras del periodonto, aisladas de los terceros molares impactados, constituyen colonias clonogénicas en menor número que los demás tipos.³

VARIABLE DEPENDIENTE

- CONSERVACIÓN DE LA SALUD DEL FUTURO.

Se considera a la salud como el estado de bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de enfermedad, algunas personas pueden en realidad estar en un excelente estado de salud, pero por alguna razón no lo están y no tienen un estado mental de salud apropiado, o se pueden presentar situaciones en las que hay un funcionamiento saludable más no lo está en el estado físico actual.⁴

La salud para el futuro se considera como un estado de bienestar completo, físico, mental y social, tanto de los individuos como de las sociedades y de las comunidades. Importa entonces el individuo, pero también la comunidad y la sociedad en su conjunto, todas las sociedades estrechamente interrelacionadas en el escenario de la biosfera.⁵

³ Mathieu S, El-Battari A, Dejou J, About I. Role of injured endothelial cells in the recruitment of human pulp cells. Arch Oral Biol. 2005;50:109–113.

⁴ Clarke, A., & Cooper, C (2002). Psychological rehabilitation after disfiguring injury or disease; investigating the training needs of specialist nurses. J Adv Nurs, 1:18-26

⁵ Rogelia Perea Quesada, Educación para la salud: (Reto de nuestro tiempo), 2004

También definida la salud en el futuro como el completo estado de bienestar biopsicosocial auto percibido y se refiere al funcionamiento adecuado de las dimensiones biológicas, psicológicas y sociales del individuo.⁶

DEFINICIÓN OPERACIONAL

VARIABLE INDEPENDIENTE

- LAS CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS

Son aquellas que se pueden renovarse por sí solas para formar otras células y a su vez estas nuevas células pueden llegar a formar diferentes tejidos y órganos..

VARIABLE DEPENDIENTE

- CONSERVACIÓN DE LA SALUD DEL FUTURO.

La Salud debe ser aquel estado en el que el individuo se encuentre libre de enfermedad, el completo bienestar tanto físico como mental y de todas sus facultades, las cuales lo puedan llevar a generar una adecuada calidad de vida.

1.7 TIPO DE ESTUDIO

Este tipo de estudio es descriptivo, ya que se obtendrá un mayor conocimiento acerca del origen de las células madre, obtención de las mismas y el fin de su uso en la actualidad, para que de esta manera el odontólogo obtenga información que le será de utilidad en la práctica en el consultorio dental. Ya que se dará a conocer los avances médicos-científicos y establecer el estado actual producido por el uso de las células madre de la pulpa dentaria de los dientes deciduos exfoliados así mismo para la conservación de la salud del futuro.

⁶ Luis A. Oblitas, Luis A Oblitas Guadalupe, Psicología de la salud y calidad de vida, 2006

1.8 IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

Este estudio de tesis tiene como importancia informar al odontólogo de las actualizaciones odontológicas de uno de los descubrimientos más actuales que ha dado controversias alrededor del mundo y de los beneficios que se pueden obtener para la conservación de la salud con el uso de células madre.

1.9 LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El trabajo de tesis realizado tuvo ciertas limitaciones en cuanto a la recopilación de datos bibliográficos ya que algunos artículos de interés actual no se encuentran disponibles en bibliotecas digitales universitarias por ser revistas altamente especializadas.

CAPITULO 2

MARCO TEORICO

2.1 LAS CELULAS MADRE DE LA PULPA DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS.

LA VIDA ES CELULAR

Las células se diferencian mucho en estructura y función, pero todas están rodeadas por una membrana que controla el transporte de algunas sustancias químicas dentro y fuera de la célula. La membrana también participa en la respuesta de la célula al ambiente extracelular. Si se divide una célula en sus partes componentes, se detiene el funcionamiento vital. Las células se originan por la división de células que ya existe.

Las células son las unidades estructurales de los seres vivos. Una característica notable es su diversidad. Con independencia de su forma, tamaño o especie, las células son muy semejantes, todas están rodeadas por una membrana que las separa de su entorno y todas están formadas por las mismas clases de moléculas.

El siguiente logro evolutivo, fue el diseño de una membrana plasmática, dadas las propiedades del medio acuoso, donde el agua actúa como un bipolo, los fosfolípidos forman las primeras micelas y con ello se forma un medio intracelular que separa las funciones intracelulares del medio externo.

Este ancestro común, esta primera estructura celular altamente especializada la conocemos como célula "Procariótica". Durante millones de años estas células le dan el color y la atmósfera a nuestro planeta, un miembro de este grupo son las cianobacterias, estas bacterias obtiene su energía de la luz solar y como substrato de sus reacciones bioquímicas utilizan el carbón, en forma de CO_2 al igual que al nitrógeno N_2 originando así la fotosíntesis, con la liberación del oxígeno O_2 , este oxígeno liberado en la atmósfera da origen al siguiente cambio en el medio ambiente y por ende a la evolución, y aunque el oxígeno es un oxidante tóxico, lo encontramos en nuestro medio ambiente en una concentración del 21%.

Ahora estamos ante otro cambio evolutivo en la producción de la energía para todas las reacciones bioquímicas intracelulares, en donde la materia prima energética son las biomoléculas de hidrato de carbono, que al ser biotransformadas en un ciclo metabólico anaeróbico que es incompleto, teniendo como productos finales al ácido láctico y al etanol; mientras que las bacterias aeróbica que se desarrollaron, utilizan por completo al substrato hidrato de carbono y como catalizador el oxígeno (O_2), dando como productos finales energía en forma de trifosfato de adenosina y como desecho metabólico producen agua (H_2O) y bióxido de carbono (CO_2).

Siguiente novedad evolutiva, la célula eucariótica, tiempo histórico evolutivo, hace mil quinientos millones de años, como lo referimos, la saturación de oxígeno al 21%, resulta dañina a las arqueobacterias, cuyo ciclo metabólico es anaeróbico, por lo cual tienen que refugiarse en habitat carentes de oxígeno, en ese ecosistema de transición se da el siguiente cambio en la evolución.

Una célula anaeróbica se refugia en una célula aeróbica , dando origen a una simbiosis de beneficio mutuo, ahora esta célula aeróbica lleva consigo otro organelo que lo conocemos como mitocondria.

Siguiente paso, ¿Cómo células simples se organizan para formar organismos multicelulares?, ¿Cuál fue el mecanismo ambiental que genera esta nueva evolución?, quizás fue la necesidad de colaboración y la división de las funciones así se forman las primeras colonias celulares, que beneficio puede representar una colonia, la colaboración y así proteger la división celular y hacer más efectiva la utilización de los substratos. Los organismos multicelulares dependen de la cohesión entre ellos.

Las células eucariotas, han desarrollado mecanismos eficientes para lograr el objetivo de mantenerse unidades, uno de los mecanismos básicos que desarrollaron fue el de mantenerse unidades después de la división celular y el primer mecanismo que se desarrollo fue el de crear puentes intercitoplasmáticos entre ellas.

Otro importante mecanismos fue la producción de una matriz extracitoplasmáticas que mantiene adherida las paredes celulares, dando origen a los epitelios, esta invención evolutiva permitió seguir el procesos en los organismos multicelulares con la formación ese grupos celular externos o ectodermo y grupos epiteliales internos llamado endodermo, el espacio entre ambos epitelios en la secuencia evolutiva da origen a un espacio de reacciones metabólicas internas naciendo así otro grupo de celular llamado mesodermo.

Ahora ya tenemos un epitelio externo que esta en contacto con un medio ambiente con el cual se interrelaciona y se adapta a los cambios, de igual manera existe un espacio interno, la siguiente hazaña, es la comunicación intracelulares para lograr la integración y posteriormente la especialización de las funciones celulares del nuevo organismo multicelular, a este paso lo llamamos memoria en donde cada grupo celular adquiere la especialización para mantener y formar parte de un organismo multicelular.

Para que las células se sincronicen en las funciones especializadas que demanda un organismo multicelular, en donde las funciones deben ser sincronizadas, definidas, orientadas a objetivos definitivas para mantener su homeostasis, y continuar evolucionado en relación directa a las modificaciones de su ecosistema, las células tuvieron que implementar los mecanismos de comunicación intercelular, siguiente logro en la historia del tiempo celular.

En el cuerpo de un organismo vertebrado existen mas de 200 tipos distintos de células, interrelacionadas unas con otras, por ejemplo la unión neuromuscular, esta pequeña área involucra tres tipos distintos de células, como son una célula muscular, una célula nerviosa, una célula de Schwann.

Cuando hablamos de células madre nos planteamos un sin fin de preguntas como por ejemplo, que tipo de señales se necesitaron para este hecho de tres mil quinientos años de antigüedad, porque tenemos que tener presente, que estamos hablando de organismos multicelulares con especialización de funciones que integraran un todo.

A su vez cuando nos referimos a las células aunque formen parte de un todo, ella tiene su individualidad como cualquier organismo unicelular; como lograr que un grupo de células realicen la misma función en un momento determinado, de ahí que ahora abordaremos los mecanismos de comunicación intercelulares, como cualquier modelo necesitamos un emisor, un medio de difusión de la señal y por ultimo un receptor, ahora bien, a nivel molecular una célula puede emitir señales paracrino, señales sinápticas y señales endocrinas.

En las señales paracrino, la señal es expulsada por la célula emisora al medio ambiente circundante, por lo tanto la señal alcanzara a otras células en un radio de acción circundante, tiene una acción inmediata pero su acción es de corta duración ya que puede ser desactivada por enzimas extra celulares o inmovilizada por la matriz extra celular.

La comunicación sináptica es más especializada, puede comprometer células receptoras muy distantes, y el emisor de la señal se ha especializado para recibir las señales de grupos celulares y transmitir la información a grupos de células distantes, y así se desarrolla la neurona en la historia de la evolución, esta célula recibe la información a través de sus dendritas, descodifica y perfecciona la señal en su cuerpo, utilizando su memoria contenida en los genes, y a través de su axón en su segmento más distante libera un neurotransmisor, o señal sináptica.

Por último tenemos las señales endocrinas en donde un grupo de células especializadas vierten sus señales al torrente sanguíneo, el cual transporta la señal conocida como hormona a todas las células blancas y aunque es una señal lenta, se mantiene continua. Otro de las maravillas en los organismos multicelulares ha sido el desarrollo de receptores especializados en la cara externa de la pared celular que les ha conferido la especialización a grupos celulares y con ello optimizar las funciones de la célula.

Los cultivos celulares han demostrado que si un grupo celular es removido de su tejido para ser cultivado *in vivo*, este grupo celular continúa sus divisiones manteniendo la morfología y función del grupo original del que formó parte, si estas células de cultivo son expuestas a medio ambientes distintos, desarrollan cambios de adaptación, este mecanismo se conoce como modulación, por ejemplo los fibroblastos pueden cambiar en forma reversible a células cartilaginosas, esta transformación es afín a grupos celulares que comparten similitud en un determinado grupo de tejidos (fibroblastos, condrocitos).

¿QUÉ ES LA CÉLULA?

Una célula es la unidad morfológica y funcional de todo ser vivo. La célula es el elemento de menor tamaño que puede considerarse vivo. Cada una de las células está rodeada por una membrana semipermeable que varía en su composición y función tanto alrededor de una superficie celular como entre las diferentes clases celulares.

La teoría celular, propuesta en 1839 por Matthias Jakob Schielden y Theodor Schwann postula que todos los organismos están compuestos por células y que todas las células derivan de otras precedentes. De este modo, todas las funciones vitales emanan de la máquina celular y de la interacción entre células adyacentes; además, la tendencia de la información genética, base de la herencia, en su ADN permite la transmisión de aquella de generación en generación.¹

PROPIEDADES BIOLÓGICAS Y ESTRUCTURALES GENERALES DE LAS CÉLULAS

La sustancia viva presente en los vegetales y los animales se denomina protoplasma, por lo tanto, la célula es la mínima porción de protoplasma que posee existencia independiente. Los organismos animales más simples, los protozoos están formados por una única célula, pero todos los animales superiores pertenecen a los organismos multicelulares o metazoos que se puede considerar como un estado de células individuales.

La sustancia viva de la célula o protoplasma incluye el núcleo compuesto por nucleoplasma, y el protoplasma circundante o citoplasma. Toda la célula está rodeada por una membrana muy delgada de protoplasma especializado, la membrana celular o plasmalema que determina los límites de la célula como unidad estructural. Del mismo modo, el nucleoplasma se mantiene separado del citoplasma por medio de una membrana de protoplasma especializado, la membrana nuclear o nucleoma.

El núcleo y el citoplasma contiene varias estructuras identificables con el microscopio óptico, denominadas organelas e inclusiones. Se considera a las organelas como los órganos internos pequeños de la célula. Son unidades de protoplasma especializado, con funciones celulares específicas.

¹ Bruce Albert & Dennis Ray: Molecular biology of the Cell Editorial:Garland. Tercera Edición 1996

Las inclusiones son prescindibles y a menudo componentes celulares temporarios, que sintetiza la misma célula o son captados del medio circundante. El resto del citoplasma que rodea las organelas y las inclusiones, se denomina citosol.

FORMA Y TAMAÑO DE LAS CÉLULAS

Los mamíferos están formados por gran cantidad de distintos tipos celulares, cada uno con funciones específicas. La especialización funcional causa la correspondiente diferencia de aspecto, que permiten identificar los distintos tipos celulares.

Forma: La relación entre forma y función se observa con mayor claridad en las células nerviosas, que poseen largas prolongaciones con las cuales logran hacer contacto con células muy alejadas, a las que afectan a pesar de la apreciable distancia que las separa. Sin embargo, la forma de las células no está condicionada sólo por su función. En un medio líquido muchas células adoptan una forma redondeada o esférica.

Cuando las células se encuentran en masas compactas su forma aparece afectada por la presión ejercida por las células circundantes, igual que en las burbujas de jabón. En consecuencia, adoptan la forma poliédrica, es decir, con muchas caras.

Tamaño: El tamaño es muy variable. En promedio de la mayoría de las células varía entre 10-60 μ ., si bien las más pequeñas tienen un diámetro de 4 μ m. Algunos grupos animales poseen células de mayor tamaño que otros. No existe relación entre el tamaño de un animal y el tamaño de las células que las componen.

CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LAS CÉLULAS

Las células poseen propiedades fundamentales denominadas vitales, porque precisamente son expresión de que las células son cosas vivas, no inanimadas. En un organismo animal pluricelular, la considerable especialización de los distintos tipos celulares implica que no todas estas propiedades estén presentes en la totalidad de las células. Por lo tanto, el elevado nivel de desarrollo de una función en un determinado tipo celular a menudo se produce en detrimento de otras propiedades.

Absorción: Representa la capacidad celular de captar sustancias del medio circundante.

Secreción: Ciertas células están capacitadas para transformar las moléculas absorbidas en un producto específico, que luego es eliminado bajo la forma de secreción.

Excreción: Las células pueden descartar los productos de desecho formados por sus procesos metabólicos.

Respiración: Las células producen energía mediante la utilización del oxígeno absorbido en la oxidación de los nutrientes. Esta degradación de los alimentos, que consume oxígeno, se denomina respiración celular.

Irritabilidad: Es la capacidad de las células de reaccionar ante un estímulo o una acción mecánica o química. Todas las células son irritables, pero esta propiedad está más exacerbada en las células nerviosas.

Conductividad: Una de las posibles reacciones ante un estímulo irritante es la formación de una onda excitatoria o impulso, que se extiende desde el punto de irritación hacia toda la superficie de la célula. La capacidad de transmitir un impulso se denomina conductividad. La irritabilidad y la conductividad son las principales propiedades fisiológicas de las células nerviosas.

Contractilidad: Se designa así la capacidad de la célula de acortarse en una dirección determinada, como reacción ante un estímulo. La contractilidad es una característica especial de las células musculares.

Reproducción: Las células poseen la capacidad de renovarse por crecimiento y división. El crecimiento celular está limitado por la síntesis de una mayor cantidad de sustancia celular, mientras que mediante la división celular se generan células nuevas, por participación de las ya existentes.

COMPONENTES QUÍMICOS DE LAS CÉLULAS

Las propiedades de las células vivas están limitadas por las características de las moléculas que las componen. Los componentes químicos de la célula se pueden dividir en inorgánicos y orgánicos. La mayor parte de la célula está compuesta por agua, mientras que casi toda la totalidad del resto está formado por los compuestos orgánicos.

Agua: Es indispensable, dado que casi todas las reacciones químicas y, en consecuencia, las actividades celulares, se producen en medio acuoso. Esto se debe a una de las propiedades más importantes y básicas del agua, la capacidad para actuar como solvente de sustancias con carga y polares lo cual a su vez, se relaciona con el pequeño tamaño de la molécula de agua y su fuerte polaridad.

La polaridad de la molécula de agua permite que penetre entre los iones u otras moléculas polares de las sustancias sólidas y se forme una cubierta en la superficie de las demás moléculas o iones, por lo que se produce una fuerte disminución de la atracción entre estos estímulos. De esta manera, se separan y se disuelven.

La polaridad de las moléculas de agua contribuye también a que se formen múltiples enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua vecinas. De este modo, en todo momento, cada molécula de agua forma 3 enlaces de hidrógeno con las moléculas vecinas de agua en estado líquido, lo que crea un reticulado tridimensional de moléculas de agua, con uniones muy fuertes. En consecuencia, las sustancias no polares, que carecen de sitios con carga, no se pueden adosar al reticulado de las moléculas de agua, por lo que no se disuelven.

