



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**CELULAS MADRE EN ODONTOLOGÍA, ORIGEN,  
CARACTERÍSTICAS Y SU APLICACIÓN CLÍNICA,  
2022**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**CIRUJANO DENTISTA**

**P R E S E N T A :**

**ÁLVAREZ GARCÍA BRENDA SOFÍA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**MTRA. JOSEFINA MORALES VÁZQUEZ**

**ASESORES:**

**MTRO. J. JESÚS REGALADO AYALA**

**MTRO. RICARDO GAMALIEL ANDRADE**

**Ciudad de México, Octubre 2023**



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.

# AGRADECIMIENTOS

La presente tesis está dedicada a todas las personas que han formado parte de mi crecimiento, tanto personal como profesional:

A mi mamá y a mi abuelita les agradezco el esfuerzo que han hecho para que pudiera concluir mis estudios universitarios y su apoyo durante toda mi vida, el cual ha sido fundamental para mi desarrollo. Las amo y las amaré por siempre.

A mi tío Arturo, mi tutu, por cuidarme, criarme y ser una parte esencial de mi formación, así como acompañarme incondicionalmente en este camino.

A mi hermana, mi Sixto, por ser mi cómplice desde que nací, por ser mi paciente en repetidas ocasiones y por compartir juntas la experiencia universitaria. Hermana, gracias por ser mi compañera de vida.

A mis sobrinos, Leo y Max, por llegar a mi vida, llenarla de luz y convertirse en mis pequeños aliados, tienen mi corazón por siempre.

A mis hermanos por extensión Azu y Diego, gracias por cuidarme y por guiarme en todos los procesos de mi vida.

A mi tío Elías y a mi abuelo por brindarme sus palabras y su apoyo durante los años de mi formación académica.

A mis mascotas queridas: Fibi y Blanquis, por ser mis compañeras de desvelo durante la carrera y durante la elaboración de esta tesis.

A mi más grande amigo, mi amor universitario y mi gran confidente durante la carrera, Ale gracias por caminar a mi lado durante más de 5 años, por siempre acompañarme en esta aventura y en la vida.

A mis mejores amigas: Daya, Guya y Liz, por su amistad incondicional durante muchos años que me han impulsado siempre a ser una mejor persona.

## ÍNDICE

RESUMEN	6
SUMMARY	7
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO	10
Antecedentes	10
Células madre	12
Definición	12
Características	14
Microambiente	14
Clasificación de las células madre	18
De acuerdo con su origen	19
Células madre embrionarias	19
Células madre adultos	20
Células madre reprogramadas	22
De acuerdo con su capacidad de diferenciación	22
Totipotenciales	22
Pluripotenciales	22
Multipotenciales	23
Unipotenciales	23
Medicina regenerativa	24
Ingeniería tisular	24

Andamios	25
Materiales naturales	31
Materiales sintéticos	32
Factores de crecimiento	33
Ingeniería tisular en odontología	36
Aislamiento de las células madre a partir de tejidos dentales	37
Células madre de la pulpa	37
Células madre de ligamento periodontal	37
Células madre de dientes deciduos exfoliados	38
Células madre de la papila dental	38
Células madre del folículo dental	39
Células madre de la mucosa bucal	39
Obtención de células madre	40
Conservación de las células madre	46
Regeneración de tejidos del complejo bucofacial	47
Células madre en endodoncia	47
Células madre en periodoncia	49
Células madre en cirugía	51
Células madre en trastornos de ATM	52
Aspectos bioéticos	53
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	55
OBJETIVOS	56
MATERIAL Y MÉTODO	57
Tipo de estudio	57

Técnica	57
Recursos	57
CONCLUSIONES	59
PROPUESTAS	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

## RESUMEN

**Introducción.** Las células madre son células indiferenciadas, inmaduras, autorrenovables y capaces de generar uno o más tipos de células diferenciadas, las cuales se obtienen de diversos tejidos como: hematopoyético, neural, epidérmico, gastrointestinal, músculo esquelético, músculo cardíaco, hígado y páncreas, así como de tejidos dentales. Estas células son de gran relevancia para el avance en los tratamientos de medicina regenerativa; existen varios tejidos de la cavidad bucal de los que se pueden aislar las células madre, con ello se podrán emplear en el desarrollo de tratamientos menos invasivos en esa área. **Objetivo.** Describir la importancia de las células madre, origen, características, métodos de obtención y aplicaciones clínicas en odontología, revisión bibliográfica, 2022. **Material y método.** Tipo de estudio descriptivo, revisión bibliográfica. **Técnica.** Se llevó a cabo la búsqueda de la información científica de manera ordenada y sistematizada en diversos medios impresos y electrónicos, se utilizaron fuentes de información primarias y secundarias referentes al tema a investigar. **Conclusión.** Las células madre cuentan con una gran capacidad terapéutica, se pueden aislar de tejidos dentales diferentes tipos de células madre, con un alto potencial de diferenciación a través de un procedimiento no invasivo, las cuales se pueden emplear en el área de endodoncia, periodoncia, cirugía y trastornos de la articulación temporomandibular para regenerar tejidos y ampliar las opciones terapéuticas para los pacientes y mejorar el desarrollo de la odontología regenerativa.

**PALABRAS CLAVE:** célula madre, origen, medicina, regeneración, tisular.

## SUMMARY

**Introduction.** Stem cells are undifferentiated, immature, self-renewing cells capable of generating one or more types of differentiated cells, which are obtained from various tissues such as: hematopoietic, neural, epidermal, gastrointestinal, skeletal muscle, cardiac muscle, liver and pancreas, as well as dental tissues. These cells are of great relevance for the advancement of regenerative medicine treatments; There are several tissues in the oral cavity from which stem cells can be isolated, thus they can be used in the development of less invasive treatments in that area. **Aim.** Describe the importance of stem cells, origin, characteristics, methods of obtaining and clinical applications in dentistry, bibliographic review, 2022. **Material and method.** Type of descriptive study, bibliographic review. **Technique.** The search for scientific information was carried out in an orderly and systematized manner in various printed and electronic media, using primary and secondary sources of information regarding the topic to be investigated. **Conclusion.** Stem cells have a great therapeutic capacity, different types of stem cells can be isolated from dental tissues, with a high differentiation potential through a non-invasive procedure, which can be used in endodontics, periodontics, surgery and temporomandibular joint disorders to regenerate tissues and expand therapeutic options for patients and improve the development of regenerative dentistry.

**Key words:** stem cell, origin, medicine, regeneration, tissue.

## INTRODUCCIÓN

Las células madre (CM), comenzaron a estudiarse alrededor del año 1800 hasta llegar a los estudios actuales, donde se definen como células inmaduras capaces de generar uno o más tipos de células diferenciadas, también conocidas como células troncales o stem cells. Éstas, requieren de condiciones adecuadas para poder desarrollarse de manera correcta, así como los estímulos apropiados para la diferenciación hacia diferentes tipos de células del organismo.

Las CM forman parte importante de la medicina regenerativa, que se sustenta en la terapia celular y en la ingeniería de tejidos para reemplazar, por células sanas, a las dañadas, y reestablecer las funciones normales al organismo. Actualmente ha incrementado su estudio debido a que es una opción innovadora y menos invasiva (en algunos casos) para el tratamiento de diversas patologías del cuerpo humano.

Es necesario identificar los tres elementos esenciales de la ingeniería de tejidos: las células madre, los andamios o biomateriales y los factores de crecimiento, cada uno debe contar con determinadas características para que se pueda llevar a cabo la construcción de nuevos tejidos.

Con estos conceptos de base, se puede definir a la odontología regenerativa como la disciplina que busca la restauración y reparación de daños parciales a los tejidos dentales, tales como los ocasionados por la actividad bacteriana. También involucra el uso de células madre y la aplicación de los principios de la ingeniería tisular para reemplazar los tejidos dañados o perdidos.

Actualmente, las células madre de origen dental se pueden aislar de seis tejidos diferentes: de la pulpa dental, ligamento periodontal, órganos dentarios exfoliados, folículo dental, de la papila apical y mucosa bucal. La obtención de estas CM, se consideran de fácil acceso, ya que se obtienen de extracciones de diferentes órganos dentarios.

La odontología que aplica todos estos conceptos en sus nuevas propuestas de tratamientos ha acelerado su crecimiento en los últimos años, ya que se estudian las diversas terapias para tratar las patologías que afectan en diferentes áreas del

ámbito dental como: endodoncia, periodoncia, cirugía bucal, trastornos de la articulación temporomandibular (ATM), entre otros.

En los últimos años los conocimientos de la odontología regenerativa han ido mejorando y evolucionando, por lo cual se espera que las teorías y los estudios que se han planteado sean los que se empleen en la odontología del futuro para mejorar la calidad de los tratamientos de las enfermedades bucales que se presentan la población.

## MARCO TEÓRICO

### ANTECEDENTES

La noción de célula troncal o célula madre, se conoció como un término familiar en la época de la Alemania Imperial hacia finales del siglo XIX. En ese contexto, el alemán Ernst Haeckel (1834-1919) le dio dos significados distintos: le llamó célula troncal a una teórica célula primordial, el ancestro común de todos los organismos multicelulares y posteriormente, desde la perspectiva de su “teoría de la recapitulación”, también denominaría al cigoto o huevo fecundado como una célula madre, la célula totipotente que da origen a cada nuevo individuo. En la literatura científica en 1868 aparece por primera vez el término de “células troncales” en los trabajos de Ernst Haeckel. Para él, este se habría originado a partir de las formas de vida más primitivas a las que llamó “Moneren” o moneras (del griego moneres, simple). <sup>(1)</sup>

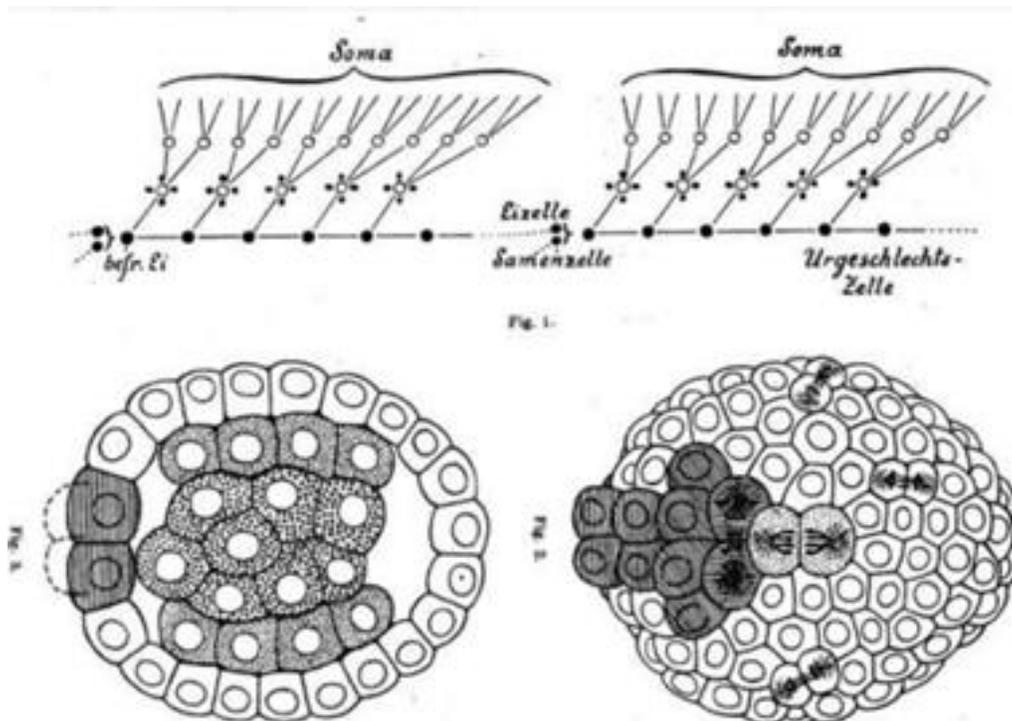
Más tarde el término fue utilizado durante el estudio del desarrollo embrionario dentro del contexto de la “teoría del plasma germinal”, llamándole células madre a un conjunto de células que desde muy temprano se segregan del resto del embrión y se transforman en las responsables de transmitir la herencia a las futuras generaciones. <sup>(1,2)</sup>

Durante la década de 1890 la noción de célula troncal fue llevada al campo de la embriología durante el desarrollo de la teoría de la continuidad del “plasma germinal” de August Weismann (1834-1914). De acuerdo con esta teoría, los organismos multicelulares se constituyen de “células germinales”, las cuales contienen y transmiten la herencia, y de “células somáticas” que forman el resto del organismo y son las encargadas de llevar a cabo las funciones corporales. <sup>(3)</sup>

Dentro de este marco Theodor Boveri (1862-1927), cuyo mentor fue alumno de Ernst Haeckel, elaboró representaciones detalladas de las etapas tempranas del desarrollo embrionario utilizando embriones del gusano *Ascaris megalocephala*. En éstas, describió como células troncales a las “células germinales primordiales” (Urgeschlechtezelle) un subgrupo de células derivadas del cigoto que durante el

desarrollo se segregaban del resto de las células y tenían la particularidad de dividirse, dando origen a dos células: a una célula precursora de las células somáticas y a otra célula semejante a sí misma. (Ver figura No. 1) <sup>(4)</sup>

**FIGURA No1. Representación de las etapas tempranas del desarrollo embrionario de *Ascaris megalocephala* según Theodor Bovery.**



Fuente: Apablaza EF. Antecedentes históricos y conceptos básicos en el estudio de las células madre: células troncales, o la madre de todas las células. Actualizaciones clínicas meds. 2017;1(1):6-16.