Si por el contrario, las moléculas intentan penetrar en el reticulado de moléculas de agua poseen sitios polares o con carga, competirán en atracción con las moléculas de agua, por ende, el reticulado se puede abrir y formar un espacio alrededor de la molécula polar.

Los compuestos con enlaces solubles en agua se denominan hidrófobas. Si gran cantidad de estas sustancias no polares se colocan en agua, las moléculas presionadas intentarán unirse y formar esferas para disminuir la superficie que está en contacto con el agua. Este fenómeno se denomina atracción hidrófoba o no polar. Las relaciones entre agua y moléculas polares y no polares tienen gran importancia para la estructura de las células, en especial para las propiedades de la membrana.

La gran fuerza de atracción entre las moléculas de agua es causal de la gran capacidad de acumular calor que tiene el agua, dado que el calor entregado primero debe romper los enlaces hidrógeno, antes de que aumente la temperatura. Este proceso es muy importante para la estabilización de la temperatura de las células. La gran tensión superficial del agua también se debe a la unión entre las moléculas.

Sales: Los iones de las sales minerales tienen gran importancia en el mantenimiento de la presión osmótica dentro de la célula. Las concentraciones intracelulares difieren de las del líquido extracelular. La mayor concentración de aniones celulares corresponde al fosfato. Ciertos iones inorgánicos son cofactores imprescindibles de procesos enzimáticos.

Proteínas: Tienen importancia fundamental en la estructura y la función de las células y del organismo como unidad. Forman parte de las moléculas estructurales celulares y contribuyen a la fuerza de tracción en estructuras extracelulares. Algunas proteínas son secretadas como enzimas digestivas o anticuerpos.

Las proteínas tienen especial importancia en el metabolismo celular compuesto por todas las reacciones químicas de la célula. Algunas reacciones metabólicas son degradadas, en otras se produce la formación o síntesis de membranas y se denominan anabólicas.

El especial papel que desempeñan las proteínas en el metabolismo celular se debe a que casi todas las reacciones químicas involucradas son catalizadas por enzimas y a que casi todas las enzimas conocidas son proteínas.

Lípidos: Representan un grupo heterogéneo de sustancias con la característica común fundamental de ser poco solubles en agua, pero muy solubles en solventes orgánicos. Esto se debe a que los lípidos están compuestos en su totalidad o en gran parte a grupos no polares. Se encuentran en las células como reserva energética y como componente estructural, bajo la forma de membranas.

Triacilgliceroles o triglicéridos: Su función principal es depósito de energía concentrada, dado que se acumulan en las células como gotas de tamaño variable. Los triglicéridos son ésteres de ácidos grasos y glicerol y se pueden hidrolizar para dar los componentes, tras lo cual los ácidos grasos se oxidan para producir energía.

Desde el punto de vista químico los ácidos grasos son largas cadenas hidrocarbonadas con un grupo de carboxilo en un extremo; la mayor parte de los ácidos grasos de importancia biológica tienen cantidades pares de átomos de carbono. Los ácidos grasos saturados no contienen dobles enlaces, mientras que los ácidos grasos insaturados tienen por lo menos un enlace doble.

Fosfolípidos: Son importantes componentes de la membrana celular, debido a que presentan la notable propiedad de tener un extremo hidrófobo, que rechaza el agua, y un extremo hidrófilo que la atrae. Son parcialmente solubles en agua y en grasas, característica denominada anfipatía que contribuye a la capacidad de la membrana de actuar como barrera entre regiones con funciones diversas.

Esteroides: Derivan del fenantreno y contiene 4 sistemas cíclicos de carbono. Uno de los principales es el colesterol, que compone las membranas celulares y también intervienen en la formación de distintas hormonas.

Glucolípidos: Compuestos que contienen un grupo hidrocarburo en lugar de uno fosfato, son antipáticos, debido a la solubilidad del grupo hidrocarbonado; intervienen en la construcción de las membranas celulares.

Hidratos de carbono: Tienen función de fuente de energía y de componente estructural para la célula. Se dividen en monosacáridos, disacáridos y polisacáridos.

Las pentosas son monosacáridos importantes ribosa y desoxirribosa, que componen los ácidos nucleicos y la hexosa glucosa que es la fuente de energía más importante de la célula. Los disacáridos se forman por unión de dos monosacáridos con eliminación de una molécula de agua. Los más importantes son la sacarosa que se acumulan en las células vegetales y el azúcar de la leche o la lactosa que se sintetiza y secreta por las células de las glándulas mamarias. Los polisacáridos se forman por la unión de muchas moléculas de monosacáridos.

Ácidos nucleicos: Existen dos tipos de ácidos nucleicos en las células denominados ácido desoxirribonucleico o DNA y ácido ribonucleico o RNA. El DNA se encuentra casi con exclusividad en el núcleo celular mientras que el RNA es sintetizado allí y luego transportado al citoplasma.

TIPOS CELULARES

Todo lo vivo está formado por células procariotas o células eucariotas. Las procariotas, que comprenden las bacterias y las arqueas, carecen de un orgánulo rodeado por una membrana denominada núcleo. Las eucariotas comprenden todas las especies restantes. Estas células contienen un núcleo y estructuras complejas que no se observan en las procariotas.

ESTRUCTURA DE LAS CELULAS PROCARIOTAS

Los procariotas son un grupo inmenso y heterogéneo en el que se encuentran las bacterias y las arqueas. El aspecto externo de la mayoría de los procariotas es semejante. Los procariotas se caracterizan por:

- Tamaño relativamente pequeño
- La capacidad que tienen para moverse
- Su retención de colorantes específicos

Dado que estas características son insuficientes para diferenciar a las miles de especies que se conocen en la actualidad, la mayoría se identifican por características más sutiles entre las que se encuentran:

- Los requerimientos nutritivos
- Las fuente de energía
- La composición química
- Las capacidades biomecánicas

Características comunes de las células procariotas:

- Paredes celulares
- Membrana plasmática
- Moléculas de DNA circular
- Ausencia de orgánulos internos rodeados por membranas

Las bacterias están conformadas por células procariotas y son las más reconocidas dentro de esta clasificación.

PARED CELULAR

La pared celular procariota es una estructura semi rígida compleja cuya finalidad principal es el sostén. Mantiene la forma del organismo y lo protege de los daños mecánicos. La resistencia de la pared celular se debe en gran parte a la presencia de polímeros complejos que contienen péptidos e hidratos de carbono.

En las paredes celulares de muchas bacterias la red formada por estos polímeros se denomina peptidoglucano. Algunas bacterias segregan sustancias, como polisacáridos y proteínas, denominadas colectivamente glucocáliz, que se acumulan en el exterior de la célula. Dependiendo de la estructura y composición de este material, el glucocáliz puede denominarse capa de limo o cápsula. Las capas de limo son acumulaciones desorganizadas de material gelatinoso que sólo están unidas laxamente.

De forma diferente, el material de las cápsulas está muy organizado y unido firmemente a la pared celular. Algunas especies bacterianas son especialmente patógenas debido a que su cápsula les permite evitar la detección o el daño por el sistema inmunitario del hospedador, unirse a las células hospedadoras para facilitar la colonización, y segregar exotoxinas que producen daño a la célula hospedadora.

El grosor y la composición química de la pared celular y sus estructuras adyacentes determinan la avidez con la que la pared celular y estructuras adyacentes determinan la avidez con la que la pared celular capta o retiene colorantes específicos. La mayoría de las células puede diferenciarse por su retención del colorante violeta cristal durante el procedimiento de tinción de Gram las que pueden retener el colorante se denominan grampositivas, y lo hacen debido a que sus paredes celulares tienen una capa gruesa de peptidoglucano.

Por el contrario, las células gramnegativas poseen una capa fina de peptidoglucano. Con frecuencia, esta capa fina está rodeada por una bicapa lipídica fina exterior que tiene proteínas integradas y unidas a polisacáridos. Las paredes celulares de las arqueas son de composición bastante variable y algunas no contienen paredes celulares.

MEMBRANA PLASMÁTICA

Directamente dentro de la pared celular se encuentra la membrana plasmática, actúa como barrera de permeabilidad selectiva y posee proteínas receptoras que detectan los nutrientes y las toxinas de su entorno.

Se encuentran ahí también numerosas clases de proteínas transportadoras que participan en la captación de nutrientes y en la eliminación de los productos de desecho.

Dependiendo de la especie del organismo, puede también hacer proteínas que actúan en los procesos de transducción de energía como la fotosíntesis y la respiración.

La composición de las membranas de las arqueas es notablemente diferente de la de las bacterias y las eucariotas. En lugar de los ácidos grasos de cadena lineal ligados al glicerol a través de enlaces de éste, que habitualmente se encuentran en los lípidos que componen la membrana, las cadenas hidrocarbonadas de las membranas de las arqueas están ligadas por enlaces de éter. Además, los lípidos de las membranas de las arqueas contiene también algunos hidrocarburos de cadena ramificada.

CITOPLASMA

A pesar de la ausencia de membranas internas, las células procariotas parecen tener compartimientos funcionales. El más evidente es el núcleo, una región espaciosa de forma irregular que contiene una molécula larga de DNA circular denominada cromosoma. El cromosoma bacteriano está unido a la membrana plasmática. Normalmente posee numerosas regiones de una estructura muy enrollada y otras que están desenrolladas. También se encuentra dentro del núcleo los complejos proteicos que participan en la síntesis de DNA y la regulación de la expresión de los genes.

Los plásmidos normalmente proporcionan a la célula alguna ventaja bioquímica sobre las otras células que carecen de ellos. En presencia del antibiótico, las células resistentes sintetizan una proteína que inactiva al antibiótico antes de que éste pueda dañar a la célula. Estas células continúan creciendo y reproduciéndose, mientras que las células susceptibles mueren.

A bajos aumentos, el citoplasma de los procariotas tiene un aspecto uniforme y granuloso, excepto los cuerpos de inclusión, que son gránulos grandes que contienen sustancias orgánicas o inorgánicas. Entre los cuerpos de inclusión se encuentran los polifosfatos. La porción restante del citoplasma está llena de ribosomas y muchas clases de enzimas y complejos moleculares que realizan tareas de rutina como la síntesis y degradación de las biomoléculas.

PILI Y FLAGELOS

Muchas células bacterianas tienen apéndices externos. Los pilis son estructuras que permiten a las células unirse a las fuentes alimenticias y a los tejidos de los hospedadores.

El flagelo es un filamento proteico flexible con forma de sacacorchos que se utiliza para el movimiento. Las células son empujadas hacia delante cuando giran los flagelos, en una dirección en contra del sentido de las agujas del reloj, mientras que el giro en sentido de las agujas del reloj produce la detención y un movimiento tambaleante, que permite a la célula volver a orientarse y realizar un nuevo recorrido hacia delante. El filamento del flagelo está anclado a la célula por un complejo proteico. Entre los muchos componentes de este complejo se encuentran las proteínas motoras, que convierten la energía química en movimiento rotatorio.

ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS EUCARIOTAS

La complejidad estructural de las células eucariotas permite una regulación mucho más sofisticada de los procesos vivos que la que es posible en los procariotas. Los orgánulos y otras estructuras dentro de éstas células están organizados en entidades dinámicas eficaces y muy integradas. Aunque la mayoría de las células eucariotas posee características estructurales semejantes, no existe una célula característica.

Cada tipo celular posee sus propias características estructurales y propiedades funcionales. Sin embargo, son lo suficientemente similares que es útil presentar los componentes básicos. La estructura de una célula animal está formada por:

- Retículo endoplásmico rugoso
- Ribosomas
- Núcleo
- Nucléolo envoltura nuclear
- Centriolo
- Vesícula
- Aparato de Golgi
- Membrana plasmática
- Citoplasma
- Microtúbulo
- Retículo endoplásmico liso
- Lisosoma
- Mitocondria

MEMBRANA PLASMÁTICA

Como todas las membranas celulares está formada por una bicapa lipídica en la que realizan muchas de sus funciones las proteínas integradas y las unidas. Sobre la superficie externa de muchas células eucariotas hay una estructura denominada glucocáliz que está formado, en gran medida, por moléculas de hidratos de carbono unidas a las proteínas de la membrana y a determinadas moléculas de lípidos.

La membrana plasmática de las células eucariotas realiza varias funciones vitales; como todas las membranas plasmáticas, proporciona a la célula la forma y parte de la resistencia mecánica y protección, así como una barrera de permeabilidad. El glucocáliz relativamente grueso colabora en estas funciones.

La membrana plasmática, que posee una diversidad de canales complejos que transportan iones, moléculas y receptores que unen las moléculas señalizadoras, también participa en diversas clases de transporte y de procesos de señalización.

Las membranas plasmáticas de las eucariotas multicelulares poseen propiedades estructurales que les permiten operar dentro de grupos de células. Las porciones especializadas de la membrana plasmática contienen complejos moleculares que permiten la formación de contactos fuertes entre las células para facilitar el transporte de metabolitos entre éstas, y el funcionamiento de las células integrado de las células dentro de los tejidos y los órganos.

En los tejidos animales, las células segregan proteínas e hidratos de carbono que forman la matriz extracelular, un material gelatinoso que une a las células y los tejidos. En las células vegetales, la protección la proporciona principalmente una pared celular gruesa formada primariamente por fibras de polisacárido celulosa, que sintetizan los complejos enzimáticos de la superficie de la membrana plasmática. Las fibras de celulosa recién sintetizadas quedan integradas en una matriz que contiene otros polisacáridos y algunas proteínas. La estructura rígida de la pared celular protege a la célula del daño que producirá la presión enorme del agua en las plantas vasculares.

NÚCLEO

Está formado por un nucleoplasma rodeado por una envoltura nuclear. El nucleoplasma es una materia con abundante DNA en el que las proteínas, denominadas láminas, forman una red fibrosa que proporciona un soporte estructural. Una característica destacada del nucleoplasma es una red de fibras de cromatina formada por DNA y proteínas de empaquetamiento del DNA.

La envoltura nuclear está formada por dos membranas que se fusionan en estructuras denominadas poros nucleares. La membrana nuclear externa es continua con el retículo endoplásmico rugoso.

Los poros nucleares son estructuras relativamente grandes y complejas a través de las cuales pasan la mayoría de las moléculas que entran y salen del núcleo. Muchas de estas sustancias se difunden a través del complejo de poros nucleares. El movimiento de las moléculas más grandes, como el RNA y las proteínas grandes dentro y fuera del núcleo se cree que está regulado por proteínas componentes de un complejo de transporte situado en el centro, denominado tapón de poros nucleares. El nucleolo es el lugar de la síntesis de RNA ribosómico. Su contenido elevado de RNA le hace teñirse de forma diferente al resto del núcleo.

RETÍCULO ENDOPLÁSMICO

Es un sistema de túbulos, vesículas y grandes sacos planos membranosos interconectados. Una indicación de su importancia en el funcionamiento celular es que frecuentemente constituye más de la mitad de las membranas totales de una célula. Las láminas continuas de membranas de RE plegadas repetidamente encierran un espacio interno denominado luz del RE. Este compartimiento, que se denomina espacio de las cisternas, está totalmente separado del citoplasma por la membrana de RE.

Existen dos formas de retículo endoplásmico:

- **Rugoso:** Participa principalmente en la síntesis de proteínas de las membranas y las proteínas que va a exportar de la célula, se denomina así debido a los numerosos ribosomas que salpican su superficie citoplásmica.
- **Liso:** Carece de ribosomas unidos, aunque las membranas son continuas con las del retículo endoplásmico rugoso, sus apariencias físicas pueden ser significativamente diferentes. Entre las funciones se encuentran la síntesis de lípidos y la biotransformación, un proceso por el cual se separan para su eliminación las moléculas orgánicas insolubles al agua.

RIBOSOMAS

Son complejos de RNA y proteínas con un diámetro de 20 μ , cuya función es la biosíntesis de las proteínas. Formados por diversas proteínas y una clase de RNA denominado RNA ribosómico. Los ribosomas son estructuras complejas que contiene subunidades de forma irregular y de tamaño desigual, se juntan para formar los ribosomas completos cuando se inicia la síntesis de proteínas; cuando no se utilizan las unidades ribosómicas, están separadas.

El número y la distribución de los ribosomas de una célula dependen de la actividad metabólica relativa y de las proteínas que se sintetizan. Aunque los ribosomas de las eucariotas son más grandes y complejos que los de las procariotas, en su forma global y su función son similares.

APARATO DE GOLGI

Descubierto en 1898 por el Conde Camilo Golgi, formado por vesículas membranosas en forma de saco, relativamente grandes y aplanadas que se parecen a una pila de platos, participa en el empaquetamiento y la distribución de los productos celulares hacia los compartimentos interno y externo.

Tiene dos caras. La lámina, situada más cerca del retículo endoplásmico, está en la cara formadora, mientras que la que está en la cara maduradora, está habitualmente cerca de la porción de la membrana plasmática de la célula que actúa en la secreción. Sobresalen del RE y se funden con la membrana cis del aparato de Golgi pequeñas vesículas membranosas que contienen proteínas y lípidos recién sintetizados. Estas moléculas se transportan desde un saco de Golgi al siguiente por vesículas donde son procesadas por enzimas.