El nombre “Mutterzellen” (célula madre) fue propuesto para denominar al precursor común, en 1896 en Berlín. Sin embargo, fue el investigador ruso Alexander Maximov (1874-1928), en San Petersburgo 1909, quien formalmente utilizó el término “Stamzelle” para nombrar a este precursor, reconociendo que esta célula precursora tendría las propiedades de indiferenciación, autorrenovación y plasticidad, las cuales ya habían sido descritas en la embriología. <sup>(1,5)</sup>

En 1963 los investigadores canadienses Ernest McCulloch y James Till demostraron experimentalmente la existencia de un precursor celular único que normalmente reside en la médula ósea de los adultos. <sup>(6)</sup>

A mediados de 1970 se sugirió que las células pluripotentes (embrionarias) podían ser un recurso de terapia celular. Después de que se entendió la biología de las células embrionarias y los embriones tempranos, se cultivaron blastocistos que se detuvieron o retrasaron en su implantación para obtener la mejor línea celular. La exitosa derivación de las células madre embrionarias demostró que dichas células tienen un cariotipo normal y son pluripotenciales. En 1981 se produjeron CM pluripotenciales a partir de embriones de ratón progenie, es decir, capaces de diferenciarse en casi todos los tejidos del organismo. Estas células muestran propiedades extraordinarias; tienen capacidad ilimitada de renovación y conservan su pluripotencia después de varias semanas de cultivo. (7)

En 1998 el Dr. James Thomson y su grupo de investigación demostró la posibilidad de obtener células madre a partir de la capa celular de la masa interna del blastocisto humano, y cultivó por primera vez células embrionarias humanas. Unos años después, en 2006, el Dr. Shinya Yamanaka logró un importante avance en la reprogramación celular al insertar cuatro genes de pluripotencialidad de las células madre en células somáticas, dando lugar a células madre pluripotentes inducida. (8-10)

## **CELULAS MADRE**

### **DEFINICIÓN**

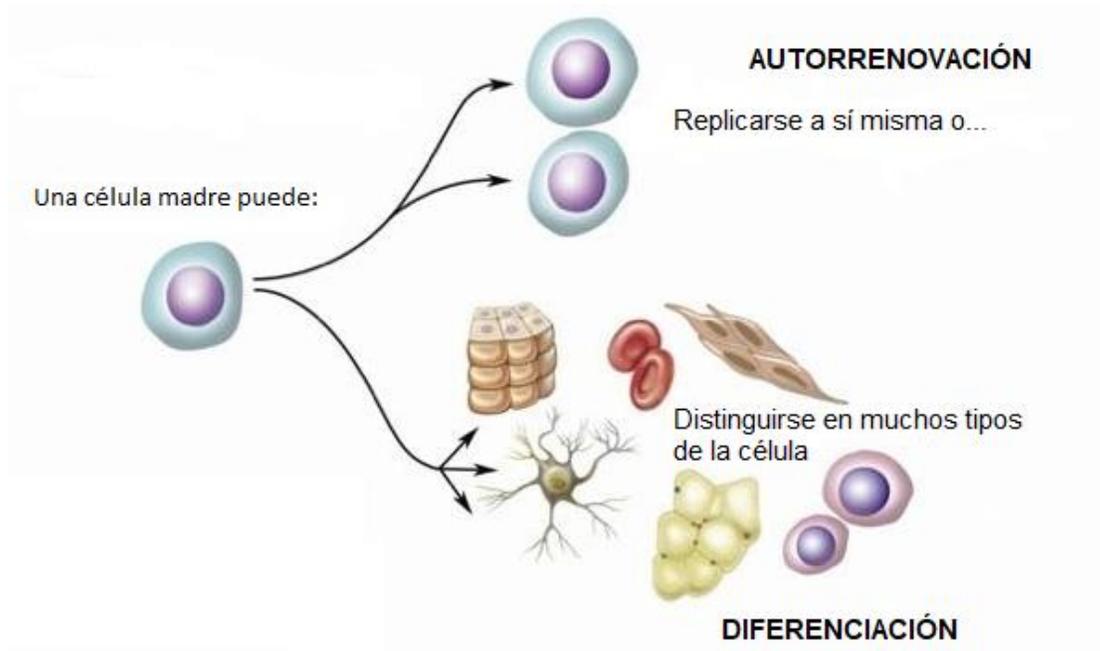
Se define a las células madre, como aquellas células inmaduras que, por su plasticidad, potencialidad de diferenciación y por su capacidad generativa, dan lugar tanto a células similares que conservan las mismas capacidades como a otro tipo de células que han optado ya por un tejido específico. (11,12)

Otros definen a las células madre como células indiferenciadas, inmaduras, autorrenovables y capaces de generar uno o más tipos de células diferenciadas. En las condiciones adecuadas, estas células pueden dividirse indefinidamente

conservando siempre una población estable de células madre, que bajo las condiciones adecuadas y recibiendo los estímulos apropiados pueden diferenciarse hacia diferentes tipos de células especializadas de un organismo adulto. <sup>(13)</sup>

También se define como una célula con capacidad de autorreplicarse indefinidamente por división celular (autorrenovación). Pueden encontrarse en diferentes tejidos y órganos. Cuando la célula madre se encuentra bajo condiciones micro ambientales adecuadas, puede diferenciarse en otros tipos de células especializadas morfológica y funcionalmente, responder a señales o estímulos generados en el microambiente donde se encuentran, para comprometerse en la diferenciación hacia linajes celulares con características y funciones especializadas. (Ver figura No. 2) <sup>(14-16)</sup>

**FIGURA No 2. Autorrenovación y diferenciación de célula madre.**



Fuente: Camacho AJA, Camacho AV, Camacho EL, Gómez MN, López BK, García GH. Células madre. Generalidades. (Parte I). Mediciego. 2017;23(2):71-85.

Basada en sus características, se definen como células indiferenciadas, pluripotenciales, capaces de autorrenovarse y de incorporarse en el embrión en

desarrollo, participando en la formación de todos los tejidos, cuando son inyectadas en blastocistos. <sup>(17)</sup>

## **CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE**

Las células madre son un grupo específico de células indiferenciadas que tienen un alto potencial proliferativo y que presentan características esenciales, como lo son las siguientes: <sup>(18,19)</sup>

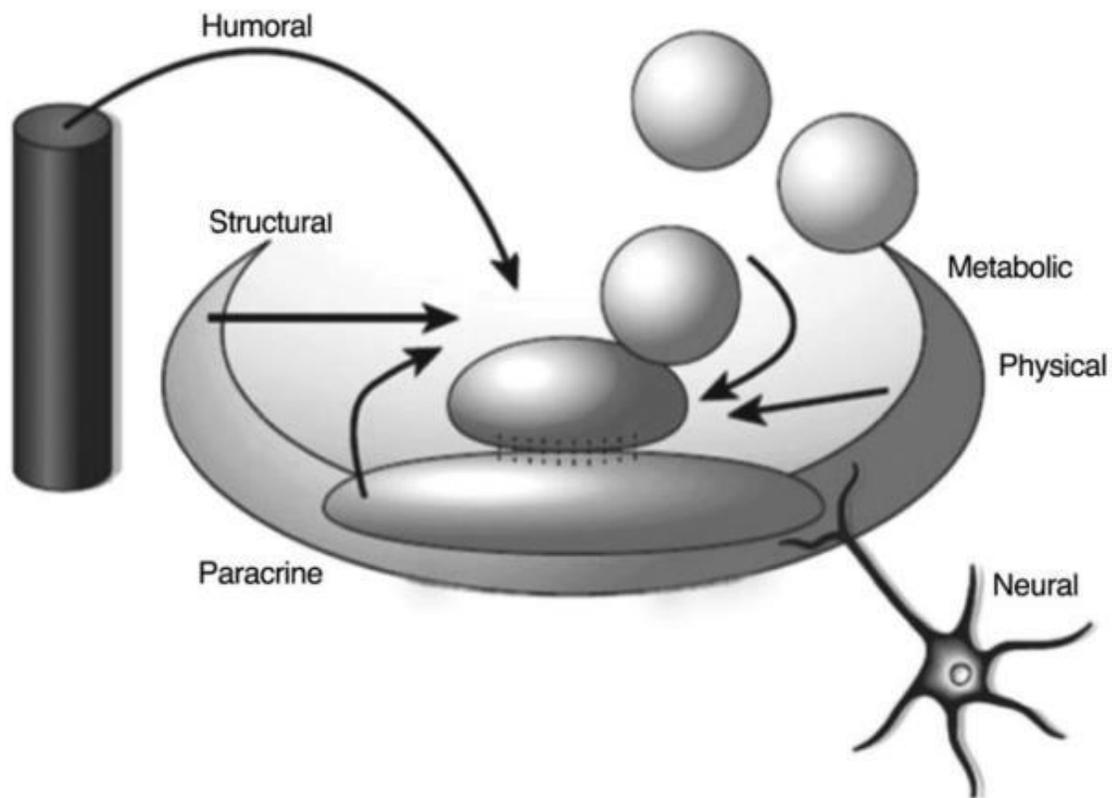
- **Autorrenovación:** son capaces de formar células idénticas a las células de origen, de forma indefinida y se conservan indiferenciadas. <sup>(7,19,20)</sup>
- **Plasticidad:** se define como la capacidad que adquieren estas células para atravesar membranas biológicas y que, bajo determinadas condiciones micro ambientales, se puedan diferenciar en cualquier tipo de célula que desempeñan funciones especializadas del organismo. <sup>(20,21)</sup>
- **División celular simétrica y asimétrica:** capacidad de producir una célula madre y una célula diferenciada mediante una división celular asimétrica. El número de célula madre se mantendrá constante si únicamente se lleva a cabo la división simétrica, siempre y cuando en cada ciclo una célula madre pueda dar lugar a dos células madre hijas. La división simétrica, provee un mecanismo para incrementar la población de células madre después de una pérdida de estas, aunque también puede originar un ascenso peligroso en el número de células madre que llevará a la letalidad, expansión y lesiones parecidas a los tumores. <sup>(10,22)</sup>

## **MICROAMBIENTE DE LAS CÉLULAS**

Las células madre tienen un microambiente o nicho particular que las rodea, permitiéndoles permanecer en su estado indiferenciado y de autoperpetuación, lo

cual es de gran importancia. Sin embargo, estos nichos han sido solo parcialmente inferidos debido a la dificultad de manipular e identificar células madre individuales. Los nichos también modifican sus propiedades reguladoras en respuesta a condiciones cambiantes para asegurar que la actividad de las células madre sea paralela a las necesidades del organismo de determinados tipos de células diferenciadas. (Ver figura No. 3). (23,24)

**Figura No. 3 Representación de un nicho de células madre.**



Fuente: Ferrero F, Celso C. Adult stem cells and their niches. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 695:15-168.

El nicho se define como aquel compartimento o lugar específico del microambiente de los tejidos en el cual residen las células madre, lo que permite regular su fisiología, es decir, son zonas que contienen los elementos necesarios para inducir la sobrevivencia, quiescencia, autorrenovación, migración o muerte. Para que una célula pueda salir de su estado quiescente y pueda diferenciarse debe de abandonar su nicho e ingresar a otra zona dentro del microambiente en donde

existan los factores adecuados para que ésta pase de un estado indiferenciado hasta una célula madura y funcional, este proceso se lleva a cabo gradualmente. (25)

Un nicho se reconoce porque, a pesar de que las células madre que contiene desaparezcan, éste se mantiene y el destino de las células madre no será relevante para el mismo. Según las particularidades del nicho de cada linaje, se definirá de manera precisa la forma de dividirse de la célula madre y el destino que las células hijas tendrán. Los nichos de células madre reciben y median mensajes de la periferia sobre la necesidad de reparación de tejidos después de alguna lesión, con el propósito de que la función de las células madre sea flexible y adaptable. Los nichos pueden guiar la división de sus células multipotentes haciendo que sólo una de las células hija herede las moléculas de unión a la membrana basal de nicho, permitiendo que una célula se libere del nicho y proceda a diferenciarse; por el contrario, si el nicho permite que las dos células hijas hereden las moléculas de contacto entonces la población de células madre se mantendrá estable. (23,26)

Estos tipos de divisiones en un nicho son divisiones asimétricas, que se denominan de asimetría invariable y asimetría poblacional respectivamente. Durante una división celular asimétrica cada una de las células hijas puede adquirir un potencial diferente de desarrollo, posiblemente el nicho de las células madre en la mayoría de los tejidos de los mamíferos presente un tipo de división asimétrica poblacional, esta división, a diferencia de la división invariable permite la generación de un continuo de células madre y progenitoras permitiendo que la asimetría se alcance a partir de la población y no de divisiones celulares individuales. (23,27)

Los nichos se componen de células madre y células del estroma, las cuales son células de apoyo que interactúan mediante receptores de superficie, uniones gap y factores solubles, junto con la matriz extracelular. Las dos familias de factores que presentan una función conservada entre especies y tejido son: el factor transformante de crecimiento b-relacionado (TGF- $\beta$ ) y el factor Wnts. Estos factores

activadores de la transcripción participan en la diferenciación de células madre de diferentes nichos. <sup>(23,28)</sup>

La composición de la matriz extracelular aporta propiedades bioquímicas, físicas y estructurales a los nichos que repercuten en el control de las células madre, lo cual se da gracias a cascadas de señalización, constituyentes de superficie celular, temperatura, tensión de rozamiento y de oxígeno, que se integran funcionalmente favoreciendo su homeostasis. Este ambiente refleja la interacción recíproca de sus elementos, ya que las células secretan componentes de la matriz extracelular de su nicho, remodelándola continuamente en respuesta a señales que reciben de ella. En el nicho germinal las células de Sertoli producen el factor TGF- $\beta$  el cual afecta la proliferación de células germinales pre-meióticas, incluyendo a las células madre. En el nicho epidermal los factores TGF- $\beta$  RII y Wnt parecen inducir la generación de folículos pilosos, además el factor Wnt también permite la diferenciación de las células a células foliculares y no queratinocitos, por lo menos dos miembros de la familia TGF- $\beta$  son importantes en la regulación de la diferenciación de las células madre de la cresta neural. <sup>(23,29)</sup>

La conexión de la matriz extracelular con las células madre está dada por complejos ensamblajes de proteínas de adhesión que, incluyen principalmente integrinas en el anclaje, migración, proliferación, supervivencia y diferenciación celular. Las integrinas representan una gran familia de receptores heterodiméricos transmembrana que conectan el entorno extracelular al citoesqueleto intracelular. 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, además las integrinas pueden activar receptores de factores de crecimiento. Las integrinas  $\alpha$  y  $\beta$  se encuentran sobre expresadas en la capa basal

del nicho germinal de los mamíferos, esto permite que las células madre de las espermatogonias se mantengan unidas al nicho. <sup>(23,30)</sup>

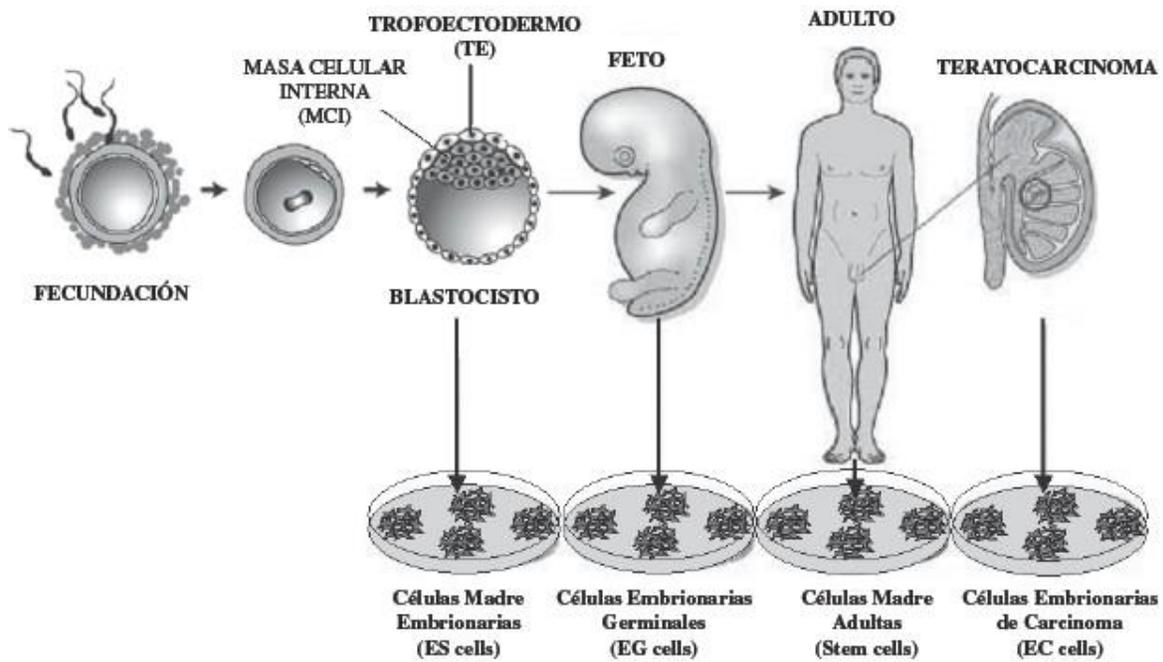
Existen diferentes tipos de integrinas se unen directamente a componentes de la matriz extracelular, moléculas de adhesión de superficie celular y receptores, activando la cascada de señalización a través de la quinasa de adhesión focal (FAK) y fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) o indirectamente mediante factores de crecimiento y citoquinas, como Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e Interleuquina 3 (IL-3), que inducen en las células madre auto renovación y proliferación. <sup>(31)</sup>

Algunos componentes de la matriz extracelular como lo son: heparina, heparán-sulfato, fibronectina, vitronectina, colágenos y proteoglicanos, también pueden unirse fuertemente al Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF), Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF), Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), Proteína Morfogénica Ósea (BMP) o Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) haciendo estos factores de crecimiento insolubles, no disponibles y no bioactivos, funcionando como un “almacén” que regula su disponibilidad local por acción de metaloproteinasas que promueven la remodelación de los componentes de la MEC y la liberación de estos factores. <sup>(32)</sup>

## **CLASIFICACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE**

Las células madre se han clasificado fundamentalmente en dos criterios: dependiendo del tejido de procedencia se dividen en células madre embrionarias y células madre adultas. Dependiendo de su capacidad de diferenciación se clasifican en totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales. A continuación, se describe brevemente cada una de ellas. Actualmente también se pueden distinguir las células madre reprogramadas. (Ver figura No. 4) <sup>(33)</sup>

Figura No. 4 Origen de los diferentes tipos de células madre disponibles.



*Modificada de Donovan y Gearhar, 2001.*

Fuente: Arias ME, Felmer R. Biología de las células madre embrionarias (ES cells) en distintas especies: potenciales aplicaciones en biomedicina. Arch Med Vet. 2009; 41:185-195.

## De acuerdo con su origen

### Células madre embrionarias

Las células madre embrionarias (CME) son obtenidas a partir de embriones viables, específicamente de la masa interna de células del blastocisto (en los humanos se forma entre tres o cinco días después de que un ovocito es fertilizado por un espermatozoide). Después de la penetración del espermatozoide, el óvulo fecundado adquiere la condición de cigoto. Durante su recorrido por la trompa de Falopio, se producen diversos períodos de división celular que aumentan velozmente la cantidad de sus células, denominadas blastómeros. Aproximadamente a los tres días, el embrión tiene el aspecto de una esfera compacta llamada mórula que contiene de 12 a 16 blastómeros. Alrededor de los cuatro días llega a la cavidad uterina, donde se transforma en blastocisto. Esta estructura posee en uno de sus polos una agrupación celular que recibe el nombre

de embrioblasto del cual se deriva la CME con una capacidad de generar cualquier célula diferenciada en el organismo. Las ventajas de las CME es que son altamente pluripotenciales, pueden mantenerse indefinidamente en cultivo. Las desventajas son su potencial teratogénico, los métodos de expansión y obtención tienden a ser complejos y costosos. <sup>(9,34)</sup>

Existen los siguientes tipos de células madre embrionarias:

Embriónicas: derivan de la masa celular interna del embrión en el estadio de blastocito (7-14 días), son totipotentes y pluripotentes. A partir de ellas, y tras muchas divisiones celulares, surgen las células con las que forman parte del tejido especializado; sin embargo, aunque las células de la masa celular interna del blastocito son pluripotentes, no son en sí mismas células madre dentro del embrión, porque estas no se mantienen indefinidamente como tales en condiciones *in vivo*, sino que se diferencian sucesivamente en los diversos tipos celulares durante la fase intrauterina. Lo que ocurre es que cuando se extraen del embrión y se cultivan bajo ciertas condiciones *in vitro*, estas se convierten en células “inmortales” dotadas de esas 2 propiedades mencionadas: autorrenovación y pluripotencial, características importantes para poder ser utilizadas en terapia celular. <sup>(35)</sup>

Germinal: se localizan en la cresta germinal de los fetos, lugar donde se produce la diferenciación de la línea germinal. <sup>(36)</sup>

### **Células madre adultas**

Clásicamente la célula madre adulta (CMA) es una tipología especializada dentro de la organización celular de un tejido específico del organismo ya formado, restringida en su capacidad de diferenciación; capaz únicamente de generar células del tejido a las que debe recambiar de forma natural. Existen en diferentes tejidos incluyendo hematopoyético, neural, epidérmico, gastrointestinal, músculo esquelético, músculo cardíaco, hígado y páncreas. Tradicionalmente, las CMA se

ubicaron en esta etapa de la evolución celular. Sin embargo, en los últimos años se ha hecho evidente la potencialidad para diferenciarse en tejidos derivados de cualquiera de las capas embrionarias. Las ventajas son su procedencia autóloga, no se ha comprobado que produzcan neoplasias, gran plasticidad, no implica problemas éticos, método de obtención más simple y menos costo, su desventaja es la capacidad de autorrenovación limitada. <sup>(9,37)</sup>

**Células Madre de Médula Ósea:** son células inmaduras que se encuentran en la médula ósea de los huesos. Hay muchos tipos de células en este nicho, pero son dos tipos las más importantes; las células madre hematopoyéticas, responsables de la producción de todos los tipos celulares sanguíneos, y las células madre mesenquimales. Son de muy fácil acceso y obtención. <sup>(12,38)</sup>

**Células Madre de Cordón Umbilical:** son células inmaduras que se encuentran en la sangre de Cordón umbilical. Cuando dicho embrión llega al estadio de blastocisto (justo antes de la implantación) un grupo de células madre que forma la masa celular interna (las conocidas células madre embrionarias) ya tienen un potencial de diferenciación más determinado. Hasta hace un tiempo eran desechadas junto con el resto de la placenta como desecho biológico. <sup>(12,39)</sup>

**Células Madre de Sangre Periférica:** son células inmaduras que se encuentran circulando por la sangre. Generalmente provenientes de la médula ósea, que han salido de ella para ayudar en la regeneración de algún tejido. Actualmente es posible promover la salida de algunos tipos celulares de la médula hacia el torrente sanguíneo utilizando fármacos estimuladores. <sup>(12,40)</sup>

**Células Madre de Otros Tejidos Adultos:** contrario a lo que se pensaba anteriormente, todos los tejidos de cuerpo humano tienen capacidad de regeneración gracias a que tienen células madre en regiones especiales. Por ejemplo, actualmente se conoce que el cerebro adulto posee células madre que continuamente se están dividiendo para reemplazar células muertas; y así sucede

con otros órganos. <sup>(12,41)</sup>

### Células madre reprogramadas

En 2006, científicos pudieron identificar condiciones específicas en las que algunas células adultas especializadas pueden ser "reprogramadas" genéticamente para asumir un estado similar a una célula madre. Este nuevo tipo de células madre se conoce como células madre inducidas pluripotentes. <sup>(42)</sup>

Son células madre adultas que han sido reprogramadas (células madre pluripotentes inducidas) para exhibir características propias de las células madre pluripotentes embrionarias, han sido objeto de estudio y de alta manipulación, esto debido a su similitud en potencialidad con las células madre pluripotentes embrionarias. <sup>(43)</sup>

La generación de este tipo celular se obtiene a partir de la reprogramación genética de células adultas, que produce que adquieran un fenotipo semejante a las células troncales embrionarias. Se descubrieron por Yamanaka y colaboradores que demostraron que las células portaban cuatro factores de transcripción (Oct4, Sox2, c-Myc y Klf4) con lo que podrían revertir su estado diferenciado para convertirse en células pluripotentes. <sup>(44)</sup>

### **De acuerdo con su capacidad de diferenciación**

**1. Totipotenciales:** únicamente el cigoto y las descendientes de las 2 primeras divisiones son células totipotenciales, ya que tienen la capacidad de formar tanto el embrión como el trofoblasto de la placenta. Son capaces de producir tejido embrionario y extraembrionario; y por lo tanto un órgano completo (a partir de un blastocisto y sus células). <sup>(36,45)</sup>

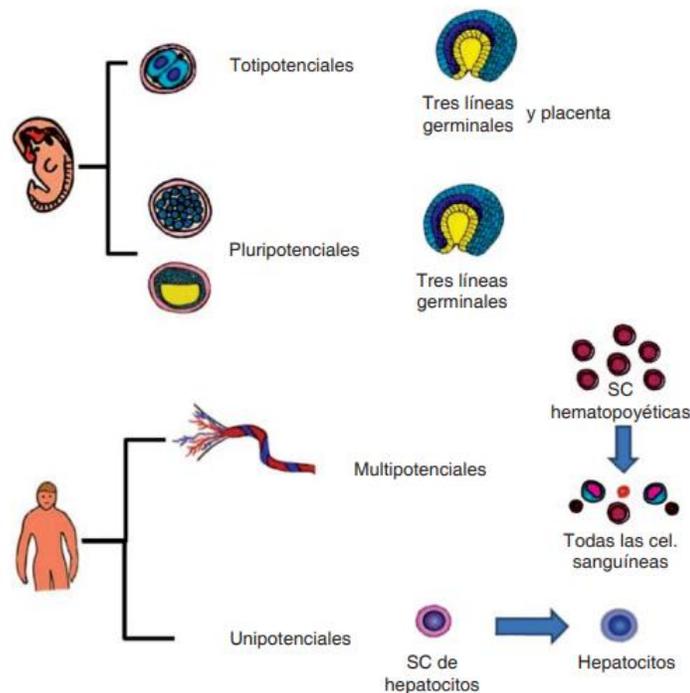
**2. Pluripotenciales:** al cuarto día las células totipotenciales empiezan a diferenciarse para formar el blastocisto y la masa celular interna. Las células de esta última son

consideradas pluripotenciales y pueden diferenciarse en las 3 líneas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo), pero pierden su capacidad de formar la placenta. <sup>(36,46)</sup>

**3. Multipotenciales:** son células capaces de producir un rango limitado de linajes de células diferenciadas de acuerdo con su localización, por ejemplo, las CM del sistema nervioso central tienen el potencial de generar 3 tipos celulares: neuronas, oligodendrocitos y astrocitos. <sup>(36,47)</sup>

**4. Unipotenciales:** son células capaces de generar un solo tipo de célula específica; por ejemplo, las CM en la membrana basal de la epidermis interfolicular, que producen únicamente escamas queratinizadas. (Ver figura No.5) <sup>(36,48)</sup>

**Figura No. 5. Clasificación de células madre de acuerdo con su capacidad de diferenciación**



Fuente: Mata MM, Vázquez ZGJ, Sánchez MV. Generalidades y aplicaciones de las células madre. Rev Perinatología y Reproducción Humana. 2013;27(3):194-199.