Una vez que alcanzan los productos, la cara trans se dirige a otras partes de la célula. Los productos de secreción, como las enzimas digestivas o las hormonas, se concentran dentro de vesículas secretoras que sobresalen de la cara trans. Los gránulos secretores permanecen almacenados en el citoplasma hasta que se estimula su secreción.

El proceso de secreción, denominado exocitosis, consiste en la fusión de los gránulos unidos a la membrana con la membrana plasmática.

LISOSOMAS

Aunque su aspecto difiere de un tipo celular a otro, son típicamente orgánulos esféricos con forma de saco con un diámetro promedio de 500nm. Rodeados por una única membrana, los lisosomas contienen gránulos que son agregados de enzimas digestivas. Estas proteínas se denominan hidrolasas ácidas debido a que requieren de un medio ácido para actuar adecuadamente y a que utilizan las moléculas de agua para escindir las moléculas grandes en fragmentos.

Los lisosomas actúan en la digestión intracelular y extracelular. Son capaces de degradar la mayor parte de las biomoléculas. Los lisosomas participan en la vida celular de tres formas diferentes:

1. Mediante la digestión de las moléculas del alimento y otras sustancias captadas en la célula por endocitosis
2. Mediante la digestión de los componentes celulares gastados o innecesarios
3. Mediante la degradación del material extracelular

Son especialmente interesantes dos propiedades de la membrana lisosómica. La primera es que determinadas proteínas de la membrana transportan protones a través de la membrana, creando así el medio ácido que se requiere dentro de los lisosomas. La segunda es que en determinadas circunstancias las enzimas lisosómicas se escapan a otras partes de la célula. Esto normalmente tendría consecuencias devastadoras, dado que todo el contenido celular sería finalmente degradado.

PEROXISOMAS

Son pequeños orgánulos membranosos esféricos que contienen enzimas oxidativas. Estos orgánulos, cuya composición enzimática varía entre las especies y las células dentro de un organismo individual, son conocidos por su participación en la generación y degradación de moléculas tóxicas denominadas peróxidos.

MITOCONDRIAS

Son orgánulos celulares encargados de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular. Actúan, por lo tanto, como centrales energéticas de la célula y sintetizan ATP a expensas de los carburantes metabólicos.

La mitocondria presenta una membrana exterior permeable a iones y metabolitos y muchos polipéptidos. Eso es debido a que contiene proteínas que forman poros llamados porinas, que permiten el paso de moléculas de hasta 10 kDa y un diámetro aproximado de 2nm.

Las mitocondrias están rodeadas de dos membranas claramente diferentes en sus funciones y actividades enzimáticas, que separan tres espacios:

- El citosol
- El espacio intermembrana
- La matriz mitocondrial

Membrana externa: Es una bicapa lipídica exterior permeable a iones, metabolitos y muchos polipéptidos. Eso es debido a que contiene proteínas que forman poros, llamadas porinas o VDAC, que permiten el paso de grandes moléculas de hasta 10.000 Dalton. La membrana externa realiza relativamente pocas funciones enzimáticas o de transporte. Contiene entre un 60 y un 70% de proteínas.

Membrana interna: Contiene más proteínas, carece de poros y es altamente selectiva; contiene muchos complejos enzimáticos y sistemas de transporte transmembrana que están implicados en la translocación de moléculas.

Esta membrana forma invaginaciones o pliegues llamadas crestas mitocondriales, que aumentan mucho la superficie para el asentamiento de dichas enzimas. En la mayoría de los eucariotas, las crestas forman tabiques aplanados perpendiculares al eje mitocondrial, pero en algunas protistas tienen forma tubular o discoidal.²

CÉLULAS MADRE TRONCALES, DIVISION CELULAR Y ACTIVIDAD TELOMERASA

La biología de las características y el comportamiento de las células troncales ha acaparado buena parte de la atención del ambiente científico en los últimos años. La información relacionada con las células troncales es controvertida y la primera controversia surge cuando se define qué es una célula troncal. Su definición está basada en sus características funcionales y no en las morfológicas.³

DEFINICIÓN

Se puede definir a las células troncales como aquellas que tienen las siguientes características:

1. Son células que carecen de marcadores de diferenciación específicos.
2. Tienen la potencialidad de proliferación por tiempos prolongados
3. Tienen la capacidad de automantener la población en número relativamente estable, a través del mecanismo de división asimétrica, por el cual cada célula troncal produce al dividirse dos células hijas: una de ellas conserva las características de célula troncal, y la otra célula adquirirá la determinación hacia un linaje
4. Producen progenias de células progenitoras, también llamadas transitorias, comprometidas a determinados linajes celulares que, a su vez, son las que darán origen a las células diferenciadas y funcionales de los distintos órganos.

² De Alberts, Bruce-Bray, Dennis-Lewis. Biología Molecular de la Célula 3º Ed. Omega Editorial, España

³ Moraleda JM, Ruiz F, Blánquez M, Arriba F. ¿Qué son las células madre? Hematología Mol 2004; 3:2-5.

5. Tienen la capacidad de participar en la regeneración de tejidos e condiciones fisiológicas.

Una célula madre es aquella que tiene capacidad de auto-renovarse mediante divisiones mitóticas o bien continuar la vía de diferenciación para la que está programada y, por lo tanto, producir uno o más tejidos maduros, funcionales y plenamente diferenciados en función de su grado de multipotencialidad. La mayoría de los tejidos de un individuo adulto poseen una población específica propia de células madre que permiten su renovación periódica o su regeneración cuando se produce algún daño tisular.

Las células madre tienen el remarcable potencial de desarrollarse en muchos tipos de células del cuerpo durante el inicio de la vida y el crecimiento, en adición a esto, en muchos casos sirven como un sistema reparador interno, dividiéndose esencialmente sin límite, mientras la persona esté con vida.

Cuando una célula madre se divide, cada nueva célula tiene el potencial para seguir siendo de este tipo de célula o convertirse en otro tipo con una función especializada tal como una célula muscular o un glóbulo rojo.

DISTINCIÓN CON OTRAS CÉLULAS

Las células madre se distinguen de otros tipos de células por dos características muy importantes:

1. Son células capaces de auto-renovarse a través de la mitosis aún después de largos periodos de inactividad.
2. Bajo ciertas condiciones pueden ser inducidas para convertirse en tejidos u órganos con funciones especiales.

CARACTERÍSTICAS E IMPORTANCIA

Las investigaciones realizadas en los últimos años han permitido vislumbrar un impresionante potencial terapéutico y biotecnológico en el uso de células troncales embrionarias adultas. Las propiedades que definen a las células troncales y que las hacen especiales son su capacidad de auto-renovación, su división ilimitada y su capacidad de diferenciación en casi cualquier tipo celular.

Estas características convierten a estas células en una nueva herramienta biológica para combatir enfermedades degenerativas, hasta hoy incurables, como la enfermedad de Parkinson, la diabetes tipo I, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, los daños de la espina dorsal e incluso el cáncer. Las células troncales también permiten realizar ensayos específicos de drogas y toxinas.

Debido a que las células troncales se aíslan a partir de embriones en estadio de blastocito, los estudios realizados con ellas contribuyen también a ampliar el conocimiento sobre el desarrollo embrionario, que algún día podrán ser de utilidad a la hora de comprender y tratar enfermedades prenatales. Su estadio también es importante para conocer cómo actúan ciertos genes y factores de crecimiento durante los procesos de desarrollo y diferenciación, información de utilidad a la hora de cultivar y diferenciar células troncales in vitro para una aplicación terapéutica.

A diferencia de las células somáticas, las células troncales se mantienen en estado de no diferenciación hasta que las señales que reciben del entorno les hace especializarse en un tipo celular concreto con una función específica.

Desde que en 1998 el Dr. James Thomson aislara la primera célula troncal humana a partir de un embrión temprano, el conocimiento y las expectativas sobre estas células ha crecido enormemente. Mediante estudios realizados in vitro se ha podido comprobar la capacidad de diferenciación de estas células en casi cualquier tipo celular especializado del cuerpo, así como su potencial para generar reservorios celulares de tejidos y órganos.

DIVISIÓN CELULAR, TELÓMEROS Y ACTIVIDAD TELOMERASA

Una de las características principales de las células troncales es su capacidad de dividirse ilimitadamente en condiciones controladas. De forma generalizada, la célula eucariota en el procesos de división mitótica sufre acortamiento de los telómeros, que son unas estructuras nucleoproteicas que se encuentran en los extremos del cromosoma y que la protegen de los proceso de degradación y de fusión.

El problema que se da en la replicación del ADN es debido a la propia naturaleza del proceso. En el momento de la replicación, la cadena de ADN se separa, quedando una cadena orientada en sentido 5'-3' y su complementaria, para servir de molde en la síntesis de las nuevas cadenas.

La enzima utilizada en este proceso es la polimerasa, que actúa únicamente en sentido 5'-3' valiéndose de una pequeña secuencia sintética de oligonucleótidos a partir del cual inicia la replicación del ADN. De esta forma, la cadena molde de sentido 5'-3' no presenta dificultad para su replicación ya que supone el molde perfecto para la polimerasa, sintetizándose así la nueva cadena de ADN se sintetiza de manera continua y hasta el final de la cadena molde. E problema de la replicación surge al utilizar como molde la cadena complementaria. En este caso, debido a que la enzima polimerasa únicamente actúa en sentido 5'-3', la nueva cadena de ADN se crea mediante fragmentos pequeños y discontinuos.

Cuando se retiran los fragmentos de ARN que servían de inicio a la reacción, la enzima polimerasa une los fragmentos que se han generado a partir de esos cebadores. El problema surge en el extremo 3' de la cadena molde, donde la enzima polimerasa no puede acceder por carecer de cebador al que unirse para iniciar la replicación. Así, tras varias sesiones de replicación, la molécula de ADN se va acortando. Para evitar aberraciones y fusiones cromosómicas como consecuencia de este fenómeno, la naturaleza ha dispuesto en el extremo de los cromosomas unas secuencias sin sentido y repetidas.

Estas secuencias de ADN, junto con sus proteínas asociadas se denominan telómeros. De esta forma son los telómeros de las células eucariotas los que sufren el problema del problema de la replicación, acortándose en cada división celular. Este hecho limita el número de divisiones que la célula puede realizar antes de acumular aberraciones o fusiones cromosómicas que dirigen a la célula hacia la apoptosis. Como resultado de la división celular, los telómeros que protegen sus cromosomas se acortan progresivamente.

En contraste con las células somáticas, cuya esperanza de vida está limitada debido al problema de replicación, las células troncales se definen como inmortales debido a que puede dividirse de manera ilimitada sin sufrir daños en sus cromosomas. Uno de los mecanismos que sostiene esta capacidad de división ilimitada es la expresión del ADN del complejo enzimático que incluye la telomerasa, que es una polimerasa de ARN dependiente de ADN que mantiene la longitud de los telómeros sintetizando repeticiones teloméricas. El factor clave que controla la actividad de la telomerasa es la transcryptasa inversa de la telomerasa, también denominada Tert.

Los telómeros son estructuras especializadas que se encuentran en los extremos de los cromosomas; el complejo telomérico está formado por:

- a) Secuencias repetidas de ADN no codificante que se extienden varios miles de pares de bases y terminan en un extremo 3' de cadena sencilla.
- b) Múltiples proteínas asociadas que participan en el control de la longitud del ADN telomérico.⁴

EL MICROAMBIENTE DE LA CÉLULAS MADRE

El uso de una capa de soporte de fibroblastos inactivos para el cultivo de células madres ha permitido mantener líneas celulares indiferenciadas para su investigación.

⁴ Eva Pericuesta, Miguel Ángel Ramírez, Ana Villa Díaz, Aroa Relaño Gines, Juan Maria Torres, Marta Nieto, Belén Pintado, Alfonso Gutiérrez-Adán. "The proximal promoter region of mTert is sufficient to regulate telomerase activity in ES cells and transgenic animals" *Reproductive Biology and Endocrinology* 2006 4(5):1-12. 2006

La verdadera célula madre solo puede ser reconocida descubriendo los mecanismos que las regulan, de ello que el estudio del medio ambiente o nicho particular que le rodea a las células madre permitiendo permanecer en su estado indiferenciado, es de gran importancia. Sin embargo, estos nichos han sido solo parcialmente inferidos debido a la dificultad de manipular e identificar células madre individuales.

Un nicho se reconoce porque aunque las células madre que contiene desaparezcan, ésta se mantiene y el destino de las células madre será irrelevante para el mismo. Además el nicho específico de cada linaje definirá de manera precisa la forma de dividirse de la célula madre y el destino que las células hijas tendrán. Los nichos orientan la división de sus células totipotenciales, permitiendo ya sea que solo una de las células hijas herede las moléculas de unión a la membrana basal del nicho o que las dos células hija hereden las moléculas de contacto, entonces la población de células madre se mantendrá estable.

Estas divisiones en un nicho son divisiones asimétricas invariable y poblacional respectivamente en la mayoría de los tejidos de los mamíferos. Durante una división celular asimétrica cada una de las células hijas puede adquirir un potencial diferente de desarrollo.

Es muy probable que se presente un tipo de división asimétrica poblacional, permitiendo la generación de un continuo de células madre y progenitoras.⁵

El nicho también ejerce control sobre la célula madre mediante factores secretados. La secreción de factores de crecimiento y mantenimiento ha sido descrita inicialmente en la hematopoyesis, y puede ser selectiva, mientras que en las células madre de la cresta neural los factores pueden jugar un papel instructivo en la diferenciación. El factor transformante de crecimiento B-relacionado (TGF-B) y el factor Wint parecen inducir la generación de folículos pilosos.⁶

⁵ Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(1):204

⁶ Mazhari R, Hare JM. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cardiac repair: potential influences on the cardiac stem cell niche. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:S21-S26

La adhesión de las células madre a la membrana basal del nicho es mediada por moléculas de adhesión, siendo las integrinas, las más ampliamente caracterizadas, las integrinas mantienen a las células madre en posición y la pérdida o alteración de estas moléculas causa que las células madre se diferencien o inicien la apoptosis. Las integrinas a y b, se encuentran sobre-expresadas en la capa basal del nicho germinal de los mamíferos, manteniendo las células madre unidas al nicho.

PLASTICIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE

La plasticidad se define como la capacidad de estas células para cruzar los límites entre los linajes celulares ha sido ampliamente discutida ya que esta capacidad podría violar las reglas de la embriología en donde una célula proveniente de una de las capas embrionarias (ectodermo, endodermo, mesodermo) no podría generar células características de otra de estas capas, pero esta trasgresión a esta regla ya ha sido reportada varias veces.

Las células madre neurales adultas que cultivadas in vitro en un microambiente con factor epidérmico de crecimiento y de crecimiento de fibroblastos es inyectada después en un huésped irradiado se recuperaron luego células madre en el compartimiento hematopoyético que procedía de células madre neurales. Esto podría sugerir que las células madre que se originan de diferentes tejidos compartirán un programa genético.

TIPOS DE CÉLULAS MADRE POR SU POTENCIALIDAD

Se catalogan según su capacidad de crecer y convertirse en otras células, el cigoto es una célula totipotente, capaz de dar origen a todo el organismo; cualquiera de estas células es apta para producir un ser humano completo.

Pluripotentes, son las que pueden dar origen a células de las tres capas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo.⁷

Es importante destacar que para que una célula madre sea pluripotente, tiene que cumplir ciertas condiciones:

- Una única célula debe ser capaz de convertirse en células especializadas procedentes de cualquier capa embrionaria.
- Demostrar la funcionalidad in vitro e in vivo de las células a las que se han diferenciado
- Que se produzca un asentamiento claro y persistente de estas células en el tejido, tanto en presencia o ausencia de daño
- Multipotentes, estas células pueden generar una gran variedad de tipos celulares dentro de un tejido específico.⁸

CÉLULAS MADRE TOTIPOTENTES

Las células madre totipotentes pueden crecer y formar un organismo completo, tanto los componentes embrionarios como por ejemplo, las tres capas embrionarias, el linaje germinal y los tejidos que darán lugar al saco vitelino, como la placenta. Es decir, pueden formar todo los tipos celulares.

CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES

Las células madre pluripotentes no pueden formar un organismo completo, pero sí cualquier otro tipo de célula correspondiente a los tres linajes embrionarios que son: endodermo, ectodermo y mesodermo, así como el germinal y el saco vitelino. Pueden, por tanto, formar linajes celulares.

⁷ Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. Science 2000; 287(57):1442-6

⁸ Gronthos, S et al.: Stem Cell properties of human dental pulp stem cells, J. Dent. Res, 2002

CÉLULAS MADRE MULTIPOTENTES

Las células madre multipotentes son aquellas que sólo pueden generar células de su misma capa o linaje embrionario de origen, por ejemplo: una célula madre mesenquimal de médula ósea al tener naturaleza mesodérmica, dará origen a células de esa capa como miocitos, adipocitos, osteocitos entre otras.

CÉLULAS MADRE UNIPOTENTES

Las células madre unipotentes pueden formar únicamente un tipo de célula particular.⁹

CÉLULAS MADRE POR SU FUENTE DE ORIGEN

Las células madre se clasifican por su origen en dos grandes grupos: embrionarias y adultas. Las células madre embrionarias son capaces de diferenciarse a más tipos de tejidos que las células madre adultas. Un ejemplo de ellas son las células derivadas de la masa celular interna del embrión en estadio de blastocisto (7-14 días). Las células madre adultas, además de cumplir con ser clonogénicas y ser capaces de división asimétrica, son capaces de tomar localización, forma y función adecuadas para diferentes ambientes celulares.