## **MEDICINA REGENERATIVA**

La medicina regenerativa se define como la disciplina médica basada en los conocimientos sobre las células madre y en su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos. <sup>(49)</sup>

Se sustenta en la terapia celular, en la administración de elementos subcelulares y de factores bioactivos, en la terapia génica y en la ingeniería de tejidos, que son empleados para remplazar a las células dañadas por células sanas a través de diversos procesos en determinados tejidos, con el objetivo de restablecer la función normal. <sup>(50,51)</sup>

Es un área médica interdisciplinaria emergente de investigación y aplicaciones clínicas centrado en la reparación, reemplazo o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar una función por algún daño causado, incluyendo defectos congénitos, trauma y envejecimiento. La restauración de tejidos en los seres humanos requiere del reclutamiento y proliferación de células capaces de devolverles forma y función, utiliza una combinación de procedimientos tecnológicos que van más allá del trasplante tradicional y las terapias sustitutivas. Estos pueden incluir: el uso de moléculas, terapia génica, trasplante de células madre, ingeniería de tejidos y terapia celular avanzada como la reprogramación celular. <sup>(52-54)</sup>

## **INGENIERÍA TISULAR**

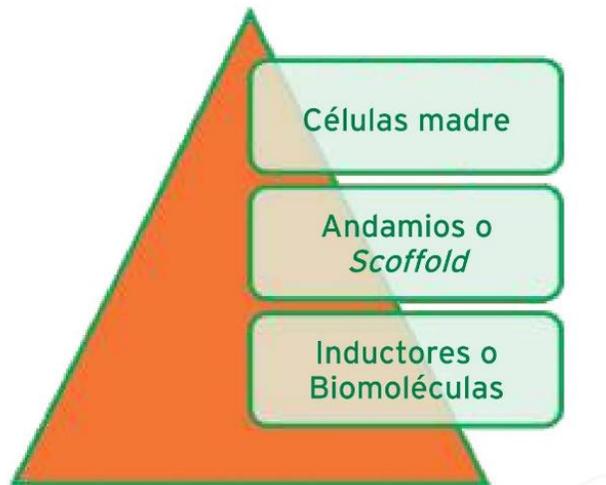
La ingeniería tisular se define como el área de la medicina regenerativa cuyo objetivo es la construcción de tejidos *in vitro* de tipo autólogo para emplearlos en una terapéutica que permita restaurar, sustituir o incrementar las actividades funcionales de los propios tejidos orgánicos. La construcción de órganos y tejidos artificiales en la ingeniería tisular es uno de los campos de investigación que ha experimentado mayor progreso durante los últimos años. Su aplicación en el campo de la medicina abre nuevas alternativas de tratamiento para pacientes con diferentes tipos de patologías, lesiones tisulares u orgánicas. Básicamente, la ingeniería tisular consiste en cultivar células en una matriz tridimensional enriquecidas con factores de crecimiento, en donde estas células pueden crecer y

posteriormente el tejido artificial que se desarrolló sea trasplantado a un órgano receptor. <sup>(55,56)</sup>

Esta ciencia que aplica los principios de la ingeniería y las ciencias de la vida desarrollando sustitutos biológicos que reparen o mejoren la función biológica de un tejido. Es el área científica interdisciplinaria cuyo fundamento es el uso de las células vivas, la manipulación del entorno extracelular, creación de sustitutos biológicos y su consecuente implantación en el cuerpo, con el objetivo de reparar, reemplazar mantener o mejorar la función particular de un órgano o tejido. <sup>(57,58)</sup>

La construcción de estos nuevos tejidos se basa de modo general en la conjunción de tres elementos necesarios que forman la “Tríada de la Ingeniería Tisular” que son: las células madre, los andamios o biomateriales y los factores de crecimiento. (ver figura No. 6) <sup>(59)</sup>

**Figura No. 6 Componentes principales que se usan en Ingeniería Tisular.**



Fuente: Rosales IR, Alvarado EKN, Ojeda GF. Ingeniería Tisular en Odontología. Rev ADM. 2012;69(4):164-167.

## **ANDAMIOS**

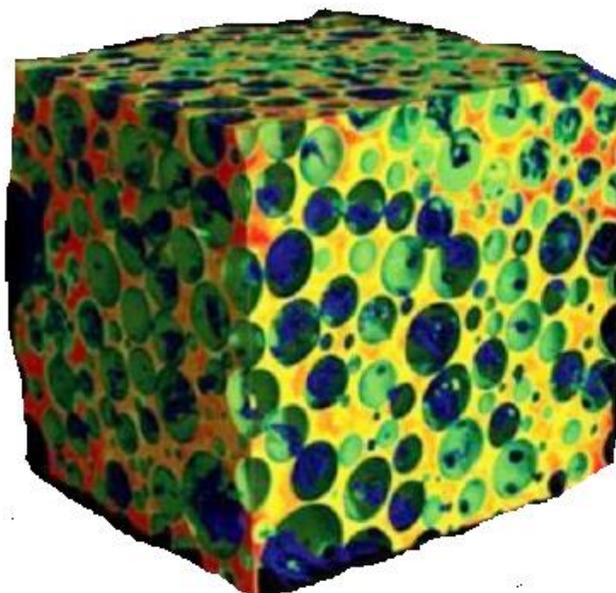
Los andamios o Scaffolds, son estructuras 3D que actúan como vehículo para transportar células y moléculas a zonas específicas del organismo. Su función es

hacer que las células madre sean posicionadas y organizadas de manera correcta. Estos soportes se construyen con materiales distintos en función de la estructura del órgano o tejido en el cual se vayan a implantar. Se pueden fabricar estructuras de diferentes materiales como lo son: metales, cerámicos, polímeros naturales o sintéticos y de compuestos formados por combinación de ellos. Los materiales más empleados son los polímeros por las características y versatilidad de estos, pueden fabricarse de diferentes formas con dimensiones micro o nanométricas. <sup>(60)</sup>

El andamio es un elemento que sirve como plantilla y soporte estructural para las interacciones celulares y la formación de tejido, se considera un elemento clave en la Ingeniería tisular para la regeneración de tejido. Las propiedades de los andamios dependen de la naturaleza de los biomateriales y del proceso de fabricación. Los biomateriales han sido objeto de numerosas investigaciones e incluyen materiales tales como metales, cerámicos, vidrio, polímeros sintetizados químicamente, polímeros naturales y combinaciones de estos materiales para formar compuestos. <sup>(61)</sup>

El objetivo de los andamios es que los compuestos biológicos identificados como inductores de cambios fenotípicos celulares como los factores de crecimiento, citocinas, entre otros, interactúen oportunamente en tiempo y en concentraciones adecuadas en las células blanco, para modificarlas y así permitir la conducción de los diferentes procesos celulares fundamentales o especializados en los tejidos, entre ellos la proliferación de las células madre. (Ver figura No. 7)

**Figura No. 7 Imagen tridimensional de una andamio de hidroxiapatita cargado con células madre de oveja e implantado en un ratón.**



Fuente: Gallegos E, Medellín H, Lange D. Análisis del desempeño estructural de andamios de hidroxiapatita utilizados en ingeniería tisular. Ingeniería Mecánica tecnología y desarrollo. 2013; 4 (5): 185-194.

Los andamios pueden mejorar las propiedades farmacológicas de las moléculas inductoras de regeneración celular, por su capacidad de modificar su farmacocinética y farmacodinamia. Deben ser biocompatibles, no tóxicos, inertes, biodegradables y no producir inmunorreactividad o ser insignificante; en particular, las nanoestructuras deben contener una porosidad conveniente que facilite la integración y vascularización de tejidos, ser biocompatibles, biodegradables, teniendo adecuadas propiedades mecánicas y una superficie química apropiada que favorezca la adhesión y proliferación celular, además de tener una determinada vida media para desarrollar su tarea y aportar las prestaciones necesarias para realizar la función a la que está destinado. (57,60, 62)

La Ingeniería Tisular o Ingeniería de tejidos, requiere la síntesis de soportes o andamios tisulares que actúen como un vehículo para permitir la migración y proliferación de las células para que funcionen como una estructura temporal que permita que las células colonicen hasta formar nuevo tejido. Para llevar a cabo un diseño adecuado de los soportes tisulares debe conocerse adecuadamente las

características del tipo de tejido que desea regenerarse. De manera general, el diseño debe considerar aspectos como los que se mencionan a continuación. <sup>(63)</sup>

- **Topografía**

La superficie y el grado de rugosidad deben favorecer la colonización y adhesión celular. Los medios que permiten conocer las características de la topografía son la microscopía óptica de fluorescencia, microscopía electrónica de barrido (SEM) y espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR). <sup>(64)</sup>

- **Biocompatibilidad**

Integración en el organismo sin que haya efectos citotóxicos, genotóxicos o respuesta inmune. <sup>(65)</sup>

- **Superficie**

Se refiere a la permeabilidad de la superficie que es importante permitir la adhesión y proliferación celular y el paso de los nutrientes. <sup>(66)</sup>

- **Estructura**

La estructura debe ser adecuada para que pueda mimetizarse con el tejido que desee regenerarse. <sup>(67)</sup>

- **Tridimensionalidad**

Debido a que los tejidos corporales son tridimensionales, el andamio debe poseer también las tres dimensiones. La bioimpresión 3D, se basa en la deposición de biomateriales, y moléculas biológicas, ya sea encapsulando células o cultivando células sobre escalas micrométricas de sustratos extracelulares, para formar estructuras sutiles comparables al tejido. <sup>(63,68)</sup>

- **Porosidad**

Deben poseer cierto nivel de porosidad para permitir la interacción de nutrientes entre las células y la salida de desechos además de proveer un soporte físico adecuado tanto para las células, como para la matriz extracelular. Está asociada directamente a la manera en que las células crecen sobre el andamio, y el tipo de tejido que se puede generar. <sup>(63,69)</sup>

- **Morfología**

La forma debe relacionarse con el área en la que se va a regenerar el tejido considerando la interconexión de poros macro y microscópicamente. El tamaño de los poros debe estar en el rango de 5 a 10 veces el diámetro de célula. Asimismo, se debe considerar la interacción entre el soporte, las células y la orientación del crecimiento celular. <sup>(63,70)</sup>

- **Biodegradabilidad**

Para la fabricación de los andamios biodegradables, es necesario utilizar materiales con características de biocompatibilidad, biodegradabilidad, no toxicidad, no debe alterarse en su estructura y propiedades al ser esterilizado mediante métodos sencillos, y con velocidades de degradación aceptables, después de cierto tiempo en el que ya se haya regenerado el tejido. <sup>(63,71,72)</sup>

- **Propiedades mecánicas**

Dependerán del tipo y posición del tejido que tengan propiedades mecánicas compatibles con los requerimientos del tejido que será regenerado. Principalmente deben evaluarse la resistencia, módulo de elasticidad, resistencia a la tracción, resistencia a la fractura, resistencia a la fatiga, porcentaje de elongación. <sup>(63,73)</sup>

## **MATERIALES DE LOS ANDAMIOS**

Se debe seleccionar un material que puede ser usado como substrato o como vehículo para las células, de forma que éstas crezcan en su superficie o en su interior.

Pueden ser fabricados de diferentes materiales como polímeros, metales, cerámicos o materiales compuestos siempre y cuando provean un ambiente en el que las células permanezcan vivas, se adhieran y proliferen. (Ver figura No. 8)

<sup>(63,74)</sup>

**Figura No. 8 Herramientas básicas para la formación de tejidos: andamios (biomateriales) y células.**



Fuente: Cattalini JP. Desarrollo de biomateriales innovadores aplicables al diseño de andamios destinados a ingeniería tisular ósea. [Tesis doctoral]. Buenos Aires, Argentina: Universidad de Buenos Aires; 2015.

Las características estructurales de los andamios de ingeniería de tejidos afectan la respuesta de células y deben ser diseñados para soportar la adhesión celular, la proliferación y la diferenciación. Cada componente de la tríada de la ingeniería de tejidos puede ser implementado de diferentes maneras. Algunos de los desafíos en la ingeniería de tejidos implican la identificación de la forma más adecuada en cada elemento de la tríada de la ingeniería de tejidos para una aplicación específica. Los biomateriales deben satisfacer los requisitos de diseño: ser biocompatibles, tener conductividad para la fijación y proliferación de células comprometidas o sus progenitores y la producción de una nueva MEC, capacidad para incorporar factores inductivos para dirigir y mejorar el crecimiento de nuevo tejido, apoyo del crecimiento vascular para la oxigenación y el transporte de biomoléculas, integridad mecánica para soportar las cargas en la zona del implante, controlada y predecible velocidad de degradación no tóxica, y procesamiento sencillo y rentable en formas irregulares 3D de tamaño suficiente para llenar defectos clínicamente relevantes.

(75)

El andamio ideal para ingeniería tisular debe tener propiedades específicas durante todo el tiempo en el que está en función. En este sentido, deben proporcionar un soporte mecánico biocompatible, que no induzca una respuesta tisular adversa y que pueda soportar temporalmente la carga mecánica del tejido que se va a agregar.

También debe tener una tasa de degradación apropiada, equivalente a la del proceso de regeneración tisular, y una porosidad interconectada con una distribución de tamaño de poro adecuada para promover la invasión celular y tisular, el tráfico de metabolitos y un área superficial específica alta para el anclaje celular.

Por supuesto, debe promover el reconocimiento biológico, de una manera que apoye y promueva la adhesión celular, la migración, la proliferación y la diferenciación. Deben poseer estabilidad física a lo largo del tiempo en que están en contacto con el organismo. La estabilidad debe mantenerse durante la esterilización, el almacenamiento y su implantación. <sup>(76)</sup>

Los más utilizados son los biomateriales sintéticos y los biomateriales naturales o biológicos. Los *biomateriales sintéticos* son los que se producen en laboratorio mediante procesos industriales; entre estos destacan los polímeros, los metales, los de origen cerámico y los *nanocomposites*. Los *biomateriales biológicos o naturales* son aquellos que se obtienen a partir de productos encontrados en la naturaleza; sean de origen mineral, vegetal o animal como el colágeno, la fibrina, la agarosa, el quitosán, el alginato, entre otros. El uso para cada tipo depende del tejido que se va a generar en el laboratorio. <sup>(77,78)</sup>

- **Materiales naturales**

Los materiales naturales tienden a utilizarse debido a su excelente biocompatibilidad. Los polímeros naturales se pueden considerar los primeros biomateriales biodegradables utilizados clínicamente.

Se utilizan los materiales naturales debido a que las propiedades bioactivas tienen mejores interacciones con las células que les permiten mejorar el rendimiento de las células en el sistema biológico. Los polímeros naturales se pueden clasificar en proteínas (seda, colágeno, gelatina, fibrinógeno, elastina, queratina, actina y miosina), polisacáridos (celulosa, amilosa, dextrano, quitina y glucosaminoglicanos) o polinucleótidos (ADN, ARN), también se incluye el plasma rico en plaquetas dentro de los materiales naturales. A continuación, se describirán los materiales más empleados actualmente como son: el colágeno, el plasma rico en plaquetas (PRP), sialoproteínas, derivados de la dentina y los hidrogeles de alginato. <sup>(79)</sup>

El colágeno es un material natural que se caracteriza por: purificarse fácilmente, su degradación puede regularse, tiene propiedades de adhesión y es una de las proteínas estructurales más frecuentes en nuestro cuerpo. El plasma rico en plaquetas (PRP) es otro tipo de andamio natural que se extrae de la centrifugación de una muestra de sangre del paciente. Cuando se utilizan sialoproteínas óseas como andamio, se crea un denso estrato de dentina reparadora. Los andamios dentinarios y las células madre de tejido pulpar que se combinan para la regeneración de la dentina se puede utilizar para la regeneración de la dentina. Sin embargo, esto no es suficiente porque no se menciona la formación del tejido pulpar. Por último, los hidrogeles de alginato al poseer una composición similar a la matriz extracelular han sido considerados para su uso en ingeniería tisular. <sup>(80)</sup>

- **Materiales sintéticos**

Las ventajas de los materiales sintéticos son mayor disponibilidad y una degradación regulada por la estructura del material. Su principal desventaja es su menor biocompatibilidad. Con respecto de la biocompatibilidad, se sugiere que el proceso de degradación de los materiales sintéticos tales como los poliglicólidos, polilactidos y sus copolímeros se produce por hidrólisis aleatoria. Esta situación ocasiona la pérdida de algunas de las propiedades mecánicas de la matriz y, como

consecuencia, la emisión de moléculas de dióxido de carbono, produciendo una ligera inflamación y la posible muerte celular.

Una ventaja de los materiales sintéticos es que reducen al mínimo el riesgo de transporte de elementos patógenos o contaminantes, además que sus características son modificables para programar la liberación de principios activos. El mayor beneficio de los biomateriales sintéticos es que pueden ser diseñados para satisfacer necesidades específicas.

Dentro de los materiales sintéticos, los más utilizados a nivel biomédico son los polímeros tales como: ácido poliglicólico-PGA, PLGA, ácido poli L-láctico-PLLA, ácido poliláctico-PLA. Matrices usadas en aplicaciones terapéuticas están hechas de polímeros que son reabsorbidos o degradados por el cuerpo, aunque con la desventaja de ser hidrofóbicos, perjudicando ciertos procesos celulares. <sup>(80,81)</sup>

## **FACTORES DE CRECIMIENTO**

La célula responde al medioambiente extracelular detectando señales químicas o estímulos físicos que desencadenan las respuestas adecuadas de éstas mediante la activación de distintos mecanismos moleculares y biológicos que llevan a la división, migración, diferenciación, mantenimiento del fenotipo o apoptosis. <sup>(81)</sup>

Para ello se emplean los denominados factores de crecimiento, que son proteínas y hormonas de origen natural que estimulan la diferenciación, proliferación y crecimientos celulares, los cuales participan en la construcción de nuevos tejidos. Es fundamental para el crecimiento y desarrollo al igual que ocurre en condiciones ortotípicas. El mecanismo por el cual pueden introducirse en el nuevo tejido con ciertas garantías, aparte de su inyección por vía directa, que conduce a una rápida eliminación debido a la corta vida de estos, es su incorporación en los biomateriales de soporte, lo que permite una exposición y liberación prolongada de dichos factores, controlable por la tasa de difusión de estos o por la degradación del polímero. <sup>(82,83)</sup>

Los factores de crecimiento (FC) son moléculas polipeptídicas que sintetizan las células, cuya misión general es transmitir señales entre unas células y otras para modular su actividad. Aunque el término FC puede crear confusión, ya que no todos afectan al crecimiento celular, está universalmente aceptado en sentido general, para referirse a las moléculas que estimulan o inhiben la división celular, su diferenciación, la migración y expresión génica. Otras moléculas que forman grupos separados, aunque afectan a las mismas funciones, son las hormonas polipeptídicas y las citocinas. Las primeras son aquellas sustancias que se producen en glándulas endocrinas, se transportan por la circulación sanguínea y ejercen su acción a cierta distancia. <sup>(84)</sup>

Los diferentes tipos de FC realizan su misión a determinadas concentraciones mediando receptores específicos en las células diana. Pueden actuar de manera autocrina, paracrina, endocrina, yuxtacrina, intracrina o mediada por componentes de la matriz extracelular.

Las principales familias de FC se agrupan bajo los nombres

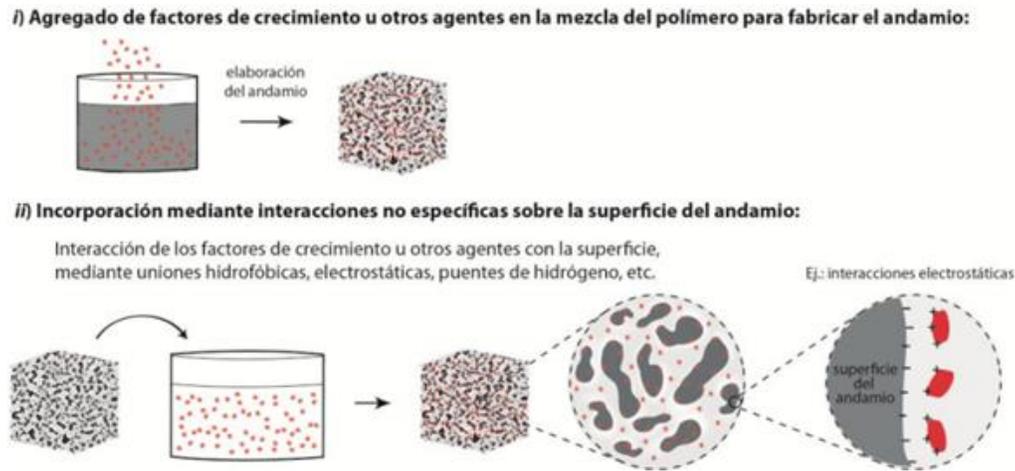
- TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor*),
- EGF (*Epidermal Growth Factor*),
- NGF (*Nerve Growth Factor*),
- PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*),
- FGF (*Fibroblast Growth Factor*)
- IGF (*Insulinlike Growth Factor*)<sup>(84, 85)</sup>, como se describen en la siguiente tabla:  
(ver figura No. 9) <sup>(86,87)</sup>

**TABLA No.1. PRINCIPALES FACTORES DE CRECIMIENTO**

<b>Factor de crecimiento</b>	<b>Localización</b>	<b>Actividad</b>
<b>BMP</b> <b>Bone Morphogenetic Proteins</b>	Matriz ósea	Induce la diferenciación de OB y mineralización del hueso, se utilizan para hacer que las SC sintetizen y secreten matriz.
<b>CSF</b> <b>Colony Stimulating Factor</b>	Diferentes tipos de células	Son citoquinas que estimulan la proliferación de SC pluripotenciales del tejido óseo, pueden ser utilizadas para incrementar el número de SC.
<b>EGF</b> <b>Epidermal Growth Factor</b>	Glándulas Submaxilares	Promueven la proliferación de células mesenquimales, gliales y epiteliales, pueden ser utilizadas para incrementar el número de SC.
<b>FGF</b> <b>Fibroblast Growth Factor</b>	Diferentes tipos de células	Promueve la proliferación de muchas células, Pueden ser utilizadas para incrementar el número de SC.
<b>IGF</b> <b>Insulin-like Growth Factor I o II</b>	I-Hígado; II-células varias	Promueve la proliferación de muchas células, Pueden ser utilizadas para incrementar el número de SC.
<b>PDGF</b> <b>Platelet-derived Growth Factor</b>	Plaquetas, células endoteliales y placenta	Promueve la proliferación de tejido conectivo, células gliales y células del músculo liso, pueden ser utilizadas para incrementar el número de SC.
<b>TGF-<math>\alpha</math></b> <b>Transforming Growth Factor-Alpha</b>	Macrófagos, células cerebrales y queratinocitos	Pueden ser importantes para la curación normal de las heridas, Induce el desarrollo epitelial epitelial u de estructura tisular.
<b>FTG-<math>\beta</math></b> <b>Factor de crecimiento y transformación Beta</b>	Matriz Dentinaria, secretado por los odontoblastos, TH Activados (T-Helper) y NK (natural Killers)	Señalización Es antiinflamatoria, promueve la curación de heridas, inhibe la proliferación de macrófagos y linfocitos Está presente en la matriz de la dentina y ha sido usada para promover la mineralización del tejido pulpar.

Fuentes: Curbelo S, Meneses R, Pereira PV, Tapia G. Regeneración ósea como un ejemplo de ingeniería tisular en odontología, con énfasis en el desarrollo de los andamios. *Odontoestomatología*. 2020;22(36).  
 Agüero GA, Pulitano GE, Mandalunis PM. Reseña Actualizada de Ingeniería Tisular en disciplinas Odontológicas. *Rev Fac de Odont. UBA*. 2016; 31(70): 15-22.

**Figura No. 9 Métodos más comunes para incorporar factores de crecimiento u otros agentes de los andamios.**



Fuente: Cattalini JP. Desarrollo de biomateriales innovadores aplicables al diseño de andamios destinados a ingeniería tisular ósea. [Tesis doctoral]. Buenos Aires, Argentina: Universidad de Buenos Aires; 2015.

## **INGENIERÍA TISULAR EN ODONTOLOGÍA**

Los progresos recientes en los estudios realizados para determinar las bases moleculares del desarrollo de los órganos dentales y la biología de las células madre están proporcionando información fundamental que puede llegar a ser utilizada en el futuro para la regeneración de los órganos dentales. Actualmente existen dos grandes áreas en el campo de la investigación sobre la regeneración de los tejidos dentales, la primera se relaciona con la restauración y reparación de daños parciales a los mismos tales como los ocasionados por la actividad bacteriana y la segunda involucra el uso de células madre y la aplicación de los principios de la ingeniería tisular para crear réplicas de los órganos dentales perdidos. <sup>(88)</sup>

La ingeniería tisular se considera como un enfoque prometedor para la odontología regenerativa, el objetivo de cualquier terapia regenerativa es desarrollar órganos de bioingeniería que funcionen reemplazando a los dañados o perdidos. En odontología el objetivo final es reemplazar morfológica y funcionalmente los tejidos periodontales y/o los órganos dentales perdidos a través de la síntesis *in vitro* de sustitutos análogos tisulares, considerando que el órgano dental y las estructuras

periodontales son importantes órganos del complejo craneofacial, ya que los tratamientos comúnmente utilizados para las enfermedades que los afectan no lo restauran completamente. <sup>(89,90)</sup>

## **AISLAMIENTO DE LAS CÉLULAS MADRE A PARTIR DE TEJIDOS DENTALES**

En el año 2000, estudiando la regeneración de los órganos dentales Gronthos y col identificaron células madre de la pulpa dental observando cómo éstas formaban colonias únicas en cultivos con auto renovación in vivo y multidiferenciación in vitro. Posteriormente, en el año 2003 fueron identificadas las células madre de los órganos dentales temporales. Un año después se aislaron las células madre del ligamento periodontal y en 2005 se aislaron las células madre del folículo dental de los cordales. El siguiente año se aislaron células de la papila apical de órganos dentales permanentes inmaduros y, finalmente en 2009 las últimas células madre dentales que fueron aisladas de la encía. <sup>(91)</sup>

Actualmente existen seis zonas de aislamiento de células madre de origen dental: de la pulpa, del ligamento periodontal, de órganos dentales temporales exfoliados, de la papila apical, del folículo dental y de la mucosa bucal. <sup>(92,93)</sup>

- Células madre de la pulpa: las primeras células madre aisladas de la pulpa dental humana se obtuvieron de las terceras molares permanentes y se ha demostrado que poseen alta capacidad para formar colonias de células. Se denominan DPSCs (dental pulp stem cell) y tienen capacidad para diferenciarse en odontoblastos, adipocitos, condrocitos y osteoblastos. También se diferencian en neuronas activas e inducen guías axonales endógenas, lo que sugiere que poseen un potencial para terapia celular en desórdenes neuronales. Se caracterizan por su capacidad de regenerar el complejo pulpo-dentinal, además de expresar marcadores óseos como las sialoproteínas óseas y fosfatasas alcalinas, entre otros. <sup>(94,95)</sup>
- Células madre del ligamento periodontal: se denominan PDLSC (por sus siglas en inglés de Periodontal Ligament Stem Cells). En el tejido periodontal se ha