También se han identificado células con estas características de variados orígenes: células hematopoyéticas y del sistema inmune, células de las criptas intestinales, epiteliales, mesenquimales (cartílago, hueso, tejido conectivo) y también células madre neuronales, aunque se piensa que aún son desconocidas todas las áreas donde existirían células madres.¹⁰

Actualmente se están estudiando los diferentes factores de crecimiento asociados a la diferenciación de las células madre y la gama de linajes celulares en los que éstas se pueden diferenciar.

⁹ Glick M. Stem cell research and oral health. *JADA* 2009;140:112-4.

¹⁰ Okie S. Stem-cell research--signposts and roadblocks. *N Engl J Med*.2005 Jul 7;353(1):1-5.

La historia de las células madre comenzó ya hace dos décadas durante las cuales se ha producido un cambio radical en el horizonte de la medicina. El reconocimiento de la existencia de varios tipos de linajes celulares provenientes del blastocito y de la sangre periférica del adulto, junto con su capacidad de producir nuevos tejidos, inclusive de capas embrionarias diferentes, ha permitido diseñar nuevos tratamientos antes considerados imposibles.

Las células madres son una de las ramas más fascinantes de la biología hoy en día. Pero como toda investigación nueva se hacen muchas preguntas que se generan con la rapidez de los nuevos descubrimientos.

CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

Las células madre embrionarias pueden ser obtenidas a partir de las primeras etapas de formación del embrión cuando el óvulo fecundado es una esfera compacta o mórula; éstas son entonces precursores totipotenciales con capacidad de proliferar indefinidamente in vitro.¹¹

Con más detalle, después de la penetración del espermatozoide, el óvulo fecundado adquiere la condición de cigoto, en el que durante su recorrido por la trompa de Falopio, se van produciendo sucesivamente distintos períodos de división celular que incrementan rápidamente el número de sus células, las cuales reciben el nombre de blastómeros.

Aproximadamente a los 3 días, el embrión tiene el aspecto de una esfera compacta que se denomina mórula y que contiene de 12 a 16 blastómeros. Alrededor de los 4 días llega a la cavidad uterina, y sobre los 5, comienza a introducirse líquido en su interior para formar una cavidad: el blastocele.

En esta etapa, el cigoto se llama blastocito y posee en uno de sus polos una agrupación celular que recibe el nombre de masa celular interna o embrioblasto, que forma una prominencia dentro del blastocele.

¹¹ Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998;282:1145-7

El primer reporte acerca del aislamiento de células madre embrionarias provenientes de blastocitos humanos data de 1994 cuando se determinó que estas células in vitro se diferencian espontáneamente en estructuras multicelulares conocidas como cuerpos embrionarios, que contienen elementos de las tres capas germinales a partir de las cuales se pueden formar varios tipos de células como cardiomiocitos, neuronas y progenitores hematopoyéticos entre otros.

Las células madre embrionarias derivadas del blastocito y las células embrionarias germinales derivadas postimplantación del blastocito son similares en muchos aspectos:

- Ambas son capaces de replicarse y dividirse en cultivos por largos periodos de tiempo sin mostrar alteraciones cromosómicas
- Expresan una serie de marcadores característicos de progenitores totipotenciales que facilitan su identificación.¹²

Sin embargo, las células madre embrionarias derivadas del blastocito y las células germinales difieren del tejido donde provienen y de su comportamiento in vivo ya que las células madre embrionarias son capaces de generar teratomas mientras que las células germinales humanas no.

Las células madre embrionarias en investigación es su habilidad de proliferar indefinidamente ya que son capaces de generar una gran variedad de grupos celulares, lo que permite que bajo ciertas condiciones puedan ser manipuladas in vitro con el fin de producir precursores de un linaje específico y contribuir así al tratamiento de enfermedades en las que existen tejidos comprometidos.

¹² Gossler A, Transgenesis by means of blastocyst derived embryonic stem cell lines. Proc Nat Acad Sci 1986; 83:9065-9069

Pueden ser utilizadas para estudios sobre enfermedades producidas durante el desarrollo embrionario y contribuir a identificar sus bases genéticas; sin embargo al tratarse de células muy indiferenciadas, éstas pueden inducir la formación de ciertas neoplasias como teratomas y las implicaciones éticas generadas por su uso son un punto muy importante a tener en cuenta.¹³

VENTAJAS DE LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

- FLEXIBLES: Poseen potencial de formar cualquier célula del cuerpo.
- INMORTALES: Un linaje celular puede potencialmente suministrar una cantidad infinita de células con características cuidadosamente definidas.
- FACILMENTE OBTENIDAS: Los embriones humanos pueden ser obtenidos de clínicas de fertilidad.

DESVENTAJAS DE LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

- DISPONIBLES EN CANTIDADES MINIMAS: Es difícil obtenerlas en grandes cantidades.
- FINITAS: No viven tan largo tiempo bajo cultivo como las células madre embrionarias.¹⁴
- GENETICAMENTE INADECUADAS: Las células madre cosechadas pueden llevar consigo mutaciones que causan enfermedades o que pueden dañarse durante la experimentación.¹⁵

¹³ Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2001; 19: 193-204.

¹⁴ Chan J, O'Donoghue K, de la Fuente J, et al. Human fetal mesenchymal stem cells as vehicles for gene delivery. *Stem Cells* 2005; 23: 93-102.

¹⁵ McKinell, R.G., Cloning of Homo sapiens? No! *Differentiation* (2002) 69; 150-153.

TIPO DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

CÉLULA MADRE GERMINALES

Se trata de células madres embrionarias pluripotenciales que se derivan de los esbozos gonadales del embrión.

Estos esbozos gonadales se encuentran en una zona específica del embrión denominada cresta gonadal, que dará lugar a los óvulos y espermatozoides.

Tienen una capacidad de diferenciación similar a las de las células madres embrionarias, pero su aislamiento resulta más difícil.

CÉLULAS MADRES FETALES

Estas células madres aparecen en tejidos y órganos fetales como sangre, hígado, pulmón y poseen características similares a sus homólogas en tejidos adultos, aunque parecen mostrar mayor capacidad de expansión y diferenciación. Su procedencia no está del todo clara. Podrían tener origen embrionario o bien tratarse de nuevas oleadas de progenitores sin relación con las células madres embrionarias.¹⁶

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

Existen diferentes técnicas para la obtención directa de células madre embrionarias y técnicas basadas en la reprogramación celular:

EMBRIONES CRIOCONSERVADOS:

La criopreservación o crioconservación es un método que utiliza nitrógeno líquido (-196 °C) para detener todas las funciones celulares y así poderlas conservar durante años. Estos embriones son procedentes de los tratamientos de reproducción humana asistida, que cuando se fecundan más de los necesarios pueden ser donados por los pacientes que se someten a este tratamiento.

¹⁶ Watt FM, Hogan BL. Out of Eden: Stem cells and their niches. Science2000; 287: 1427–1430.

Estos embriones criopreservados en fase de blastocisto pueden conservarse durante cinco años.

BLASTÓMEROS INDIVIDUALES:

Con esta técnica, probada primero en ratones y después en humanos, se consigue no destruir el embrión. Se utilizaron óvulos fecundados de ratón que se dejaron crecer hasta que tuviesen de 8 a 10 células. una de estas células se extrae y se cultiva. Con esta técnica se ha logrado obtener dos líneas celulares estables que mostraban un cariotipo normal y presentaban marcadores característicos de pluripotencialidad. El embrión del que se obtiene esta célula es completamente viable por lo que se puede implantar en un útero y seguir un desarrollo normal.¹⁷

ACTIVACIÓN DE OVOCITOS POR TRANSFERENCIA NUCLEAR SOMÁTICA:

Consiste en extraer un núcleo de un óvulo no fertilizado y sustituirlos por el núcleo de una célula somática adulta. Al encontrarse en un ambiente propicio, el citoplasma del óvulo, este núcleo es capaz de reprogramarse.

Una ventaja de esta técnica es obtener células madre que contengan la misma dotación genética que el paciente y evitar así problemas de rechazo. Esta técnica sólo se ha realizado en animales, no en humanos. Las mutaciones producidas en el ADN de estas células adultas hace que se produzcan problemas durante la des diferenciación.

PARTENOGENESIS:

Este proceso reproductivo no se da en mamíferos. Sin embargo, la partenogénesis puede ser inducida en mamíferos mediante métodos químicos o físicos in vitro. Como resultado de esta activación, se obtiene una masa celular denominada partenote de las que se pueden aislar células pluripotenciales. Esta técnica sólo es aplicable en mujeres.¹⁸

¹⁷ Cowan CA, Klimanskaya I, and McMahon J, et al. Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts. N Engl J Med 2004; 350: 1353-1356.

¹⁸ Bongso A, Fong CY, Ng SC, et al. Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts. Hum Reprod 1994; 9: 2110-2117.

FUENTES DE OBTENCIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS
EMBRIONES DE REPUESTO:

Las células madre pueden provenir de embriones extra que han sido almacenados en clínicas de fertilidad y que no fueron utilizados por las parejas donantes para la concepción de niños.

EMBRIONES DE PROPOSITO ESPECIAL:

Son embriones creados por medio de fertilización in vitro, artificialmente en laboratorio para el propósito específico de obtener células madre.

EMBRIONES CLONADOS:

Son embriones clonados en el laboratorio por medio del método de transferencia somática nuclear, con el fin de cosechar sus células madre.

FETOS ABORTADOS:

Los fetos de desarrollo temprano que han sido abortados contienen células madre las cuales pueden ser cosechadas para su uso científico.

CELULAS MADRE ADULTAS O MESENQUIMATOSAS
TEJIDO MESENQUIMAL

El tejido mesenquimal o mesenquimático, genéricamente denominado mesénquima es el tejido del organismo embrionario, de tipo conjuntivo laxo: con una abundante matriz extracelular, compuesta por fibras delgadas y relativamente pocas células.¹⁹

El tejido mesenquimal procede del mesodermo que es la lámina intermedia en el disco embrionario trilaminar, durante el desarrollo embrionario. El mesénquima es el tejido primitivo mesodérmico del que derivan gran parte de los tejidos orgánicos.

¹⁹ Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 387-403.

²² Jiang Y, Vaessen B, Lenvik T, Blackstad M, Reyes M, Verfaillie CM. Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain. *Exp Hematol* 2002; 30: 896-904.

El mesénquima en conjunto es un tipo de tejido conectivo laxo, de consistencia viscosa, rica en colágeno y fibroblastos. El mesénquima dará lugar por el proceso de diferenciación tisular, a vasos sanguíneos y órganos cardiovasculares, músculo liso, mesotelio, sistema linfático y tejido conectivo propiamente dicho.

De igual manera, está compuesto por una sustancia fundamental muy tenue, con apenas fibras y fibroblastos activados. El mesénquima hace referencia también a los tejidos de sostén o de relleno que conforman los órganos, en contraposición al parénquima o tejido principal de un órgano.

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE ADULTAS

Son células aisladas de diferentes tejidos ya que se encuentran en los órganos y tejidos del individuo adulto y son las que darán origen a los diversos tipos celulares especializados del tejido del cual provienen.²⁰

Se pueden encontrar en la mayoría de los tejidos de un individuo totalmente desarrollado como:

- Médula ósea
- Sistema neuronal
- Sistema gastrointestinal
- Músculo esquelético
- Músculo cardíaco
- Hígado
- Páncreas
- Pulmón²¹

²⁰ Stem cells: Scientific Progress and future research directions. Department of health and human services. 2001; pp ES1-ES10. En: <http://www.nih.gov/news/stemcell/scirepor.htm>.

²¹ Donovan P., Gearhart J. The end of the beginning for pluripotent stem cells. Nature 2001,414:92-97

En un principio se pensó que las células madre adultas estaban predeterminadas a diferenciarse a un tipo celular procedente de su mismo tejido de origen o al menos de su misma capa embrionaria; sin embargo, esta idea ha sido reevaluada por varios grupos de investigadores cuyos estudios sugieren que las células madre adultas son capaces de diferenciarse funcionalmente en células especializadas procedentes de capas embrionarias distintas a las de su origen.

Esta habilidad biológica propia de estas células adultas, se fundamenta en la capacidad que tienen de alterar drásticamente su fenotipo en respuesta a los cambios del microambiente donde se desarrollan, y se le conoce en la actualidad como fenómeno de plasticidad.²²

MORFOLOGÍA E INMUNO FENOTIPO DE LAS CÉLULAS MESENQUIMALES

Los progenitores mesenquimales son un grupo de células madres adultas que fueron caracterizadas por Friedenstein, quien las aisló de la médula ósea y las describió como células adherentes de morfología fibroblastoide, capaces de diferenciarse hacia células de origen mesodérmico como osteocitos, condrocitos y adipocito.²³ Varios estudios han asignado a este grupo celular diversos nombres como:

Células de Estroma Medular

- Unidades Formadoras de Colonias Fibroblastoides
- Precursores Estromales
- Células Adultas Progenitora Multipotentes

²² Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J. Generalized potential of adult neural stem cells. Science 2000;288:1660-1663

²³ Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, Panasuk AF, Rudakowa S, Lueria E. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. Exp Hematol. 1974;2:83 -92

En el año 2006, la Sociedad Internacional de Terapia Celular ó ISCT (Internacional Society Cellular Therapy) propuso tres criterios para definir las células madre mesenquimales:

1. Estas células deben ser adherentes en cultivo.
2. Deben expresar los antígenos CD73, CD90 y CD105 en ausencia de antígeno hematopoyéticos como CD34, CD45, marcadores de monocitos, macrófagos y linfocitos B
3. Las células madre mesenquimatosas deben ser capaces de diferenciarse in vitro en osteoblastos, adipocitos y condrocitos bajo condiciones estándar de cultivo.

También se debe tener en cuenta dos aspectos adicionales para clasificarlas como células madre: que las células madre mesenquimatosas realicen procesos de autorrenovación, es decir, durante la división celular solo una de las células hijas debe iniciar programas de diferenciación celular y que sean capaces de desarrollar plasticidad clonogénica o diferenciación hacia tejidos de diferentes capas embrionarias como ectodermo y endodermo.²⁴

MORFOGÉNESIS U ONTOGENIA

Describe el desarrollo de un organismo, desde el óvulo fertilizado hasta su forma adulta. La ontogenia es la historia del cambio estructural de una unidad sin que ésta pierda su organización. Este continuo cambio estructural se da en la unidad, en cada momento, o como un cambio desencadenado por interacciones provenientes del medio donde se encuentre o como resultado de su dinámica interna.

²⁴ Kitagawa M, Ueda H, Iizuka S, Sakamoto K, Oka H, Kudo Y, Ogawa I, Miyauchi M, Tahara H, Takata T. 2007. Immortalization and characterization of human dental pulp cells with odontoblastic differentiation. Arch Oral Biol 52:727–731.

Algunos autores sugieren que las células madre mesenquimales tienen un desarrollo embrionario paralelo y coordinado junto con las células madre hematopoyéticas; lo que se demuestra en embriones de ratón con 11 días de gestación, en los cuales se han detectado células madre mesenquimales en la región aorta-gónada-mesonefro donde también aparecen las primeras células madre hematopoyéticas.

Además se ha postulado que algunas regiones embrionarias proveen el microambiente necesario para la diferenciación de células madre mesenquimales. Esto podría mostrar que durante la embriogénesis, las CMM migran a lugares diferentes para realizar procesos de diferenciación celular.²⁵

CELULAS MADRE DE LA CAVIDAD ORAL

La cavidad oral o bucal, puerta de entrada al tubo digestivo, es una cavidad de tipo virtual ocupada casi en su totalidad por el órgano lingual en estado de reposo. Está limitada antero-lateralmente por los labios y mejillas o carrillos, dorsalmente por la bóveda palatina, velo del paladar y faringe, ventralmente por la lengua y el piso de la boca y en su parte posterior por la entrada de la orofaringe o istmo de las fauces.

La cavidad oral se encuentra dividida en dos zonas cuando los maxilares se encuentran en oclusión: una comprendida por dentro de las arcadas dentarias, denominada boca propiamente tal y otra ubicada entre los labios y las mejillas, y las arcadas dentarias, denominada vestíbulo. El vestíbulo y la cavidad bucal se encuentran comunicadas entre sí a través de los espacios interdentarios y el espacio retromolar (zona ubicada entre la cara distal de los últimos molares y la rama del maxilar inferior).

²⁵ Lakshmi U, Verfaillie C. Stem Cell Plasticity. Blood Rev. 2005; 19:29-38.

La cavidad bucal está constituida por un conjunto de órganos asociados que realizan múltiples funciones específicas, tales como masticación y trituración de alimentos, absorción, secreción de saliva, gustación, fonación y lenguaje articulado.

Estos órganos son independientes estructuralmente, pero dependientes desde el punto de vista funcional. Por este motivo se le considera como un sistema verdadero, llamado sistema bucal.