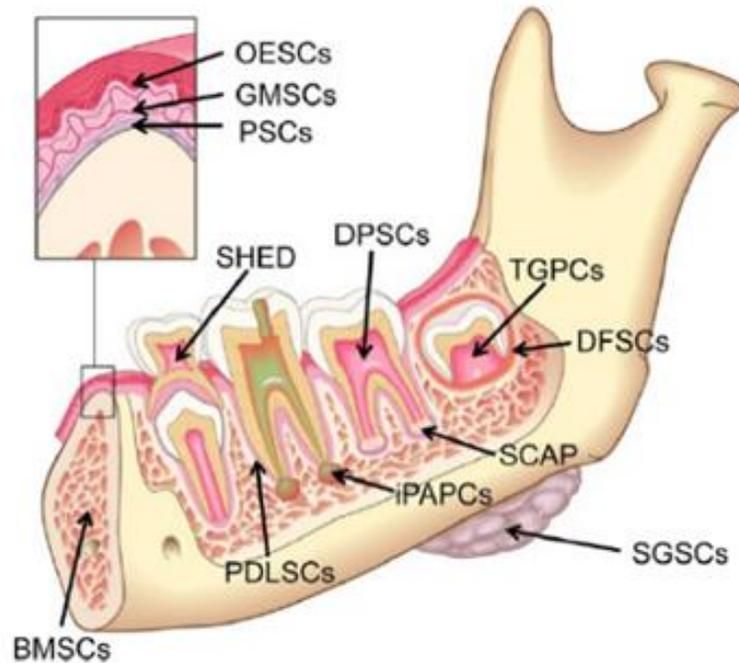
identificado una población de células madre capaz de diferenciarse en líneas celulares mesenquimales para producir células parecidas a cementoblastos, adipocitos y tejido conectivo rico en colágeno tipo I. También se ha identificado que tienen potencialidad para formar hueso, cemento y ligamento periodontal. Mantienen la homeostasis y la regeneración de tejido periodontal. Son multipotenciales, pueden transformarse en cementoblastos y osteoblastos, recientes estudios señalan que pueden ser células formadoras de colágeno. (95,96)

- Células madre de órganos dentales temporales exfoliados: Las células madre aisladas de las pulpas dentales de órganos dentales temporales exfoliados se denominan SHED (Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth) y ofrecen ventajas en comparación con las células madre de otros tejidos, tienen la capacidad de multiplicarse con mayor velocidad que las tomadas de la pulpa de órganos dentales permanentes completamente desarrollados. Cuando SHED son colocadas para reemplazar pulpas extirpadas por infección, forman un tejido que semejan mucho en arquitectura y celularidad de la pulpa dental. Muestran mayor velocidad de proliferación y capacidad de transformación. En referencia a la capacidad osteointegradora se ha comprobado en ratones su capacidad para regenerar tejido óseo, por lo que se piensa que los órganos dentales temporales podrían estar involucrados en la inducción ósea durante la erupción permanente. Otra aplicación clínica de trascendencia es su uso para aliviar la enfermedad de Parkinson. (95,97)
- Células madre de la papila apical: SCAP (por sus siglas en inglés de Stem Cells from Apical Papilla). En la zona apical de las raíces radiculares en desarrollo existen células madre capaces de diferenciarse en odontoblastos y adipocitos, las cuales cuentan con una alta capacidad de proliferación in vitro. Se ha demostrado que estas células encargadas de la formación de raíces en conjunto con las células madre del ligamento periodontal colocados en alveolos de cobayos forman dentina y ligamento periodontal. Estas observaciones sugieren que ambas poblaciones celulares podrían ser usadas para crear raíces biológicas y ser empleadas similares a un implante de titanio con capacidad

para recibir coronas artificiales. La papila apical hace referencia al tejido blando situado en los ápices de los órganos dentales permanentes; las SCAP son las precursoras de los odontoblastos primarios, responsables de la formación de la dentina radicular, mientras que las CM de la pulpa son posiblemente las precursoras de los odontoblastos encargados de formar dentina reparativa. (95,98)

- Células madre del folículo dental: DFPC (por sus siglas en inglés de Dental Follicle Precursor Cells, el ectomesénquima que rodea al órgano del esmalte y a la papila dental de un germen dental en desarrollo, se denomina folículo dental y contiene células progenitoras para cementoblastos, ligamento periodontal y osteoblastos. Las células madre aisladas del folículo dental se caracterizan por su rápida adherencia al medio de cultivo y su habilidad para formar nódulos calcificados. Además, al igual que las de la papila apical radicular, poseen mayor plasticidad, por lo que podrían ser usadas en la reparación de lesiones del corazón o del sistema nervioso. DFSC pueden diferenciarse en cementoblastos *in vitro* y son capaces de formar cemento *in vivo*. Las células inmortalizadas de folículos dentales son capaces crear nuevo ligamento periodontal (PDL) después de la implantación *in vivo*. (95,99)
- Células madre de la mucosa bucal: En las células madre de la mucosa bucal (hOMSCs) los queratocitos también han sido aislados y cultivados, expresan totipotencialidad y son capaces de reparar defectos de lesiones cutáneas de baja inmunogenicidad. (Ver figura No.10). (100)

**Figura No. 10 Posibles fuentes de células madre postnatales en la cavidad bucal.**



Fuente: Mendoza RFA, Rosero MJC, Rosero MJ. Regeneración de la pulpa dental con DPSC. Una revisión de la literatura. RECIAMUC. 2020;4(1):136-147.

## **OBTENCIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE**

Al momento de aislar y caracterizar las CM tienen que cumplir unos criterios mínimos según la recomendación de La Sociedad Internacional de Terapia Celular que son:

1. Adherencia al plástico en condiciones estándar de cultivo.
2. Forma fusiforme alargada.
3. Capacidad multipotencial de diferenciación hacia linaje osteogénico, adipogénico y condrogénico.
4. Expresión de marcadores de superficie positivo para CD73, CD90, CD105, CD29 y CD44 y la carencia de CD34, 7 CD45, CD14, CD11. <sup>(101)</sup>

La obtención de las células troncales mesenquimales dentales permitirá poseer la disposición de estas en cualquier momento de vida. Los recientes avances en la

biotecnología de células troncales mesenquimales dentales y la regeneración de los órganos dentales mediada por células han impulsado la investigación acerca del potencial para la regeneración de los dientes vivos con propiedades funcionales adecuadas. <sup>(102)</sup>

Para obtener CM dentales son necesarios procedimientos clínicos y de laboratorio descritos en diversas metodologías. Actualmente se contempla la aplicación de terapias que promuevan la regeneración y mejoren la reparación de los tejidos dentales, a partir de la identificación y aislamiento de células progenitoras odontogénicas. <sup>(103)</sup>

### **Obtención de células de la pulpa dental**

Las células madre de la pulpa dental se aislaron por primera vez en el 2000 por Gronthos y col. Estas pueden obtenerse del 3° molar o de órganos dentales en los que se realiza pulpectomía. Pudiendo almacenarse en nitrógeno líquido sin que pierdan su capacidad de diferenciarse. In vitro, pueden diferenciarse en odontoblasto, osteoblasto, endotelocito, células de musculo liso adipocitos y condrocitos. (Ver figura No. 11) <sup>(104)</sup>

**Figura No. 11 Tejido pulpar (flecha) del cual se extraen las células madre de la pulpa dental.**



Fuente: Hiroshi E, Wataru S, Masahiro N. Stem cells in dentistry – Part II: Clinical applications. Journal of Prosthodontic Research. 2012; 56 (4): 229-248.

## Obtención de las células de órganos dentales exfoliados

Se pueden aislar de la corona pulpar de los órganos dentales temporales. Intervienen en la erupción del órgano dental permanente e influyen en la osteogénesis asociada de la misma. *In vitro* pueden diferenciarse en odontocitos, osteocito, adipocito, condrocito o célula neuronal, de acuerdo con las condiciones y el medio en el que se encuentre. (Ver figura No. 12). <sup>(105)</sup>

**Figura No 12. Órganos dentarios primarios exfoliados con pulpa dental expuesta.**



Fuente: González OLJ, Font RA, Nova GJ. Investigación con células madre de origen dentario. Actualización. Gaceta Dental. 2011; 223:118-129.

*In vivo*, tienen el potencial de diferenciarse en neuronas, adipocitos, odontoblastos, osteocitos y endocitos. Su potencial de diferenciación es superior a las de las células madre de la pulpa, tiene mayor número de genes que participan en la proliferación celular y en la matriz extracelular, incluyendo varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento transformador beta. Las células de órganos dentales exfoliados solo pueden ser utilizadas como fuentes autólogas cuando se extraen de los órganos dentales temporales de los niños y se criopreservan y posteriormente utilizándolas, si así se requiere cuando son adultos. (106, 107)

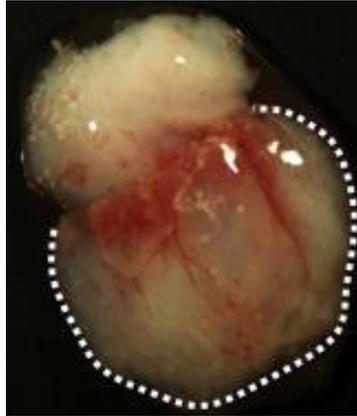
### **Obtención de células madre del ligamento periodontal**

El ligamento periodontal contiene una población de stem cell de línea mesenquimal y capaz de diferenciarse para producir células como los cementoblastos, adipocitos y tejido rico en colágeno In vitro e In vivo. Se pueden aislar de los órganos dentales extraídos. El ligamento periodontal está bajo tensión constante por las fuerzas de la masticación y, por lo que es probable que el PDLSC desempeñe un papel endógeno en el mantenimiento del número de células del ligamento periodontal. Esto podría explicar por qué son mejores que otras poblaciones de células madre dentales para formar estructuras similares a las de las estructuras de soporte del órgano dental. <sup>(107,108)</sup>

### **Obtención de células madre del folículo dental**

El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea el órgano del esmalte y la papila dental del germen del órgano dental permanente en formación. Este tejido contiene células madre que son las que acabarán formando el periodonto, constituido por cemento, ligamento, hueso alveolar y encía. Las DFPC han sido aisladas de los folículos dentales de los terceros molares impactados y son semejantes al resto de células madre de origen dental, aunque éstas constituyen colonias clonogénicas en menor número que los demás tipos. Las células madre aisladas del folículo dental se caracterizan por su rápida adherencia al medio de cultivo y su habilidad para formar nódulos calcificados. También poseen mayor plasticidad, como las células de la papila apical radicular, y de acuerdo con las investigaciones en un futuro podrían llegar a ser usadas en la reparación de lesiones del corazón o del sistema nervioso. (Ver figura No. 13) <sup>(109,110)</sup>

**Figura No 13. Tercer molar que contiene el folículo dental (línea de puntos) que proporciona células madre del folículo dental.**



Fuente: Hiroshi E, Wataru S, Masahiro N. Stem cells in dentistry – Part II: Clinical applications. Journal of Prosthodontic Research. 2012; 56 (4): 229-248.

### **Obtención de células madre de la papila apical**

Las células madre de la papila apical dental se localizan en las raíces de los órganos dentales en crecimiento, antes de que erupcione en la cavidad bucal. Son las Stem Cell localizadas en la parte apical de la papila, precursoras de la pulpa dental. Pueden aislarse en adultos del tercer molar incluido, para la obtención de ese tejido, la recolección, tiene que realizarse cuando no haya el en el cierre total de la raíz dentaria no haya sucedido. Se ha comprobado que estas células son capaces de formar hueso y dentina *in vivo*, después de ser trasplantadas en ratones inmunocomprometidos. (Ver figura No 14). <sup>(111, 112)</sup>

**Figura No 14. Órgano dental permanente en formación, con la papila apical conservada en el extremo apical de la raíz.**



Fuente: González OLJ, Font RA, Nova GJ. Investigación con células madre de origen dentario. Actualización. Gaceta Dental. 2011; 223:118-129.

### **Obtención de células madre de la mucosa bucal**

Por otro lado, las células madre del tejido gingival se obtendrán de los tejidos remanentes o desechados tras procedimientos dentales de rutina como cirugías, exodoncias, entre otros. <sup>(113)</sup>

### **Generalidades de la obtención de las células madre de origen dental**

La mayoría de las células se pueden aislar a partir de la exodoncia de los órganos dentarios, los cuales se limpian para su manipulación. En el caso de las células madre del folículo, del ligamento periodontal y de la papila apical no se puede extraer el tejido cuidadosamente con una cureta. En cambio, para el aislamiento de las células madre de la pulpa dental y las de órganos dentales exfoliados, es necesario hacer un corte alrededor de la unión amelo cementaria con la pieza de alta velocidad y una fresa para exponer la pulpa, con ello se podrá recoger con una pinza estéril o una cucharilla. A partir de este momento, el tejido se digiere en una solución de 3 mg/ml de colagenasa tipo I y 4 mg/ml de dispasa durante 1 h a 37°C y tras ello se obtienen las suspensiones unicelulares pasando las células por un colador de 70- $\mu$ m. El tiempo de digestión varía según los autores, pero no sobrepasa la hora. Posteriormente, las células se siembran en los cultivos y están listas para su estudio o experimentación. (Ver figura No 15). <sup>(91,114)</sup>

**Figura No. 15 Obtención de las células madre.**



Fuente: Beraza CA. Células madre de origen dental: revisión sistemática y protocolo de almacenamiento a largo plazo para uso terapéutico futuro [tesis]. Lejona, España: Universidad del País Vasco, Facultad de Medicina y Enfermería; 2020.

## **CONSERVACIÓN DE CÉLULAS MADRE**

Los órganos dentales extraídos ya sean permanente o temporal se pueden conservar para uso futuro con criopreservación. Las investigaciones han demostrado que las células madre derivadas de la pulpa dental de los terceros molares extraídos y las del tejido periodontal conservan su capacidad para diferenciarse en múltiples tipos de células después de ser criopreservadas con nitrógeno líquido. Existen otros métodos desarrollados en el campo de la criopreservación que han permitido mejorar los resultados obtenidos en la calidad de células criopreservadas. Como el de banca desarrollado por Gioventú y cols en donde se ingresó a los órganos dentarios a un proceso en el que previamente una parte de la muestra fue perforada con la ayuda de un láser para generar microtúbulos que permitan la criopreservación sin la necesidad de extraer la pulpa.