Algunos autores le denominan sistema estomatognático, a la integración anatómica y funcional de los órganos que lo estructuran, incluyendo elementos dentarios y articulares. Los órganos que conforman el sistema bucal son:

- Los labios
- Las mejillas
- La lengua
- El paladar duro y blando
- Los dientes
- El periodonto de protección
- Las glándulas salivales

MUCOSA ORAL

La cavidad oral es una estructura que se encuentra comunicada con el exterior, requiere entonces una membrana mucosa de recubrimiento de superficie húmeda. La humedad es proporcionada por las glándulas salivales principales y accesorias y resulta fundamental para la mantención de la estructura normal de los tejidos. La mucosa bucal, al igual que toda mucosa, está conformada por 2 capas de tejidos, de estructura y origen embriológico diferente.

TEJIDO EPITELIAL:

El epitelio de la mucosa oral es de tipo plano o escamoso pluriestratificado. Puede ser queratinizado, paraqueratinizado o no cornificado, y según la ubicación presentar diferencias estructurales y funcionales. Sus células se encuentran firmemente unidas entre sí, conformando una barrera funcional de protección.

TEJIDO CONECTIVO:

Tiene por función la nutrición, la inervación y el sostén del epitelio que se apoya sobre ella. Presenta numerosas papilas o invaginaciones del corion, que aproximan vasos y nervios hacia las capas más superficiales del epitelio. Este tejido conectivo puede ser laxo, denso o semidenso y está compuesto por células, fibras y matriz amorfa o no fibrilar.

SUBMUCOSA:

Esta capa está compuesta por tejido conectivo más denso destinado a unir la mucosa a los tejidos subyacentes. La submucosa puede estar presente o no como capa definida. Está presente en zonas que requieren movimiento y que no están expuestas directamente al choque masticatorio y está ausente en zonas donde el corion está firmemente adherida a la estructura ósea subyacente. Se constituye por tejido conectivo de espesor y densidad variables y en ella se pueden encontrar vasos, nervios, tejido adiposo y glándulas salivales.

CLASIFICACIÓN DE LA MUCOSA ORAL

La estructura morfológica de la mucosa varía por la adaptación funcional a la influencia mecánica que actúa sobre ella, en las diferentes regiones de la cavidad bucal. Sobre la base de estos criterios funcionales se puede dividir la mucosa bucal en tres tipos principales: **MUCOSA DE REVESTIMIENTO:** Labio (cara interna), mejilla, paladar blando, piso de la boca, superficie ventral de la lengua, mucosa alveolar y vestibular. **MUCOSA MASTICATORIA:** Encía y paladar duro. **MUCOSA ESPECIALIZADA:** Superficie dorsal y bordes de la lengua.

ORGANOS QUE CONSTITUYEN LA CAVIDAD ORAL

LABIOS

Son estructuras móviles que permiten la entrada a la cavidad oral. Los límites de la región labial son en la zona superior: tabique nasal, borde de los orificios nasales y la extremidad posterior del ala de la nariz; zona inferior: surco mento-labial y lateralmente: surcos naso y labio-genianos. En los labios se encuentran diferentes zonas:

- Piel del labio.
- Zona de transición.
- Mucosa labial.

MEJILLAS

Las mejillas o carrillos conforman las paredes laterales de la cavidad oral, se limitan anteriormente con los labios. En su cara cutánea, el límite anterior está dado por el surco nasogeniano y el labiogeniano que lo continua. La superficie externa de las mejillas está recubierta por piel fina. La cara interna está revestida por una mucosa (mucosa yugal) lisa, rosada y húmeda. El epitelio es de tipo plano pluriestratificado no cornificado, característico de superficies húmedas sometidas a roce y desgaste.

A nivel de los molares y producto del trauma masticatorio, se presenta una línea de oclusión de color blanquecino, con un epitelio paraqueratinizado.

La lámina propia está formada por tejido fibroelástico bastante denso, que se invagina en el epitelio conformando papilas elevadas. La submucosa posee fibras elásticas, grandes vasos y nervios, tejido adiposo y glándulas salivales llamadas bucales y retromolares. En las mejillas desemboca el conducto de Stenon de la glándula Parótida, a nivel del 2º molar superior. El músculo buccinador, de tipo esquelético, se ubica en la zona central de los carrillos, a él se unen manojos de fibras colágenas provenientes de la lámina propia.

Esto permite que durante la masticación la pared de la mucosa de esta zona no sea alcanzada por los movimientos masticatorios de las piezas dentarias.

LENGUA

La lengua es un órgano muscular recubierto por una mucosa. Mediante sus movimientos, favorece la trituración de los alimentos realizada por las piezas dentarias durante la masticación y la posterior formación del bolo alimenticio. Su función especial es la recepción de estímulos gustativos. Desde el punto de vista histológico, en la lengua podemos distinguir tres capas:

- Mucosa
- Submucosa
- Tejido muscular estriado

PISO O SUELO DE BOCA

La mucosa en esta zona es muy delgada y está laxamente adherida a los tejidos subyacentes, con el fin de permitir la libre movilidad de la lengua. Posee un epitelio de recubrimiento plano pluriestratificado no cornificado. El tejido conectivo posee cortas papilas del corion, es altamente vascularizado y las fibras elásticas son abundantes.

La capa submucosa está presente y posee gran cantidad de adipocitos. En esta zona desembocan los conductos excretores de las glándulas salivales sublinguales.

PALADAR DURO

Corresponde al techo de la cavidad oral y permite a la parte móvil de la lengua, apoyarse contra él para mezclar y tragar los alimentos. La mucosa de esta zona se encuentra firmemente adherida, de tal modo que no se desplaza con los movimientos linguales y resiste la fricción a la que está sometida.

PALADAR BLANDO O VELO DEL PALADAR

Corresponde a la continuación del paladar duro. Es una estructura móvil, dado que su función es elevarse y cerrar la nasofaringe durante la deglución, a fin de evitar que el alimento pase a la cavidad nasal. Presenta también algunos corpúsculos gustatorios.

LOS DIENTES

El diente es un órgano anatómico duro, enclavado en los alvéolos de los huesos maxilares a través de un tipo especial de articulación denominada gónfosis y en la que intervienen diferentes estructuras que lo conforman: cemento dentario y hueso alveolar ambos unidos por el ligamento periodontal. El diente está compuesto por calcio y fósforo, que le otorgan la dureza.

Los dientes son estructuras de tejido mineralizado que comienzan a desarrollarse desde pronta edad y los cuales nos ayudan a masticar alimentos para una buena digestión. El diente realiza la primera etapa de la digestión y participa también en la comunicación oral.

Básicamente en el diente se pueden reconocer dos partes, la corona, parte visible recubierta por esmalte dental y la raíz no visible en una boca sana.

PARTES DEL DIENTE

ESMALTE DENTAL:

Es un tejido formado por hidroxapatita y proteínas. Es el tejido más duro del cuerpo humano. En zonas donde el esmalte es más delgado o se ha desgastado, puede ser sumamente sensible. El esmalte es translúcido, insensible al dolor pues en él no existen terminaciones nerviosas. Con el flúor se forman cristales de fluorhidroxapatita que es mucho más resistente que la hidroxapatita al ataque de la caries dental.

DENTINA:

Tejido mineralizado, pero en menor proporción que el esmalte. Es el responsable del color de los dientes. Contiene túbulos en donde se proyectan prolongaciones de los odontoblastos. La dentina proporciona elasticidad al frágil pero duro esmalte.

CEMENTO DENTAL:

Tejido conectivo altamente especializado. Es una capa dura, opaca y amarillenta que recubre la dentina a nivel de la raíz del diente. Se encarga de unir la pieza dental con el resto de la mandíbula o maxilar.

PULPA DENTARIA:

De tejido mesodérmico está constituida por un tejido suave que contiene vasos sanguíneos (arteria y vena) que conducen la sangre hacia el diente y por fibras nerviosas que otorgan sensibilidad al diente. Dichos nervios atraviesan la raíz del diente por medio de finos canales. Su célula principal son los odontoblastos son células tanto de la pulpa como de la dentina, éstos fabrican dentina y son los que mantienen la vitalidad de la dentina.

Los odontoblastos poseen prolongaciones conocidas como Proceso de Tomes que se alojan en los túbulos dentinarios. En la pulpa dentaria se encuentra alojado el paquete vásculo-nervioso que esta formado por un filete nervioso, una vena y una arteria dándole esta la vitalidad e inervación necesaria.

ESTRUCTURA MORFOLÓGICA DEL DIENTE**CORONA:**

Es la parte del diente libre o visible en la cavidad oral. La capa de diente que lo recubre es el esmalte, y podemos observar en la boca la parte funcional del órgano dentario. Esta porción del diente se encuentra expuesta al medio bucal en forma permanente.

CUELLO:

Llamado zona cervical, es la unión de la corona con la raíz y se sitúa en la encía marginal.

RAÍZ:

Esta parte del diente no es visible en la cavidad bucal ya que está incrustada en el alveolo dentario, dentro del hueso, y se encuentra recubierta por el cemento dentario. Sirve de anclaje. Los dientes normalmente tienen entre una y tres raíces, dependiendo de si son incisivos con una raíz y caninos, premolares con una o dos raíces o molares con dos o tres raíces.²⁶

CICLO VITAL DE LOS DIENTES**INICIACION O ESTADIO DE BROTE**

Pueden observarse evidencias del desarrollo de los dientes humanos ya a la sexta semana de vida embrionaria. Las células de la capa basal del epitelio oral proliferan a un ritmo más rápido que el de las células adyacentes. El resultado es un espesamiento epitelial en la región del futuro arco dentario que se extiende a lo largo de todo el margen libre de los maxilares.

Este acontecimiento se denomina primordio de la porción ectodérmica del diente y su producto se llama lámina dental. Al mismo tiempo diez formaciones redondas u ovoides aparecen en cada maxilar, en la posición que ocuparán los dientes temporales.

Algunas células de la capa basal comienzan a proliferar a un ritmo más rápido que el de las células adyacentes. Estas células proliferantes contienen todo el potencial de crecimiento del diente. Los molares permanentes, como los temporales, se forman de la lámina dental. Los incisivos, caninos y premolares permanentes se desarrollan de los gérmenes de sus predecesores temporales.

²⁶ Nelson SJ, Ash JR, MM. Wheeler anatomía y fisiología y oclusión. Ed. Elsevier 9º Ed. 2010

La falta congénita de un diente es el resultado de la falta de iniciación o de la detención de la proliferación celular, y la presencia de dientes supernumerarios es el resultado de la germinación continuada del órgano del esmalte.

PROLIFERACION O ESTADIO DE CASQUETE

La proliferación celular continúa durante el estadio del casquete. Como resultado del crecimiento desigual en las diferentes partes del brote, se forma un casquete. Aparece una invaginación poco marcada en la superficie profunda del brote. Las células periféricas del casquete posteriormente forman el epitelio externo y el epitelio interno del esmalte.

La deficiencia en la proliferación dará por resultado el fracaso del desarrollo del germen dentario y una cantidad menor de dientes que la normal. La proliferación excesiva da como resultado restos epiteliales. Estos pueden permanecer inactivos o ser activados a consecuencia de una irritación o estímulo. Si las células se diferencian parcialmente o se separan del órgano de esmalte en su estado de diferenciación parcial, asumen las funciones secretoras comunes a todas las células epiteliales y se forma un quiste. Si las células se separan más del órgano del esmalte, producen dentina y esmalte, formando un odontoma o un diente supernumerario.²⁷ El grado de diferenciación de las células determina que se desarrolle un quiste, un odontoma o un diente supernumerario.

HISTODIFERENCIACION Y MORFODIFERENCIACION O ESTADIO DE CAMPANA

El epitelio continúa invaginándose y profundizando hasta que el órgano del esmalte adquiere la forma de una campana. Es durante este estadio que hay una diferenciación de las papilas de la célula dental transformándose en odontoblastos y de las células del epitelio interno.

²⁷ Borden, Escobar Rojas, Castillo, Odontología pediátrica, Ed. Panamericana, 1ª Ed. 2010

La histodiferenciación marca el fin del estadio de proliferación al perder las células su capacidad de multiplicarse. Este estadio es el precursor de la actividad de aposición. Las perturbaciones en la diferenciación de las células formadoras del germen dentario dan por resultado una estructura anormal de la dentina y el esmalte.

En la etapa de morfodiferenciación, las células formadoras están dispuestas como para delinear la forma y tamaño del diente. Este proceso ocurre antes de que se deposite la matriz. El patrón morfológico del diente se establece cuando el epitelio interno del esmalte se dispone de manera que el límite entre él y los odontoblastos delinea la futura unión amelocementaria. Las perturbaciones y aberraciones de la morfodiferenciación darán por resultado la forma y tamaño anormal del diente.

APOSICIÓN

El crecimiento aposicional es el resultado de la deposición en forma de capas de una matriz extracelular no vital segregada por las células con carácter de matriz tisular. Esta matriz es depositada por las células formadoras, ameloblastos y odontoblastos, que delinear las futuras uniones amelodentinaria y cemento dentinaria en el estadio de morfodiferenciación. Estas células depositan la matriz del esmalte y la dentina de acuerdo con un patrón definido y a un ritmo definido. Las células formadoras comienzan su labor en sitios específicos conocidos como centros de crecimiento tan pronto como el patrón, o sea la unión amelodentinaria, se haya completado.

CALCIFICACIÓN

La calcificación o mineralización sucede después de la deposición de la matriz y comprende la precipitación de sales de calcio en la matriz. El proceso comienza con la precipitación de un pequeño nido o centro alrededor del cual ocurre la ulterior precipitación.

Hay una eventual aproximación y fusión de éstas calcosferitas individuales dando una capa mineralizada homogénea de matriz tisular. Si el proceso de calcificación es perturbado, habrá falta de fusión de las calcosferitas.²⁸

DESARROLLO TEMPRANO Y CALCIFICACIÓN DE LOS DIENTES DECIDUOS ANTERIORES

Kraus y Jordan hallaron que el primer indicio macroscópico de desarrollo morfológico ocurre aproximadamente a las 11 semanas de vida intrauterina. Las coronas de los incisivos centrales superiores e inferiores aparecen similarmente en este estadio temprano como minúsculas estructuras semiesféricas o en forma de medialuna.

Los incisivos laterales comienzan a desarrollar sus características morfológicas entre las semanas 13 y 14. Las evidencias del desarrollo de los caninos se observan entre las semanas 14 y 16. La calcificación del incisivo central comienza aproximadamente a las 14 semanas en útero, precediendo ligeramente la de los superiores a la de los inferiores. La calcificación inicial de los incisivos laterales ocurre a las 16 semanas y la de los caninos a las 17 semanas.

DESARROLLO TEMPRANO Y CALCIFICACIÓN DE LOS DIENTES DECIDUOS POSTERIORES

El primer molar superior deciduo aparece macroscópicamente in útero a las 12 ½ semanas. Kraus y Jordan observaron que ya a las 15 ½ semanas el vértice de la cúspide mesiovestibular puede experimentar la calcificación. Aproximadamente a las 34 semanas toda la superficie oclusal está cubierta por tejido calcificado. En el momento del nacimiento, la calcificación incluye aproximadamente las tres cuartas partes de la altura gingivooclusal de la corona.

²⁸ Cassamassimo, Fields, Mctigu, Nowak. Odontología Pediátrica Pinkham, Ed. McGraw Hill, 2ª Ed.

El segundo molar superior temporal también aparece macroscópicamente alrededor de las 12 ½ semanas in útero. En el momento del nacimiento, la calcificación se extiende en sentido ocluso-gingival, incluyendo alrededor de la cuarta parte de la altura de la corona.

El primer molar temporal inferior se evidencia alrededor de la semana 12 de vida intrauterina y su calcificación a las 15 ½ semanas, al igual que el segundo molar inferior temporal.

ERUPCIÓN

El desarrollo radicular posee correlaciones con la erupción. Cuando la corona clínica del diente termina su formación, el epitelio interno y externo parece doblarse en la unión amelocementaria y continúan creciendo sin tejido alguno entre ellos; antes estaba ahí el retículo estrellado.

El epitelio dental interno y el externo, sin el retículo estrellado reciben el nombre de vaina epitelial de Hertwig, que determina el tamaño y la forma de la raíz y la erupción dentaria.

La erupción se puede clasificar en tres fases diferentes:

- ETAPA PRE-ERUPTIVA

Es el periodo durante el cual la raíz dentaria inicia su formación y empieza a desplazarse hacia la superficie de la cavidad oral desde su bóveda ósea.

- FASE DE ERUPCION PREFUNCIONAL

Consta del periodo del desarrollo de la raíz dental hasta la emergencia gingival. La raíz dental presenta a menudo de la mitad a dos terceras partes de su longitud final cuando acontece la emergencia.

- ETAPA ERUPTIVA FUNCIONAL

Sucede después de que el diente erupciona en boca y encuentra a su antagonista. Los dientes siguen siendo una unidad dinámica, continúan moviéndose y erupcionando lo necesario conforme el cuerpo sigue cambiando a través de la vida.

CAUSAS DE LA ERUPCIÓN

- a) Formación radicular
- b) Proliferación de la vaina epitelial de Hertwig
- c) Proliferación del tejido conectivo de la papila dental
- d) Crecimiento simultáneo de la mandíbula
- e) Presión por la acción muscular
- f) Aposición y resorción del hueso

TAMAÑO Y MORFOLOGÍA DE LA CÁMARA PULPAR DE LOS DIENTES DECIDUOS

Existen considerables variaciones individuales en el tamaño de las cámaras pulpares y conductos radiculares de los dientes temporales. Inmediatamente después de la erupción de los dientes, las cámaras pulpares son grandes y en general siguen el contorno de la corona. La cámara pulpar disminuirá de tamaño con el paso de los años y bajo la influencia de la función y de la abrasión de las superficies oclusal e incisal de los dientes. Hay diferencias morfológicas de las coronas y el tamaño de las cámaras pulpares.²⁹

CELULAS MADRE DE LA PULPA Y CAVIDAD ORAL

Existen diversos tipos de células madre de origen dental:

Células madre de la pulpa (Dental Pulp Stem Cells o DPSC): Fueron las primeras células madre dentarias que se aislaron, provienen principalmente de terceros molares y dientes supernumerarios. Son aisladas durante la formación de la corona, son más proliferativas que si se aíslan más adelante.

Células madre del ligamento periodontal (Periodontal ligament stem cells o PDLSC): El ligamento periodontal tiene poblaciones de células que pueden diferenciarse tanto hacia cementoblastos como hacia osteoblastos, la abundante cantidad de éstas células en el periodonto, mantienen la homeostasis y la regeneración del tejido periodontal.

²⁹ McDonald R, Avery D. Odontología Pediátrica y del adolescente. Ed. Mosby/Dyame. 6ªEd.

Células madre de la papila dental (Stem cells from the apical papilla o 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.

Células madre del folículo dental (Dental follicle precursor cells o 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; contiene células madre que son las formadora del periodonto, aisladas de los terceros molares impactados, constituyen colonias clonogénicas en menor número que los demás tipos.³⁰

Células madre de la pulpa de dientes deciduos exfoliados: Son células que se han aislado de la pulpa remanente de los dientes deciduos exfoliados (stem cells from human exfoliated deciduous teeth o SHED); contienen una población de células madre multipotenciales diferentes a las aisladas de la pulpa dental de los dientes permanentes.

LAS CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS

Songtao Shi, odontopediatra del Instituto Nacional Dental de Investigaciones Craneofaciales de Bethesda, Maryland, en sus experimentos iniciales utilizó un diente de su hija. "Una vez que se le cayó, comenzamos a mirarlo cuidadosamente", dijo Shi. Al observar en el mismo tejido de color rojo, lo extrajo y lo examinó en el laboratorio, y de allí logró extraer células madre vivas.

Aisló células madre adultas en dientes temporales de niños de 7 u 8 años de edad. Previamente había aislado células madre en dientes permanentes y amplió el estudio a los primarios. Los dientes fuentes de células, fueron mantenidos por los padres de los niños (en leche y refrigerados), para garantizar la viabilidad celular. Las pulpas dentales se extrajeron y manipularon enzimáticamente, obteniéndose cultivos de células madre.

³⁰ Nagamoto K, Komaki M, Sekiya I, Sakaguchi Y, Noguchi K, Oda S et al. Stem cell properties of human periodontal ligament cells. J Periodont Res 2006; 41:303-10.

Se encontró más frecuencia en los incisivos que en los molares de células madre y que entre un 12 y un 20% de las células en pulpas de dientes primarios eran células totipotenciales. Estas células fueron denominadas células madre de dientes primarios exfoliados.

Las células madre de dientes primarios exfoliados, se sometieron a factores tisulares de crecimientos diferenciados en cultivos y se logró la diferenciación en células nerviosas, adipositas y odontogénicas, identificadas clínica e inmunofenotípicamente.

Estas células madre de dientes primarios exfoliados, fueron trasplantadas a tejidos cerebral y dérmico en ratas inmunocomprometidas y desarrollaron características nerviosas, muy replicables y viables. Así, estas células, presentes en todos los individuos, resulta una fuente segura de un material replicable para producir dentina y tejido neurológico autogénico.³¹

Estudios recientes han demostrado que las células madre de dientes primarios exfoliados o SHED, poseen la habilidad de desarrollarse en más tipos de tejidos del cuerpo que otros tipos de células madre. Cordeiro, recientemente confirma que los dientes exfoliados primarios constituyen un medio viable de células madre para la ingeniería de los tejidos pulpares. y los investigadores han encontrado que la pulpa dental de dientes temporales exfoliados contienen condrocitos, osteoblastos, adipocitos y células madre mesenquimatosas.

Todo este tipo de células sostienen un enorme potencial para el tratamiento terapéutico de: Desórdenes degenerativos Neuronales como Alzheimer's, Parkinson y ALS (Esclerosis Lateral Amiotrófica o enfermedad de Lou Gehrig's); condiciones crónicas del corazón como enfermedad congestiva del corazón, enfermedad isquémica del corazón; enfermedad periodontal y crecer tejidos de reemplazo como hueso y dientes.

³¹ B. L. PIHLSTROM and L. TABAK The National Institute of Dental and Craniofacial Research: Research for the practicing dentist

Una de las aplicaciones potenciales del empleo de estas células ha sido para el tratamiento de parálisis debido a lesiones de la médula espinal, lo cual ya se ha realizado empleando células madre mesenquimatosas de otras zonas.³²

La aplicación de la terapia de células madre de dientes primarios exfoliados para tratar estas enfermedades actualmente se ha proseguido por muchos investigadores en instituciones alrededor del mundo. Hay mucha investigación todavía por realizar, pero las investigaciones existentes han demostrado claramente que los dientes primarios es una mejor fuente de terapia con células madre que los terceros molares y de premolares extraídos con propósitos ortodónticos.

Teniendo en mente esta premisa el concepto de realizar bancos para ello se ha popularizado y varias compañías ya están teniendo estos bancos por el potencial de este innovador conocimiento para preservar las células madre de dientes primarios exfoliados y las células madre de otras fuentes dentales.

Como tratamiento médico para salvar vidas las células madre se han descubierto y continúan emergiendo en las décadas por venir. Mientras las células madre se pueden encontrar en casi todos los tejidos del cuerpo, generalmente son pocas en número y su apariencia es similar a las células de la periferia. Hasta muy reciente, las células madre se recolectaron de la sangre del cordón umbilical el cual era la única opción de almacenamiento para guardar contra futuras enfermedades.

Desafortunadamente, esta recolección y proceso de almacenamiento del cordón umbilical está fuera del alcance de mucha parte de la población.

Con el descubrimiento documentado de las células las células madre de dientes primarios exfoliados por el Dr. Songtao Shi en el año de 2003, un medio accesible y disponible de células madre se ha identificado, puede preservarse fácilmente para la futura cura de padecimientos.

³² Jay B. Reznick. Continuing Education : Stem Cells: Emerging Medical and Dental Therapies for the Dental professional. Dentaltown Magazine, Oct: 42-53, 2008)

Las células madre de dientes primarios exfoliados son células inmaduras, no especializadas dentro de los dientes que pueden crecer en células especializadas por un proceso que se denomina diferenciación .

También aparecen en la sexta semana durante la etapa embrionica del desarrollo humano. Los científicos creen que estas células madre se comporta de modo diferente que las células madre post-natales células madre adultas.

Se multiplican rápido y crecen más velozmente que las células madre adultas, sugiriendo que son menos maduras, y esto les dá la potencialidad de desarrollarse en una gran variedad de distintos tipos de tejidos.

Abbas *et al.* (2008), investigó la posibilidad del origen de la cresta neural de las células madre pulpares de dientes primarios exfoliados.

Las células de la cresta neural son células multipotentes que tienen la capacidad de auto-renovarse y de diferenciarse en multilinaje y juegan un papel importante en el desarrollo del diente ya que dan lugar a componentes mesenquimales del diente incluyendo los odontoblastos, pulpa, vasos apicales y ligamento periodontal.³³

Se ha encontrado que las células madre de dientes primarios exfoliados son poblaciones de células heterogéneas que comparten características comunes moleculares con las células de la cresta neural in vitro.

Esta habilidad de crecer y regenerar tejidos ha sido el foco principal del campo emergente de la medicina personalizada, la cual emplea las células madre propias para terapias biológicamente compatibles y tratamientos personalizados.

Aún más las células madre de dientes primarios exfoliados tienen también la capacidad de expresar las proteínas de la superficie de sus células lo cual les permite no solamente diferenciarse en pulpa dental, hueso y dentina, sino también en cresta neural y células grasa (adipocitos).

³³ Abbas, Diakonov i., sharpe p. Neural Crest Origin of Dental Stem Cells. Pan European Federation of the International Association for Dental Research (PEF IADR). Sea# 96-Oral Stem Cells:Abs, 0917, 2008

De hecho, estas células madre de dientes primarios exfoliados, se diferencian en células nerviosas con mayor rapidez que las células madre adultas aisladas de dientes permanentes y expresan una variedad de marcadores de células neuronales y gliales, reflejando el origen de la cresta neural embrionaria y la pulpa dental.

Así como ha sido demostrado que las células madre de dientes primarios exfoliados expresan factores que inducen a la formación de hueso y asisten a guiar la erupción de los dientes permanentes.

Shi *et al.*, condujeron un estudio de células madre en pulpa dental de adultos (DPSC), en pulpa de dientes temporales, es decir pulpa de dientes temporales extraídos (SHED), y en ligamento periodontal (células madres del ligamento periodontal (PDLSC), por su capacidad de generar grupos de células clonogénicas en cultivo. De este estudio concluyeron que la presencia de poblaciones diferentes de células madre asociadas con estructuras dentales, poseen el potencial de regenerarse en tejidos dentales vivos de humanos *in vivo*.³⁴

TIPOS DE CÉLULAS MADRES EN DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS DE HUMANOS

Adipocitos: Los adipocitos se han usado exitosamente para reparar el daño al músculo del corazón causado por ataques severos al corazón. Existe también datos recientes que reportan que se ha empleado para tratar enfermedades cardiovasculares, condiciones ortopédicas y de la médula espinal, enfermedad de Cronh's y en cirugía plástica.

Condrocitos y osteoblastos: Los condrocitos y los osteoblastos se han utilizado exitosamente para hacer crecer hueso y cartílago para trasplantes y también se han empleado para hacer crecer dientes intactos en humanos.

³⁴ Shi S, Bartold PM, Miura M., et al. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod. Craniofac Res*, 8(3):191-9, 2005

Mesenquimales: Células madre mesenquimales se han empleado exitosamente para reparar lesiones a la médula espinal y para restaurar la sensibilidad y los movimientos en pacientes humanos que han sufrido parálisis, ya que son capaces de formar grupos de células neuronales.

Las células madre mesenquimales también tienen el potencial para tratar desórdenes degenerativos neuronales como Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la parálisis cerebral, así como otras alteraciones.

Las células madres mesenquimales tienen mayor potencial terapéutico que otro tipo de células madre adultas.³⁵

APLICACIONES CLÍNICAS POTENCIALES DE LA TERAPIA CON CÉLULAS MADRE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS

Las terapias basadas en células madre han sido investigadas para el tratamiento de varias condiciones incluyendo las neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la Esclerosis Múltiple, la enfermedad del hígado, diabetes, cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, desórdenes musculoesqueléticos y para la regeneración nerviosa después de lesiones a la médula espinal o al cerebro. Actualmente los pacientes han sido tratados después de sufrir fracturas óseas, cáncer (trasplante de médula ósea) y en la cirugía de la fusión espinal.

Las nuevas terapias con células madre se revisan continuamente y algunas han sido aprobadas en Estados Unidos de América por la Administración americana de Alimentos y Medicamentos conocida como la FDA. Así como va incrementándose la población por edad y con enfermedades degenerativas, también habrá mayor necesidad de opciones de nuevos tratamientos para esta población. Almacenando y poniendo en bancos las células madre de dientes primarios exfoliados les asegurará su disponibilidad en el futuro cuando más las necesiten.

³⁵ Perry BC, Zhou D et al. Collection cryopreservation and characterization of human dental pulp-derived mesenchymal stem cells for banking and clinical use. *Tissue Eng Part C Methods*, 14(82): 149-56, 2008

La lista detallada de enfermedades y condiciones que actualmente han sido tratadas con células madre incluyen: leucemia aguda y crónica, desórdenes mieloproliferativos, desórdenes linfoproliferativos, anormalidades heredadas de los eritrocitos, enfermedades de almacenamiento liposómicos.

Así también como desórdenes histiocíticos, desórdenes congénitos del sistema inmunológico, anormalidades hereditarias de las plaquetas, desórdenes celulares plasmáticos, y tumores malignos.³⁶

RECOLECCIÓN, AISLAMIENTO Y PRESERVACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS

Es una técnica simple y no invasiva que involucra recolección, aislamiento y almacenamientos de las células madre de dientes primarios exfoliados.

Recolección del Diente:

Como esta es una decisión proactiva de los padres se les informa que lo coloquen en una solución salina y llamar al banco de dientes o al dentista encargado para ello.

El diente exfoliado debe tener su pulpa de color rojo, indicando que la pulpa ha recibido flujo sanguíneo hasta el momento de su remoción, lo cual indica la viabilidad del tejido pulpar. Si el color de la pulpa es gris, indica muy probable que el flujo sanguíneo a la pulpa está muy comprometido, y las células madre pueden estar necróticas y no son viables.

Los dientes que están muy móviles, por accidente, trauma, o por enfermedad, tienen generalmente su flujo sanguíneo muy abundante y por ello no son candidatos para que sus células madres se repongan. De aquí que la recomendación ideal para su almacenamiento es remover el diente o extraerlo por un profesional en vez de emplear un diente muy móvil dentro de la boca.

Las células madre de la pulpa de estos dientes no se pueden almacenar si el diente ha presentado abscesos apicales, tumores o quistes.

³⁶ Mao JJ., GiannobileWV, Helmes JA, Hollister SJ, Krebsbach PH, Longaker MT, Shi S. Cranofacial tissue engineering by stemcells. J. Dent Res, 85 (11): 966-79, 2006

En el evento de un procedimiento programado, el Cirujano Dentista inspecciona visualmente el diente recientemente extraído para confirmar la presencia de un tejido pulpar sano y el diente o los dientes se transfieren dentro del frasco que contiene una solución salina búfer de fosfato hipotónica.

Esta solución provee de nutrientes y ayuda a prevenir que se seque el tejido durante el transporte, hasta cuatro dientes por frasco). El frasco es sellado cuidadosamente y colocado dentro de un equipo de transporte con la temperatura adecuada y después la compañía del transporte lo coloca dentro de un vaso de metal para su transporte al banco de células madre. Esto mantiene la muestra en un estado de hipotermia durante su transporte. A este procedimiento se le denomina *Sustentación*.³⁷

Las compañías especializadas involucradas para almacenar los dientes se les denominan banking stem cells o bancos de almacenamiento de células, La viabilidad de las células madres es tanto el tiempo como su sensibilidad a la temperatura, y se requiere de un cuidado extremo para asegurarse la viabilidad de la muestra. El tiempo desde su recolección hasta su almacenamiento no debe de exceder de 40 horas.

Aislamiento de las células madre

Cuando el Banco de células recibe el frasco, se sigue el protocolo siguiente:

A) Se limpia la superficie dental del diente recibido, lavándose tres veces con una solución Salina con Buffer de Fosfato de Dulbecco's, sin Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺ (PBSA).

B) La Desinfección se realiza con un agente desinfectante como la solución de povidona yodada lavándose inmediatamente con PBSA.

C) El tejido pulpar se aísla de la cámara pulpar con un forceps pequeño estéril o excavador dental. También cuando existen pulpas ricas en células madre se lava a presión con agua salada desde el centro del diente.

³⁷ Oh yh, Che ZM, HongJC, Lee EJ, Cryopreservation of human teeth for future organization of a tooth bank, a preliminary study, Cryobiology 51 (3).322-9, Epub 2005

D) El tejido pulpar contaminado se coloca en una caja Petri estéril la cual fue previamente lacada con PBSA.

E) Enseguida el tejido es digerido con colagenasa Tipo I por una hora a 37 grados C. También se puede usar Trypsin-EDTA.

F) Las células aisladas son transferidas a través de un filtro de 70 μm , para obtener suspensiones de cada célula.

G) Luego las células se cultivan en un medio células madre mesenquimatoso (MSC), este medio consiste en un medio esencial alfa mínimo modificado con glutamina 2mM y suplementado con sérum fetal bovino (FBS), 0.1 Mm L- fosfato de ácido ascórbico 100 U/ml de penicilina y 100ug/ml de estreptomina a temperatura de 37 grados C y 55 de CO₂ en el aire. Generalmente las colonias aisladas son visibles después de 24 horas.

H) Se obtienen diferentes líneas de células como las odontogénicas, las adipogénicas y las neurales haciendo cambios en el medio de MSC.

I) Si los cultivos se obtienen de preparaciones no seleccionadas, las colonias de las células con morfología parecida a las células epiteliales o de células endoteliales se pueden establecer. Durante el curso de los pasajes exitosos de las células éstas pueden desaparecer.

Si la contaminación es extensa, se deben de realizar tres procedimientos:

1. Cultivos por corto tiempo que solamente puedan ser desprendidas las células del estroma ya que las células parecidas a las endoteliales o epiteliales están fuertemente adheridas al cultivo del disco.

2. Cambiando los medios de 4 a 6 horas después del subcultivo. Debido a que las células del estroma se adhieren primero a la superficie del cultivo que las células contaminadas.

3. Separando a las células madre empleando el clasificador activado por fluorescencia de células (FACS), en donde el STRO-1 OR CD 146 también se puede emplear.

La confirmación de la salud actual de las células madre así como su viabilidad se les informa a los padres del donante.³⁸

Almacenamiento de las Células Madre.