(110,115)

## **REGENERACIÓN DE TEJIDOS DEL COMPLEJO BUCOFACIAL**

La medicina y odontología clínica están entrando en una nueva era en la cual los novedosos enfoques terapéuticos como la terapia génica, la terapia celular, la ingeniería tisular y la medicina regenerativa amplían el arsenal de posibilidades para los pacientes. Debido a sus características de autorrenovación, proliferación y diferenciación, las células madre han mostrado ser una importante alternativa para el tratamiento de patologías y alteraciones en los órganos dentales y estructuras periodontales. <sup>(116)</sup>

### **CÉLULAS MADRE EN ENDODONCIA**

En endodoncia, se ha establecido que los procedimientos de regeneración pueden ser definidos como procedimientos biológicamente diseñados para reemplazar estructuras dañadas, incluyendo dentina y estructuras radiculares, como también células del complejo dentino-pulpar. <sup>(117)</sup>

De acuerdo con algunas investigaciones, en el año 2000 se encontró que las células madre pulpares son trasplantadas con hidroxiapatita más fosfato tricálcico en ratones inmunocomprometidos, estas células generan estructuras similares a la dentina, con fibras colágenas perpendiculares a la superficie mineralizada, tal como ocurre normalmente *in vivo*, en presencia de la sialoproteína dentinal.

En el año 2004, se demostró que la dentina desmineralizada puede inducir la diferenciación de las células madre pulpares en odontoblastos, lo que resulta en la formación de dentina. Los odontoblastos pueden sobrevivir a lesiones leves, tales como atrición o caries de aparición temprana y secretan una matriz de dentina reparativa, sin embargo, en un trauma mayor como una caries avanzada y procedimientos restauradores pueden conducir a la muerte de los odontoblastos.

Estas células fueron caracterizadas por medio de marcadores específicos y se observó su capacidad de auto regeneración y diferenciación a múltiples linajes, así como su capacidad clorogénica, además se hallaron células madre pulpares capaces de formar dentina asociada con tejido pulpar *in vivo*. <sup>(118)</sup>

La dentina es un tejido mineralizado que tiene gran similitud con el hueso, aunque no se recambia a lo largo de la vida y posee un limitado potencial de reparación postnatal. En investigaciones realizadas se comprobó la capacidad de las células madre de la pulpa (SCP) para autorrenovarse y diferenciarse en diferentes líneas celulares. Las SCP fueron obtenidas de dentina ectópica asociada al tejido pulpar *in vivo* de ratones inmunocomprometidos, donde se observó la formación de tejido con características similares a la dentina. De acuerdo con la investigación realizada por Betancourt y cols, se reporta que Wang y cols (2011) estudiaron las células pulpares de porcino *in vitro* que al ser estimuladas mediante proteína morfogenéticamente ósea 2 (BMP2), se confirmó la diferenciación de estas células en odontoblastos lo cual resulta en la formación de dentina. <sup>(119)</sup>

En relación con el campo de la endodoncia, se mencionan dos estrategias para la regeneración de dentina, estas son:

1-Terapia *in vivo* donde proteínas óseas morfogenéticas (BMP) son directamente aplicadas en la exposición pulpar.

2-Terapia *ex vivo* que consiste en el aislamiento de células madre desde el tejido pulpar, su diferenciación en odontoblastos y finalmente trasplantado autológicamente. <sup>(120)</sup>

Una de las propuestas para esta rama de la odontología regenerativa es la que menciona el estudio de Sun y cols (2011) en el que la terapia consiste en enfoques regenerativos en los que los tejidos de la pulpa enferma/necrótica, se eliminan y se reemplacen con tejidos de pulpa regenerados para revitalizar los órganos dentales. Aunque su desarrollo es complicado por la poca capacidad intrínseca de los tejidos pulpares para la autocuración y regeneración. <sup>(121)</sup>

El estudio de Kin y cols (2010), propone que en la administración del factor de crecimiento de fibroblastos básico y / o el factor de crecimiento endotelial vascular se produjo tejido conectivo recelularizado y revascularizado en los conductos radiculares de órganos dentales humanos implantados en el dorso de un ratón en 3

semanas. Es una opción positiva ya que la regeneración de la pulpa dental por recelularizado y revascularizado, puede acelerar la traducción clínica. <sup>(122)</sup>

Según lo planteado por Harnoor y cols (2016); la endodoncia regenerativa combina los principios de la endodoncia, la biología celular y la ingeniería de tejidos para proporcionar un tratamiento ideal para la pulpa inflamada y necrótica. Utiliza células madre mesenquimales, factores de crecimiento y cultivo de tejidos orgánicos para el tratamiento. Aunque los protocolos clínicos actuales no están estandarizados y faltan ensayos clínicos en esta área. <sup>(123)</sup>

Por último, (2013) Bottino propone que un material fibroso nanocompuesto electrospun es prometedor como un andamio, así como un dispositivo de administración de fármacos para ayudar en la maduración de la raíz y la regeneración del complejo pulpa-dentina. Aun con la falta de evidencia y un buen protocolo, se afirma que las estructuras fibrosas nanocompuestas PDS-HNT tienen potencial en el desarrollo de un andamio bioactivo para la endodoncia regenerativa. <sup>(124)</sup>

## **CÉLULAS MADRE EN PERIODONCIA**

La regeneración periodontal es otro reto en la actualidad. Para la regeneración de estos tejidos, se utilizan estructuras en donde se «siembran» células madre con factores de crecimiento, para así obtener cementoblastos, osteoblastos, fibroblastos periodontales, cemento, hueso alveolar e, incluso, para secretar matriz extracelular del ligamento periodontal. <sup>(125)</sup>

En bioingeniería se han usado membranas osteoconductoras e injertos óseos como marco de referencia para la migración celular dentro del tejido periodontal que permita una actividad regenerativa (terapia de primera generación), así mismo se han usado materiales osteoinductivos como factores de crecimiento para estimular la formación de tejido periodontal (terapia de segunda generación). El concepto básico de la regeneración periodontal tiene sus bases en la remoción inicial del foco infeccioso para proveer un espacio donde las células vecinas puedan crecer, para esto se utilizan materiales como membranas biocompatibles: BioMend, PLGA,

ePTFE: GORE-TEX, entre otros. Estas membranas actúan como matrices morfológicas celulares y tisulares, su importancia radica en establecer las propiedades adecuadas (porosidad, superficie geométrica y fuerza mecánica) para soportar la actividad celular necesaria y promover osteogénesis controlada mediante factores bioactivos. Algunos autores sustentan la importancia de la utilización del plasma rico en plaquetas para la regeneración periodontal, ya que es una terapia reportada con éxito en la elevación de senos paranasales. <sup>(126,127)</sup>

Respecto a la regeneración ósea, diversas investigaciones han mostrado la efectividad de las CM en la reparación ósea en modelos animales; por lo que se estima que en un futuro las CM serán capaces de reproducir el tejido óseo del complejo craneofacial para reparar defectos producidos por enfermedades degenerativas, y puede ser una buena alternativa para tratar las deficiencias mandibulares, trastornos de la ATM y la fisura del paladar y labio hendido.

En un estudio realizado por Morejon y col (2015), se le realizaron a un paciente extracciones múltiples dentarias, en el cual se colocaron las células madre adultas a nivel de los alveolos postextracción dentaria. Se expuso gráficamente la evolución clínico radiológica del paciente, inmediato, al mes y al año de evolución. Los resultados de ese estudio confirman que el uso de células madre adultas en la regeneración ósea de cavidades alveolares de los maxilares, es un procedimiento eficaz de preservación alveolar, además se pueden analizar nuevas posibilidades para el tratamiento de otras afecciones, como fracturas, artrosis, defectos por lesiones oncológicas, entre otras. <sup>(119,128)</sup>

Para Park y col (2011) aislaron y caracterizaron las células madre periodontales dentales humanas del tejido periodontal inflamado, y evaluaron que su potencial regenerativo es una buena propuesta para el avance de la terapia celular en periodoncia ya que estas tienen el potencial de regenerar cemento nuevo y tejido periodontal in vivo. Aún se requieren más estudios al respecto. <sup>(129)</sup>

Otro estudio es el de Hynes y col (2013), en el cual se pudo inducir con éxito a las iPSC a diferenciarse en células similares a MSC, estas tenían propiedades adherentes plásticas, expresaban marcadores clave asociados con las MSC y

tenían la capacidad de experimentar una diferenciación de tres linajes. Las células tienen la capacidad de aumentar significativamente la cantidad de regeneración y minerales recién formados, cuando se implantan en defectos periodontales. Los problemas relacionados con su accesibilidad y proliferación en los tejidos limitan significativamente su capacidad de ser utilizado como un enfoque de tratamiento convencional. <sup>(130)</sup>

Mitrano y col (2010) proponen determinar la presencia de MSC en el tejido conectivo gingival humano y sus características morfológicas y funcionales para demostrar que son aptas en procesos regenerativos. Las MSC tienen un alto potencial de proliferación y pueden manipularse para permitir la diferenciación antes del trasplante, son ideales para los procedimientos regenerativos. La identificación precisa de las células capaces de regenerar el periodonto es valiosa porque todavía no se ha descrito ningún procedimiento de regeneración predecible. <sup>(131)</sup>

## **CÉLULAS MADRE EN CIRUGÍA BUCAL**

En el área de cirugía bucal y maxilofacial diversos autores, publicaron estudios acerca de la regeneración de defectos óseos mediante la construcción de andamios de nueva generación y la reconstrucción microvascular a base de células madre mesenquimales, en donde se pudo constatar la gran recuperación del tejido, además de que esta terapia disminuyó el riesgo de rechazo de tejidos. Aunque, existe poca información sobre el tema y aún faltan realizar ensayos clínicos en humanos. <sup>(132)</sup>

Ciocca y col (2009) desarrollaron un modelo para probar nuevas construcciones óseas para reemplazar segmentos esqueléticos de repuesto que se originan a partir de andamios de nueva generación para células madre mesenquimales derivadas de médula ósea. Tiene la ventaja en la que da la oportunidad de que se lleve a cabo la planificación protésica de injertos óseos para la restauración de defectos óseos, uso de datos de TC para procedimientos CAD / CAM., un diseño de corte virtual en un entorno quirúrgico. Y aunque se requieren más estudios para desarrollar nuevos

métodos de impresión 3D para el material del andamio, este estudio representa el primer paso de un programa experimental más amplio. <sup>(133)</sup>

Hoshi y col (2010) desarrollaron un cartílago de tejido de tipo "implante" que tenía resistencia mecánica y forma tridimensional. Se aplica clínicamente en la deformidad nasal de los pacientes con labio leporino y paladar hendido. Se ha demostrado que la implantación de condrocitos autólogos ha mostrado resultados positivos como medicina regenerativa de cartílago de primera generación en la reparación de defectos focales del cartílago. Pero la durabilidad, la infección y la invasividad de los sitios donantes son factores negativos en los que aún se debe trabajar. <sup>(134)</sup>

Mesimäki (2009) reportó un caso de reconstrucción microvascular de defecto óseo utilizando células madre adiposas autólogas en un paciente que se sometió a una hemimaxilectomía por la presencia de un queratoquiste de gran tamaño, donde se llegó a la conclusión que al utilizar células madre adiposas autólogas, se pueden recuperar grandes cantidades de células para aplicaciones de terapia celular y se disminuye el riesgo de rechazo de tejidos. Aún faltan estudios y ensayos clínicos en este campo. <sup>(135)</sup>

## **CÉLULAS MADRE EN TRASTORNOS DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR**

La medicina regenerativa y la terapia celular han tomado la primicia de los tratamientos conservadores. El empleo de las células madre para tratar la degeneración del cartílago articular, ha demostrado ser un tratamiento evolutivo, eficaz y una alternativa importante para el tratamiento de diversas patologías o alteraciones funcionales y estructurales de tejidos y órganos en enfermedades degenerativas, autoinmunes, cardiovasculares, osteoarticulares, trastornos generalizados del desarrollo, enfermedades neurológicas entre otras. <sup>(136)</sup>

Se ha estudiado la posibilidad de regeneración ósea de cóndilos mandibulares utilizando células madre mesenquimáticas de la médula ósea de ratas, utilizando

sustancias químicas y factores de crecimiento. Investigadores indujeron la diferenciación de las células madre en otras capaces de generar cartílago y hueso. Las células fueron separadas en dos capas integradas y encapsuladas en un material biocompatible con textura de gel. Posteriormente, se moldearon con la forma de cóndilo articular con un molde realizado a partir de la articulación temporomandibular de un cadáver humano. Después de varias semanas, se encontró que las estructuras creadas mantenían la forma del cóndilo mandibular con su tejido interior de tipo óseo y su capa de tejido cartilaginoso en la superficie. Aunado a esto, varios análisis confirmaron que los nuevos tejidos generados eran hueso y cartílago. <sup>(137)</sup>

## **ASPECTOS BIOÉTICOS**

En los últimos años se han logrado nuevos conocimientos sobre las células madre y su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos, lo que ha dado lugar al nacimiento la terapia celular regenerativa, que se sustenta no solo en la terapia celular, sino también en la administración de elementos subcelulares y en la ingeniería de tejidos, conductas usadas para remplazar por células sanas a las células dañadas por diversos procesos en determinados tejidos.