Para almacenar las células madre se puede realizar uno de los dos siguientes procedimientos.

Criopreservación

Es el proceso de preservar las células o todo el tejido enfriándolo a temperaturas bajo cero.

Con estas temperaturas congelantes, la actividad biológica es interrumpido así como todo proceso celular que conlleva a la muerte celular.

Las células madre de dientes primarios exfoliados se pueden almacenar por largo tiempo exitosamente con crioprecipitación.

La muestra es dividida en cuatro crío-tubos y cada parte es almacenada en lugares separados del sistema crío-génico, para que en el caso de poder existir problema alguno con las unidades de almacenamiento, exista otra muestra disponible para su empleo. Las células se preservan en vapores de líquido de nitrógeno a temperaturas debajo de -150 grados C. Esto preserva las células manteniendo su latencia y potencia. Lo mejor es conservar en un frasco de 1-2x y de 106 células en 1.5ml de medio congelante.

Suchánek J *et al.*, (2007) establecieron un protocolo de las células madres de Pulpa Dental (DPSCs) aislando y cultivando las células madre de la pulpa dental ya sea de forma adulta o de dientes exfoliados comparando estas células con cultivos de células progenitoras mesenquimatosas.

En comparación con las células madres de la médula ósea, las células madre de la pulpa comparten características biológicas similares y propiedades de las células madre.

³⁸ Politis C, Cryopreservation of teeth Acta Stomatol Belg, 92(4): 149-54, 1995

Los resultados prueban que las células madres de pulpa dental y las células madre del ligamento periodontal fueron células altamente proliferativas y clonogénicas que se expanden más allá del límite y se mantienen citogenéticamente estables.³⁹

Zhang *et al.* en 2006 evaluaron los distintos potenciales de las células madre de la pulpa criopreservada de los terceros molares humanos y concluyeron que este tejido pulpar de los terceros molares puede servir como un medio de células madre multipotentes para el futuro de estrategias de la ingeniería de los tejidos y de terapias basadas- en células, aún después de haber sido criopreservadas. Aún cuando se preservan por criopreservación por períodos largos de tiempo, se conserva su potencialidad y morfología según investigadores recientes.⁴⁰

Congelamiento magnético

En la Universidad de Hiroshima se emplea el congelamiento magnético en vez de congelamiento criogénico. Esta tecnología es llamada CAS, y explota el fenómeno que aplica lo siguiente: aún con un campo débil magnético de agua o de tejido celular bajará ese cuerpo al punto de congelamiento de 6 a 7 grados Celsius.

La idea de CAS o congelamiento magnético es completar el enfriamiento por debajo del punto de congelamiento sin que el congelamiento ocurra, asegurándose que se distribuyan bajas temperaturas sin que se dañen las paredes de la célula que generalmente es causada por la expansión del hielo y el drenaje de los nutrientes debido a la acción capilar, ocurriendo todo esto en los métodos convencionales de congelamiento. Siendo la Universidad de Hiroshima la primera expresión de esta nueva tecnología.

³⁹ Suchánek J, Soukup T, Ivancaková R, Karbanová J, Hubková V, PytlíkR, Kucerová L. Human dental pulp stem cells— isolation and long term cultivation. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 50(3): 195–201, 2007

⁴⁰ Zhang W, Walboomers XF, Shi S, Fan M, Jansen JA. Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation. *Tissue Eng*, 12(10): 2813–23, 2006.

Usando CAS, la Universidad de Hiroshima afirma que se puede incrementar la supervivencia de las células dentarias hasta un 83%, comparado con un 63% para líquido nitrógeno (-196 grados), 45% para ultra-frío congelado (-80 grados C), y solamente 21.5% para congelamiento casero (-20 grados C). Sostienen que mantener un sistema CAS o de congelamiento magnético, es más económico que los criogénicos.⁴¹

CRITERIOS EMPLEADOS PARA LA ELECCIÓN DIENTES PARA ALMACENAMIENTO EN BANCOS DE CELULAS MADRE DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS

No todos los dientes temporales poseen el mismo potencial, principalmente los incisivos primarios y los caninos sin patología y por lo menos con un tercio de su raíz todavía disponible son los que contienen este único tipo de células en cantidades suficientes.

Los dientes primarios distales a los caninos, generalmente no son muy recomendables como muestra.

Los molares primarios tienen varias raíces y son retenidos en la boca por más tiempo que los dientes anteriores. Con la erupción de los dientes permanentes posteriores es mayor el tiempo para reabsorber las raíces de los molares primarios, dando como consecuencia a una cámara pulpar obliterada que ya no posee pulpa dentaria y de este modo tampoco células madre. En algunas ocasiones cuando se necesita extraer dientes primarios por razones ortodónticas, es ésta una buena oportunidad para enviar estos dientes a los bancos de células madre.

⁴¹ Papaccio G, Graziano A, d'Aquino R, Graziano MF, Pirozzi G, MendittiD, De Rosa A, Carinci F, Laino G. Long-term cryopreservation of dental pulp stem cells (SBP-DPSCs) and their differentiated osteoblasts: a cell source for tissue repair. J Cell Physiol, 208(2): 319–25, 2006.

ASPECTOS COMERCIALES DE LOS BANCOS DE CÉLULAS MADRE DE DIENTES PRIMARIOS EXFOLIADOS

Estas células se deben utilizar para los pacientes a los cuales se les ha recolectado y hasta cierto punto para su familia inmediata y parientes sanguíneos.

Es inevitable que el éxito de la terapia con células madre consiste en extraer las células en el momento exacto del desarrollo y almacenarlas con seguridad hasta que un accidente o enfermedad requiera usarlas. Esto significa almacenarlas por décadas, y tanto el costo como su dificultad técnica hacen que el empleo propio de esta terapia con células madre no sea tan accesible ni popular.⁴²

Este es un aspecto, pero existe un grupo prometedor de investigadores trabajando con estas células, que ya consideran debemos emplear a las células madre de dientes primarios exfoliados como un seguro biológico y considerarlo como un rayo de esperanza para el tratamiento de muchas de las enfermedades ya mencionadas previamente. Hasta el momento los bancos de dientes no son muy populares pero la tendencia es sumarse especialmente en los países industrializados.

En Estados Unidos de Norteamérica BioEden (Austin, Texas), tiene laboratorios internacionales en el Reino Unido (para Europa) y en Tailandia (para Asia) con planes de expansión en Rusia, Australia, India y el Medio Oriente. StemSave (USA) y Store-A-Tooth (USA), también son compañías involucradas en almacenar las células madre de dientes y en expansión a otros países.

En Japón, el primer banco de dientes se estableció en la Universidad de Hiroshima y la compañía es llamada “Three Brackets” (Suri Buraketto) en el año de 2005. También la Universidad de Nagoya en el año de 2007 abrió un banco de dientes.

⁴² TT-450—Stem Cells and Teeth Banks, ebiz news from Japan <http://www.japaninc.com/tt450>

El Banco de Dientes de Noruega, quien abrió en 2008, ha reportado recolectar 100, 000 dientes exfoliados de sus niños. Este Banco de Dientes es un sub-proyecto del estudio de cohorte de Madres y Niños Noruegos y es un proyecto de colaboración entre el Instituto Noruego de Salud Pública y la Universidad de Bergen.

Existe todavía mucha investigación en este campo por realizar, pero las investigaciones actuales disponibles claramente muestran que los dientes primarios son un excelente y mejor medio.

2.2 CONSERVACIÓN DE LA SALUD DEL FUTURO

Las propiedades regenerativas de las células madre dentales de dientes deciduos exfoliados son únicas debido a que conducen el proceso de regeneración celular natural, posibilitándolo durante todo el tiempo de vida.

Las células madre de dientes deciduos exfoliados son diferentes a cualquier tipo de células madre del cuerpo ya que pueden regenerar y producir tipos de células especializadas.

Pueden curar, regenerar la piel, huesos, cartílago, músculos, nervios y otros tejidos dañados.

Hoy en día, los investigadores médicos están estudiando cómo controlar las células madre y enfocar su crecimiento en células especializadas, incluyendo sangre, piel, hueso, cartílago, dientes, músculos y nervios.

Como resultado, nuevos tratamientos médicos están siendo desarrollados para tratar un gran número de enfermedades que la medicina contemporánea considera muy difícil o imposible de tratar, entre ellas se encuentran:

- Mal de Parkinson
- Lesiones cerebrales
- Enfermedades cardíacas
- Diabetes
- Artritis
- Distrofia Muscular
- Leucemia
- Enfermedad de Crohn
- Esclerosis Múltiple
- Enfermedades Periodontales
- Lesiones Deportivas
- Aplicaciones Cosméticas y Antiedad

Cada semana en México nacen 11 varones con Distrofia Muscular de Duchenne, la cuál es la más agresiva de las distrofias musculares, ya que limita físicamente y reduce drásticamente la esperanza de vida de una persona en algunos casos a tan solo 25 años.

En la universidad de Pittsburgh se ha experimentado con un método para tratar esta distrofia muscular infantil con la aplicación de células madre mesenquimales.

La distrofia es causada por un gen defectuoso para la distrofina. Es una enfermedad que produce debilidad en los músculos estriados que son los que producen los movimientos voluntarios del cuerpo humano.

Utilizando células progenitoras miogénicas derivadas de células madre dentales han demostrado que las células mesenquimales producen significativamente un mayor número de células productoras de distrofina que las células madre de las que fueron derivadas, este resultado demuestra un mayor potencial terapéutico para la regeneración muscular y tiene implicaciones para trastornos musculares.⁴³

En el laboratorio de genética e inmunoquímica del Instituto Butantan en São Paulo, Brasil, se realizaron experimentos con perros de raza Golden Retriever ya que estos perros representan el mejor modelo animal para ensayos terapéuticos dirigidos al tratamiento futuro de humanos, en este caso de utilizaron células madre dentales de niños y se inyectaron en perros para comprobar su efectividad.

Aunque la cantidad de distrofia humana obtenida no fue mucha y estaba limitada a varias fibras musculares, se observó una mejor condición clínica en los perros que recibieron inyecciones por vía arterial, sugiriendo que las inyecciones sistémicas múltiples son más eficaces que las locales.

⁴³ Yang R, Chen M, Lee CH, Yoon R, Lal S, et al. (2010) Clones of Ectopic Stem Cells in the Regeneration of Muscle Defects *In Vivo*. PLoS ONE 5(10): e13547

En la actualidad se están usando los resultados para explorar y desarrollar programas vanguardistas de tratamiento para tratar la distrofia muscular de Duchenne y una variedad de enfermedades y lesiones ortopédicas, incluyendo lesiones del músculo y la reparación y regeneración de hueso y cartílago articular.⁴⁴

En Norteamérica y en Europa 40 de cada 100 mil habitantes padecen Lupus, en México, más de 1.5 millones de mexicanos también padecen lupus. Esta enfermedad se presenta en promedio nueve veces con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. Hasta el día de hoy no se tiene cura, sin embargo existen medicamentos para controlarlos.

Existen diferentes tipos de Lupus, sin embargo el más común a nivel mundial es el conocido como Lupus Eritematoso Sistémico o LES, por sus siglas en inglés. Por ser una enfermedad autoinmune y por su patología este padecimiento involucra la destrucción de tejidos y órganos específicos como riñones, hígado, pulmones e incluso las articulaciones, así como la piel y el sistema nervioso. Un síntoma muy común para detectar la presencia de lupus en el organismo es la aparición de una mancha rojiza que cubre las mejillas y el puente de la nariz la cual tiene un evidente aspecto diferente al enrojecimiento normal por exposición al sol.

Recientemente investigadores japoneses y norteamericanos se dieron a la tarea de analizar la potencialidad de las células madre mesenquimales para ayudar en el tratamiento de esta enfermedad. Las células madre mesenquimales que se encuentran tanto en la médula ósea como en la pulpa dental, han sido investigadas desde hace varios años comprobando su eficacia y potencial para ofrecer nuevas y mejores alternativas de enfermedades crónicas como el Parkinson, la diabetes, entre otras.

⁴⁴ Kerkis I., Ambrosio C., Kerkis A., Martins D., Zucconi E., Early transplantation of human immature dental pulp stem cells from baby teeth to golden retriever muscular dystrophy (GRMD) dogs: Local or systemic? J Transl Med. 2008; 6: 35.

Se han utilizado también con éxito para tratar una variedad de enfermedades humanas, tales como la anemia aplásica severa que es una complicación potencialmente fatal que surge luego de haberse sometido a un trasplante alógeno, es decir, que se utilizaron células madre de otra persona.

El Lupus eritematoso es una enfermedad inmunológica potencialmente fatal el cual afecta cada vez a más personas en el mundo.

Con el fin de comprobar la potencialidad de las células madre de la médula ósea para tratar esta enfermedad, investigadores de la Universidad de California del Sur, Nueva Jersey y así también como la Escuela Dental de Japón, Australia y Beijing, llevaron a cabo un procedimiento en un modelo animal que presentaba esta enfermedad. Se inyectaron las células madre mesenquimales de médula ósea humana en ratones, comprobando con esto su potencialidad inmunomoduladora, la cual modula la actividad del sistema inmunológico, regulando las funciones a la normalidad.

Posteriormente se realizó este mismo procedimiento en ratones pero con células madre dentales humanas, extraídas de niños de entre 6 y 8 años de edad con el fin de comprobar los resultados de ambas células. Las células dentales mostraron tener mejores resultados, dejando ver una más rápida y mejor reacción del sistema inmunológico.⁴⁵

Otro uso de las células madre el cual está en investigación es el de la cura para el daño cerebral causado por los accidentes cerebrales-vasculares. En la Universidad de Adelaida se llevan a cabo protocolos clínicos en ratas, mostrando un mejoramiento significativo de la funcionalidad cerebral, abriendo la puerta a tratamientos para realizarse en humanos.

La pulpa dental de humanos se aplica al cerebro dañado de ratas. Estas células se obtienen de dientes de pacientes jóvenes y se cultivan para su posterior inyección en el cerebro afectado de ratas resultando en un mejoramiento de entre 3 y 4 semanas.

⁴⁵ Takayoshi Yamaza, Akiyama Kentaro, Chider Chen, Yi Liu, Yufang Shi, Stan Gronthos, Songlin Wang, Songtao Shi*1, Immunomodulatory properties of stem cells from human exfoliated deciduous teeth, Stem Cell Research & Therapy 2010, 1:5

Las células madre reemplazan a las células nerviosas que mueren después del accidente y estimulan la autoregeneración del tejido cerebral. El emplear las células madre de los dientes de los mismos pacientes significa que los pacientes no tendrán que pasar por un tratamiento de inmunosupresión.⁴⁶

Investigadores de la principal Universidad de Corea y el RNL Instituto Tecnológico de células madre realizaron un estudio el cual sugiere la posibilidad de que las células madre no solo tienen un efecto positivo en las personas que padecen la enfermedad de Alzheimer, sino que también pueden prevenirla.

La enfermedad de Alzheimer, la forma más común de la demencia, es la sexta causa principal de la muerte y afecta a 1 de cada 8 personas, más que el cáncer de mama. Hasta el 2010, 35.6 millones de personas en el mundo tenían la enfermedad de Alzheimer, pero está previsto que aumente esta cifra al doble cada 20 años.

Durante el estudio se inyectaron células madre en ratones genéticamente diseñados para exhibir los síntomas principales y fisiología de la enfermedad. Las células migraron por la barrera hematoencefálica y entraron al cerebro. Los ratones que recibieron las células mostraron significativas mejoras en todos los sentidos: capacidad de aprender, capacidad de recordar y las señales neuropatológicas.

También se encontró que las células madre restauraron la especial capacidad de aprender entre los sujetos modelos de Alzheimer con una reducción significativa de lesiones neurópatas.

Las células madre de dientes deciduos exfoliados ofrecen un futuro muy prometedor, por lo que la investigación en el tema se ha intensificado en muchos lugares del mundo y se espera llegar a la cura definitiva de muchas enfermedades en poco tiempo.

⁴⁶ Arthur A, Shi S, Zannettino AC., Fujii N, Gronthos, Implanted adult human dental pulp stem cells induce endogenous axon guidance. *Stem Cells*. 2009 Sep;27(9):2229-37.

Al conservar las células madre dentales de los dientes deciduos exfoliados, se está protegiendo a la salud del futuro, se están eliminando potenciales riesgos de rechazo celular y otras complicaciones ya que habrá mayor compatibilidad cuando sean necesarias y se está actuando frente a una oportunidad que es segura, conveniente y accesible.

LA INVESTIGACION EN MEXICO

En México se han identificado, con base en la base de datos Medline y Periódica, alrededor de 20 grupos de investigación que realizan estudios relacionados con células madre. Estos grupos se ubican en 8 unidades de investigación de los servicios hospitalarios y en 4 instituciones de educación superior.

En la mayoría de estas unidades, las investigaciones se centran en el estudio de células madre y en las posibilidades de trasplantarla en procesos tumorales. Estos temas son abordados principalmente en las unidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, la Raza y de Occidente, así como en los institutos nacionales de Nutrición, Cancerología y Pediatría; en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, en el Hospital General de México, en el Hospital Universitario de Monterrey, así como en la universidad Autónoma de Nuevo León.

Por otro lado, el centro de investigación Biológica de la Paz y en el Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados del instituto Politécnico Nacional, las investigaciones sobre células madre se orientan a examinar fundamentalmente los procesos de proliferación en tejidos epiteliales, sanos o dañados.

En la universidad Nacional Autónoma de México, las investigaciones cubren una gama más amplia de temas relacionados con las células madre: en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza también se estudia la biología de las células madre, en algunos casos probando el efecto de drogas en los procesos de diferenciación.⁴⁷

En las Facultades de Medicina y de Odontología, se estudia el papel de las células madre en ciertas patologías, en la primera como precursoras en el crecimiento de *T. Solium* y en la segunda en neoplasias gingivales; en el Instituto de Biotecnología se ha identificado una línea de investigación en la que se examina el efecto de ciertas drogas en procesos de diferenciación celular y de apoptosis de células madre de animales.

No se percibe claramente, con base en las fuentes consultadas que en los laboratorios de investigación de México, que pertenecen predominantemente a instituciones públicas, se haya desarrollado un importante número de investigaciones en el campo de células madre, sean embrionarias en animales, o de adulto en animales o humanos, en los temas de interés que se han señalado anteriormente.

Sin embargo, el hecho de que haya diversos grupos que se han focalizado al estudio de células pluripotenciales hematopoyéticas, puede constituir una base para ampliar las preguntas de investigación y participar de los avances en este campo emergente.⁴⁸

⁴⁷ MEDLINE. Internet Database Service. <http://www.dgbiblio.unam.mx/>

⁴⁸ Ley General de salud. México. <http://cenids.insp.mx/leysalud/t01-c01.html>

CAPITULO 3

CONCLUSIONES

3.1 CONCLUSIONES

La investigación con células madre abre grandes oportunidades para avanzar en el conocimiento acerca de los mecanismos determinantes del desarrollo humano y tiene un gran potencial para el tratamiento de un gran número de enfermedades causantes de incapacidad y muerte de millones de personas en el mundo.

La comprensión detallada de las condiciones que orientan el desarrollo de una célula indiferenciada hacia la alta especialización que caracteriza a los diferentes tejidos del organismo, en sí justificaría desde el punto de vista científico este tipo de estudios. De acuerdo con diversas organizaciones científicas, se abre una oportunidad sin precedentes para responder a preguntas centrales del desarrollo humano temprano.

Se han identificado enormes potencialidades terapéuticas ya que muchas células especializadas del organismo no pueden ser reemplazadas por procesos naturales cuando se encuentran seriamente dañadas o enfermas.

Una característica esencial de estas células es la capacidad que tienen de reproducirse indiferenciadamente en cultivo, al mismo tiempo de mantener la potencialidad de desarrollarse, bajo condiciones experimentales, en células de cualquiera de las capas germinales.

La terapia con células madre está emergiendo como una modalidad de tratamiento revolucionario para tratar enfermedades y lesiones con un amplio campo de beneficios médicos. Pueden ser utilizadas para la reparación de los tejidos nervioso, cardíaco y óseo.

Las células madre dentales de dientes primarios exfoliados, del ligamento periodontal y las células madre de la pulpa dental, resultan un material disponible y autólogo listo para utilizarse en procedimientos.

Las células madre periodontales evidenciaron una fuerte plasticidad al formar adecuadamente, el complejo cemento-fibras periodontales, manteniendo su expresión histológica y enzimática.¹

¹ A. Stokowski, S. Shi, T. Sun, P. M. Bartold, S. A. Koblar, and S. Gronthos EphB/Ephrin-B Interaction Mediates Adult Stem Cell Attachment, Spreading, and Migration: Implications for Dental Tissue Repair Stem Cells, January 1, 2007; 25(1): 156 – 164.

Los medios de enriquecimiento específicos, modelos de soporte y marcadores enzimáticos deben ser incrementados para lograr más especificidad.

No existen aún evidencias de los efectos locales y sistémicos a mediano y largo plazos, de la terapia celular y de las modificaciones de los patrones genéticos celulares que estas pudieran generar. ²

Las células madre de dientes primarios exfoliados, son células madre encontradas en la pulpa de los dientes deciduos o primarios de los niños, han sido investigadas para el tratamiento de varias condiciones, aún continúan en revisión, pero ya ha sido demostrado que pueden tratar condiciones como leucemias agudas y crónicas, desórdenes mieloproliferativos, desórdenes linfoproliferativos, enfermedades de almacenamiento liposómico, anomalías hereditarias de las plaquetas, desórdenes del sistema Inmunocongénito, etc.

Por medios de estudios recientes se ha demostrado, que las células madre de dientes exfoliados tienen la habilidad de desarrollarse en más tipos de tejidos del cuerpo que otro tipo de células madre, abriendo las puertas para el incremento de aplicaciones terapéuticas.

La profesión dental entiende que el tiempo crítico para actuar en este campo es ahora, teniendo la disponibilidad de oportunidades de poner en bancos las células madre de los pacientes para su futuro, si se informa mientras son jóvenes y saludables.

² Jeremy J. Mao. Stem cells and the future of Dental Care. New York State Dental Journal, 74.(2):21-24, 2008)

3.2 SUGERENCIAS

El uso de células madre en un futuro no muy lejano será ventajoso en el ámbito de la salud del individuo, es por eso que se debe de hacer hincapié en la educación del futuro cirujano dentista así como del médico cirujano.

La información para el público en general, debe ser difundida tanto en las prácticas privadas así como en todas las instituciones gubernamentales dando capacitación a los prestadores de la salud.

Es preciso reconocer que en la actualidad son más las preguntas que las respuestas en torno a las células madre de dientes primarios exfoliados. Mucho falta por comprenderse, para lo cual se requerirá de mayor investigación, tanto básica como clínica y el desarrollo de nuevas tecnologías.

Se requiere realizar investigación básica para identificar e intentar aislar y purificar cada intermediario celular como células del músculo, cardiacas o nerviosas. La información de la secuencia del genoma humano se requerirá para determinar qué genes se encienden o se apagan en cada fase de diferenciación para más adelante poder desarrollar terapias específicas de base celular.

Se deberá informar clara y abiertamente a las sociedades humanas del uso de estas células así como de dónde provienen para evitar la confrontación que se establece en cuanto a la polémica ética que este tema genera.

Dada la incertidumbre actual en torno a las líneas de células madre existentes, y en virtud de la manera en que se producen los avances científicos, se recomienda enfáticamente que las políticas para la manipulación de éstas sea revisada periódicamente.

Se sugiere también un financiamiento federal a todo tipo de investigación con células madre para comprender el valor potencial y las limitaciones de este campo, así también como para el control de su manejo; una legislación favorable.

Se requiere continuar y fomentar el estudio de este campo para hacer un examen detallado del perfil de los investigadores responsables de los proyectos que actualmente en México, en qué instituciones se están realizando y la naturaleza de los proyectos en marcha.

Es necesario realizar un censo actualizado de los investigadores y grupos de investigación que realizan en México estudios con células madre.

Con el fin de acortar la distancia de nuestro país con otras naciones, debe estimularse la formación acelerada de recursos humanos en la investigación con células madre, por lo que debe dársele prioridad en los programas de posgrado.

Se deben realizar estudios sobre el grado de actualización de las comisiones o grupos de bioética existentes en México que se enfoquen, entre otros, a los campos científicos emergentes, en especial, la medicina genómica, el empleo de células embrionarias y los xenotrasplantes, dichos comités deberán estar integrados por miembros de la comunidad científica.

Promover que las acciones de investigación que involucren el empleo de células o tejidos fetales u embrionarios, incorporen las opiniones de la sociedad, para lo cual las instituciones y organizaciones gubernamentales y científicas que las impulsan, deberán estar en estrecho contacto con los distintos sectores sociales en nuestro país.

Brindar a la sociedad información amplia y oportuna para que pueda basar sus opiniones en elementos de base científica.

Realizar un estudio complementario al presente, que evalúe la convivencia de introducir reformas a la Ley General de Salud de México, proceso en el cual se hace indispensable la consulta permanente a la comunidad científica.

Se hace importante ya que los gobiernos y las leyes en algunos países autorizan ya la investigación en células madre y en algunos casos permiten la transferencia nuclear como un medio para su obtención con fines terapéuticos.

Dado que en nuestro país existen importantes lagunas en la legislación, en especial, en campos emergentes de la biomedicina, es indispensable y urgente el examen del marco jurídico vigente.

BIBLIOGRAFIA

1. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*. 2002;81:531–535
2. Shi S, Gronthos S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res* 2003; 18(4):696-704.
3. Mathieu S, El-Battari A, Dejou J, About I. Role of injured endothelial cells in the recruitment of human pulp cells. *Arch Oral Biol*. 2005;50:109–113. .
4. Clarke,A., & Cooper, C(2002). Psychological rehabilitation after disfiguring injury or disease; investigating the training needs of specialist nurses. *J Adv Nurs*, 1:18-26
5. Rogelia Perea Quesada, Educación para la salud: (Reto de nuestro tiempo), 2004
6. Luis A. Oblitas, Luis A Oblitas Guadalupe, Psicología de la salud y calidad de vida, 2006
7. Bruce Albert & Dennis Ray: Molecular biology of the Cell Editorial:Garland. Tercera Edición 1996
8. Moraleda JM, Ruiz F, Blánquez M, Arriba F. ¿Qué son las células madre? *Hematología Mol* 2004; 3:2-5.
9. De Alberts, Bruce-Bray, Dennis-Lewis. *Biología Molecular de la Célula* 3º Ed. Omega Editorial, España
10. Moraleda JM, Ruiz F, Blánquez M, Arriba F. ¿Qué son las células madre? *Hematología Mol* 2004; 3:2-5.
11. Eva Pericuesta, Miguel Ángel Ramírez, Ana Villa Diaz, Aroa Relaño Gines, Juan Maria Torres, Marta Nieto, Belén Pintado, Alfonso Gutiérrez-Adán. “The proximal promoter region of mTert is sufficient to regulate telomerase activity in ES cells and transgenic animals” *Reproductive Biology and Endocrinology* 2006 4(5):1-12. 2006
12. Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(1):204

13. Mazhari R, Hare JM. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cardiac repair: potential influences on the cardiac stem cell niche. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4:S21-S26
14. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science* 2000; 287(57):1442-6
15. Gronthos, S et al.: Stem Cell properties of human dental pulp stem cells, *J. Dent. Res.*, 2002
16. Glick M. Stem cell research and oral health. *JADA* 2009;140:112-4.
17. Okie S. Stem-cell research--signposts and roadblocks. *N Engl J Med.*2005 Jul 7;353(1):1-5.
18. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-7
19. Gossler A, Transgenesis by means of blastocyst derived embryonic stem cell lines. *Proc Nat Acad Sci* 1986; 83.9065-9069
20. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2001; 19: 193-204.
21. Chan J, O'Donoghue K, de la Fuente J, et al. Human fetal mesenchymal stem cells as vehicles for gene delivery. *Stem Cells* 2005; 23: 93-102.
22. McKinell, R.G., Cloning of Homo sapiens? No! *Differentiation* (2002) 69; 150-153.
23. Watt FM, Hogan BL. Out of Eden: Stem cells and their niches. *Science*2000; 287: 1427–1430.
24. Cowan CA, Klimanskaya I, and McMahon J, et al. Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts. *N Engl J Med* 2004; 350: 1353-1356.
25. Bongso A, Fong CY, Ng SC, et al. Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts. *Hum Reprod*1994; 9: 2110–2117.
26. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 387-403.

27. Jiang Y, Vaessen B, Lenvik T, Blackstad M, Reyes M, Verfaillie CM. Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain. *Exp Hematol* 2002; 30: 896-904.
28. Stem cells: Scientific Progress and future research directions. Department of health and human services. 2001; pp ES1-ES10. En: <http://www.nih.gov/news/stemcell/scirepor.htm>.
29. Donovan P., Gearhart J. The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nature* 2001,414:92-97
30. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000,288:1660-1663
31. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, Panasuk AF, Rudakowa S, Lueria E. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol*. 1974;2:83 -92
32. Kitagawa M, Ueda H, Iizuka S, Sakamoto K, Oka H, Kudo Y, Ogawa I, Miyauchi M, Tahara H, Takata T. 2007. Immortalization and characterization of human dental pulp cells with odontoblastic differentiation. *Arch Oral Biol* 52:727–731.
33. Lakshmi pathy U, Verfaillie C. Stem Cell Plasticity. *Blood Rev.* 2005; 19:29-38.
34. Nelson SJ, Ash JR, MM. Wheeler anatomía y fisiología y oclusión. Ed. Elsevier 9º Ed. 2010
Borden, Escobar Rojas, Castillo, Odontología pediátrica, Ed. Panamericana, 1ª Ed. 2010
35. Cassamassimo, Fields, Mctigu, Nowak. Odontología Pediátrica Pinkham, Ed. McGraw Hill, 2ª Ed
36. McDonald R, Avery D. Odontología Pediátrica y del adolescente. Ed. Mosby/Dyame. 6ªEd.
37. Nagamoto K, Komaki M, Sekiya I, Sakaguchi Y, Noguchi K, Oda S et al. Stem cell properties of human periodontal ligament cells. *J Periodont Res* 2006; 41:303-10.

38. Shi S, Gronthos S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res* 2003; 18(4):696-704..
39. Jay B. Reznick. Continuing Education : Stem Cells: Emerging Medical and Dental Terapies for the Dental professional. *Dentaltown Magazine*, Oct: 42-53, 2008)
40. Abbas, Diakonov i., sharpe p. Neural Crest Origin of Dental Stem Cells. Pan European Federation of the International Association for Dental Research (PEF IADR). *Sea# 96-Oral Stem Cells:Abs*, 0917, 2008
41. Shi S, Bartold PM, Miura M., et al. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod. Craniofac Res*, 8(3):191-9, 2005
42. Perry BC, Zhou D et al. Collection cryopreservation and characterization of human dental pulp-derived mesenchymal stem cells for banking and clinical use. *Tissue Eng Part C Methods*, 14(82): 149-56, 2008
43. Mao JJ., GiannobileWV, Helmes JA, Hollister SJ, Krebsbach PH, Longaker MT, Shi S. Cranofacial tissue engineering by stemcells. *J. Dent Res*, 85 (11): 966-79, 2006
44. Oh YH, Che ZM, HongJC, Lee EJ, Cryopreservation of human teeth for future organization of a tooth bank, a preliminary study, *Cryobiology* 51 (3).322-9, Epub 2005
45. Politis C, Cryopreservation of teeth *Acta Stomatol Belg*, 92(4): 149-54, 1995
46. Suchánek J, Soukup T, Ivancaková R, Karbanová J, Hubková V, PytlíkR, Kucerová L. Human dental pulp stem cells— isolation and long term cultivation. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 50(3): 195–201, 2007
47. Zhang W, Walboomers XF, Shi S, Fan M, Jansen JA. Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation. *Tissue Eng*, 12(10): 2813–23, 2006.
48. Papaccio G, Graziano A, d'Aquino R, Graziano MF, Pirozzi G, MendittiD, De Rosa A, Carinci F, Laino G. Long-term cryopreservation of dental pulp stem cells (SBP-DPSCs) and their differentiated osteoblasts: a cell source for tissue repair. *J Cell Physiol*, 208(2): 319–25, 2006.

49. TT-450—Stem Cells and Teeth Banks, ebiz news from Japan <http://www.japaninc.com/tt450>
50. Helene Meyer Tvinnereim. Moba Tann – A BioBank for the future. International Workshop: Bergen, Norway, 2008.
51. M Miura, S Gronthos, M Zhao, and Songtao Shi, SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Cell Biology* 2003. 100 (10) 5807-5812.
52. Arthur A, Shi S, Zannettino AC., Fujii N, Gronthos, Implanted adult human dental pulp stem cells induce endogenous axon guidance. *Stem Cells*. 2009 Sep;27(9):2229-37.
53. MEDLINE. Internet Database Service. <http://www.dgbiblio.unam.mx/>
54. Ley General de salud. México. <http://cenids.insp.mx/leysalud/t01-c01.html>
55. A. Stokowski, S. Shi, T. Sun, P. M. Bartold, S. A. Koblar, and S. Gronthos EphB/Ephrin-B Interaction Mediates Adult Stem Cell Attachment, Spreading, and Migration: Implications for Dental Tissue Repair *Stem Cells*, January 1, 2007; 25(1): 156 – 164.
56. Jeremy J. Mao. Stem cells and the future of Dental Care. *New York State Dental Journal*, 74.(2):21-24, 2008)
57. Yang R, Chen M, Lee CH, Yoon R, Lal S, et al. (2010) Clones of Ectopic Stem Cells in the Regeneration of Muscle Defects *In Vivo*. *PLoS ONE* 5(10): e13547
58. Kerkis I., Ambrosio C., Kerkis A., Martins D., Zucconi E., Early transplantation of human immature dental pulp stem cells from baby teeth to golden retriever muscular dystrophy (GRMD) dogs: Local or systemic? *J Transl Med*. 2008; 6: 35.
59. Takayoshi Yamaza, Akiyama Kentaro, Chider Chen, Yi Liu, Yufang Shi, Stan Gronthos, Songlin Wang, Songtao Shi*1, Immunomodulatory properties of stem cells from human exfoliated deciduous teeth, *Stem Cell Research & Therapy* 2010, 1:5
60. B. L. Pihlstrom and L. Tabak The National Institute of Dental and Craniofacial Research: Research for the practicing dentist.