El interés que se ha centrado en lo que algunos consideran la "revolución de la medicina regenerativa", tiene su base en los nuevos conocimientos acerca de la biología y potencialidades de las células madre para convertirse en células de diferentes tejidos. Todo este ambiente ha desencadenado un amplio debate ético, en que se ha incluido como tema sobresaliente las fuentes de células madre, haciéndose gran énfasis en la obtención y uso de las células madre embrionarias, el empleo de embriones humanos y en el tipo de célula madre que pudiera ser la mejor opción terapéutica. Acerca de las fuentes de células madre, se puede afirmar que la aplicación de las células madre adultas se ha ido incrementando, particularmente las de la médula ósea, ya que con ellas se han conseguido resultados muy alentadores. <sup>(138)</sup>

En el debate sobre qué célula madre es la mejor opción terapéutica, adulta o embrionaria se ha analizado que una buena razón para priorizar por el momento la aplicación de las células madre adultas, es que ya se conoce que estas se han podido cultivar *in vitro* con un buen rendimiento y se caracterizan por la versatilidad para su aplicación terapéutica que ha aportado resultados prometedores, además de que no presentan problemas éticos. Aunque, esto no excluye continuar las investigaciones sobre las células madre embrionarias, que están aún en fases preliminares.

Además, las células de la médula ósea autóloga no están sometidas al sistema de propiedad intelectual, pues pertenecen al propio paciente y se considera un deber médico demostrar si realmente son eficaces o no en la terapia celular regenerativa, pues se ha argumentado que al igual que en con las cardiopatías, no sería aplicable si su eficacia no fuera ampliamente investigada y por esta razón, se limitarán los beneficios que podrían recibir muchos pacientes. <sup>(138,139)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El estudio de las células madre comenzó aproximadamente en los años 1800 y fue evolucionando de manera importante en los últimos años. Las células madre se definen como células inmaduras que, por su plasticidad y potencial de diferenciación, junto con su capacidad regenerativa, son capaces de diferenciarse en diferentes tipos de células especializadas de un organismo adulto. Se clasifican fundamentalmente en dos criterios: dependiendo del tejido de procedencia se dividen en embrionarias y adultas. Dependiendo de su capacidad de diferenciación se clasifican en totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales. Actualmente también se pueden distinguir las células madre reprogramadas.

Las células madre son de vital importancia para el desarrollo de la medicina regenerativa, ya que se basa en los conocimientos sobre éstas y en su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos. Además, la construcción de nuevos tejidos se sustenta de modo general en la conjunción de tres elementos necesarios que forman la “Tríada de la Ingeniería Tisular” que son: las células madre, los andamios o biomateriales y los factores de crecimiento.

Todos estos avances han hecho que a partir del año 2000 se comenzará a estudiar más a profundidad el aislamiento de las células madre a partir de los tejidos dentales, y actualmente se conocen seis zonas de aislamiento de células madre de origen dental: de la pulpa, del ligamento periodontal, de órganos dentales temporales exfoliados, de la papila apical, del folículo dental y de la mucosa bucal. Estas células son más fáciles de obtener en comparación de las que se extraen de otras partes del cuerpo, y pueden ser empleadas en el tratamiento de patologías dentales, con lo que se espera puedan realizarse procedimientos menos invasivos y lograr regenerar tejidos de la cavidad bucal de manera más conservadora, además de que se han propuesto teorías en las que se pueden utilizar en el tratamiento de otras patologías del cuerpo.

Por lo que nos hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la importancia de las células madre en odontología, el origen, características, métodos de obtención y su aplicación clínica, 2022?

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

- Describir la importancia de las células madre, origen, características, métodos de obtención y aplicaciones clínicas en odontología.

### **ESPECÍFICOS**

- Describir el origen de las células madre
- Describir las características de las células madre
- Describir el método de obtención de las células madre
- Describir la aplicación clínica de las células madre en odontología

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **Tipo de estudio**

Descriptivo, revisión bibliográfica.

### **Técnica**

Se realizó la búsqueda de la información científica de manera ordenada y sistematizada en diversos medios impresos y electrónicos. Las fuentes de información que se consultaron fueron fuentes primarias (artículos y libros), así como de fuentes secundarias (tesis referentes al tema), así como documentos de consulta general.

Partiendo de lo general a lo específico delimitando el tema de investigación: células madre en odontología, origen, características y su aplicación clínica. El cual se investigó desde los antecedentes de las células madre, su origen, definición, características, microambiente, la clasificación, su relevancia en la medicina regenerativa e ingeniería tisular. Continuando con la importancia de la odontología regenerativa, el aislamiento y obtención de las células madre de origen dental, la regeneración de tejidos en el complejo bucofacial, y los aspectos bioéticos de su uso. Para lo cual nos apoyamos en la elaboración de fichas de trabajo y de resumen, se concentró la información contenida en las fuentes documentales para ordenar y clasificar la información recolectada del tema de interés y facilite el trabajo de redacción. Se continuó con la búsqueda de la información durante el transcurso de la investigación ya que pueden surgir nuevas teorías que puedan aportar más contenido al trabajo. <sup>(140)</sup>

## **RECURSOS**

- **HUMANOS**

Responsable de la investigación: tesista.

Directora de tesis: Josefina Morales Vázquez

Asesor: J. Jesús Regalado Ayala

Asesor: Ricardo Gamaliel Andrade

## **MATERIALES**

Computadora

Internet

Cuaderno

Lápices

Plumas

## **FÍSICOS**

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Casa

Biblioteca

## **FINANCIEROS**

Solventados por la tesista

## CONCLUSIONES

- Las células madre cuentan con una gran capacidad terapéutica, que con el correcto andamio y los factores de crecimiento adecuados, se pueden desarrollar perfectamente para tratar diferentes enfermedades del organismo y de la cavidad bucal.
- La cavidad bucal es una zona del cuerpo humano donde es posible aislar diferentes tipos de células madre, por lo cual es de suma importancia conocer donde se ubican exactamente para poder identificarlas con mayor facilidad.
- Las CM de origen dental tienen un alto potencial de diferenciación en diferentes tipos de tejidos dentales como cemento, tejido periodontal, dentina, hueso, entre otros.
- La obtención de estas células se lleva a cabo de un procedimiento no invasivo y relacionado con la extracción de órganos dentales o de la obtención de tejidos durante procesos fisiológicos, como es el caso de las CM los órganos dentales exfoliados.
- La mayoría de las teorías requieren más estudios para que se puedan emplear en la práctica clínica y mejorar el desarrollo de la odontología regenerativa. Puesto que es de gran importancia aprovechar la gran cantidad de tejidos de donde se pueden aislar directamente de boca.

## PROPUESTAS

- Las células madre son un recurso importante para incrementar los tratamientos mínimamente invasivos, por lo cual es esencial fortalecer la investigación en este campo desde los estudios de pregrado, integrándolos a los programas de estudio actuales.
- Fomentar los programas de investigación donde se lleven a cabo diferentes estudios que tengan como objetivo facilitar la obtención y almacenamiento de las células madre.
- Fomentar la aplicación clínica de los tratamientos y teorías propuestos hasta el momento para recabar más información sobre los resultados de éstos y mejorar o modificar las condiciones de estos, con el fin de obtener mayores casos de éxito.
- Aumentar la divulgación de artículos científicos de estudios sobre tratamientos con células madre, que incentiven la aplicación de estos procedimientos con mayor frecuencia en el área clínica.

## • REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apablaza EF. Antecedentes históricos y conceptos básicos en el estudio de las células madre: células troncales, o la madre de todas las células. Actualizaciones clínicas meds. 2017;1(1):6-16.
2. Nichols J, Smith A. The origin and identity of embryonic stem cells. *Development*. 2011;138(1): 3–8.
3. Ramalho M, Willenbring H. On the Origin of the Term “Stem Cell”. *Cell Press*. 2007; 1(1): 35-38.
4. Holger A. Ambiguous Cells: The Emergence of the Stem Cell Concept in the Nineteenth and Twentieth Centuries. *Notes Rec R Soc Lond*. 2011; 65(4): 359–378.
5. Thomas X. First contributors in the history of leukemia. *World J Hematol*. 2013; 2(3): 62-70.
6. Charles J, Robin C. On the origin of hematopoietic stem cells: Progress and controversy. *Stem Cell Research*. 2012; 8(1): 1-13.
7. Jaime J. Células madre. *Rev Medicina Universitaria*. 2007; 9(36):130-140.
8. Fernández BMJ. Células madre: la revolución celular. *Rev Méd Rosario*. 2011; 77:6-8.
9. Torrades S. La investigación con células madre. *Rev OFFARM*. 2003;22(3):90-94.
10. Mata MM, Vázquez ZGJ, Sánchez MV. Generalidades y aplicaciones de las células madre. *Rev Perinatología y Reproducción Humana*. 2013;27(3):194-199.
11. Millás MJ. Las células madre y la medicina regenerativa. De las células madre embrionarias a la reprogramación celular. *Therapeía*. 2010; 2:13-27.
12. Jorquiera JT, León GCI, Brazzani AA, Cantella SR, Brazzani MM. Células madre: conceptos y oportunidades presentes y futuras. *Rev Horizonte Médico*. 2009;9(2):43-50.
13. Arias ME, Felmer R. Biología de las células madre embrionarias (ES cells) en distintas especies: potenciales aplicaciones en biomedicina. *Arch Med Vet*. 2009; 41:185-195.

14. Camacho AJA, Camacho AV, Camacho EL, Gómez MN, López BK, García GH. Células madre. Generalidades. (Parte I). *Mediciego*. 2017;23(2):71-85.
15. Arrea BC, Porras O, León BMP. Las células madre y su uso en seres humanos. *Acta Médica Costarricense*. 2010;52(4):195-196.
16. Mera RC, Roa LA, Ramírez CS. Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto-renovación. *Rev Cienc Salud*. 2007;5(1):67-89.
17. Anzaldúa ASR, Juárez MML, Villaseñor GH, Ríos MMC, Cornejo CMA, Meraz RMA. ¿Qué son las células troncales o células madre”? *Vet Mex*. 2007;38(1):81-104.
18. Flores FE, Montesinos JJ, Mayani H. Células troncales mesenquimales: historia, biología y aplicación clínica. *Rev de Investigación Clínica*. 2006;58(5):498-511.
19. Bosch BJ, López-Picazo GJM, García-Foncillas LJ, Prósper CF. Células madre y cáncer: dilucidando el origen de la célula madre tumoral. *Rev Med Univ Navarra*. 2007;51(2):14-17.
20. Camacho SM, Escalona RR, Romero QS, Vargas VM, Zúñiga CM, Mora RJ. Células madre de sangre de cordón umbilical: obtención, aplicaciones y situación en Costa Rica. *Rev Médica de la Universidad de Costa Rica*. 2018;12(1):67-81.
21. López A, Macaya C. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y de la Fundación BBVA [Internet]. España: Nerea; 2009 [Consultado el 5 de mayo 2021] Disponible en: [https://www.fbbva.es/microsites/salud\\_cardio/mult/fbbva\\_libroCorazon.pdf](https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon.pdf)
22. Arvelo F, Cotte C, Sojo F. Células madre y cáncer. *Invest Clin*. 2014; 55(4): 371-391.
23. Giraldo JP, Madero JI, Ávila M, Cuneo S, López C, Escobar M, et al. Las células madre. *Revista colombiana de obstetricia y ginecología*. 2003;54(2):87-96.
24. Spradling A, Drummond-Barbosa D, Kai T. Stem cells find their niche. *Nature*. 2001; 414: 98 -104.

25. Pelayo R, Santa J, Velasco. Células troncales y medicina regenerativa. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2011.
26. Ferrero F, Celso C. Adult stem cells and their niches. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 695:15-168.
27. Morrison S, Spradling A. Stem Cells, and Niches: Mechanisms That Promote Stem Cell Maintenance throughout Life. *Cell.* 2008; 132: 598-611.
28. Cheung T, Rando T. Molecular regulation of stem cell quiescence. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013; 14: 329–340.
29. Wagers A. The stem cell niche in regenerative medicine. Ciudad de México: *Cell Stem Cell.* 2012; 10(4):362-369.
30. Legate K, Wickström S, Fässler R. Genetic and cell biological analysis of integrin outside-in signaling. *Genes & development.* 2009; 23: 397-418.
31. Hongwei L, Lisha L, Meiyu S, et al. Mechanism of regulation of stem cell differentiation by matrix stiffness. *Stem Cell Research & Therapy.* 2015; 6 (103): 1-11.
32. Lambis L, Suárez A. La matriz extracelular una red dinámica implicada en la regulación de las células madre.
33. Domínguez PM, Romero RH, Rodríguez AJ. Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. *Rev Med Uv.* 2015; Enero-Junio: 30-37.
34. Irías C. Medicina del futuro. Las células madre. *Rev Med Hond.* 2003; 71:215-217.
35. Mato E. Células madre: un nuevo concepto de medicina regenerativa. *Rev cubana Endocrinol [Internet].* 2004 [citado 2021 May 05]; 15(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532004000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000200007&lng=es)
36. Quesada LL, León RCC, Fernández TS, Nicolau PE. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. *MEDISASN.* 2017;21(5):574.
37. Prósper F, Verfaillie C. Células madre adultas. *An Sist Sanit Navar.* 2003; 26(3): 345-356.

38. Pimentel G, Ordoñez B. Células madre, una nueva alternativa médica. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2017; 31(1): 28-33.
39. Alberich X. Conservación y aplicaciones terapéuticas de las células madre de cordón umbilical. *Matronas Prof*. 2009; 10 (1): 14-16.
40. Zumbado G, Rodríguez M, Rojas X, et al. Recolección de células madre en sangre periférica mediante aféresis de grandes volúmenes. *Acta méd. costarric*. 2014; 56 (2): 65-70.
41. Blázquez E. *Fundamentos moleculares de la medicina II*. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina; 2007.
42. Bravo A, Álvarez W, Villacreses E, Delgado W. Terapias celulares avanzadas en hepatologías: Terapia con células madre en enfermedad hepática en etapa terminal e insuficiencia hepática. 2019; 3 (2): 752-768.
43. López L. Estudio de vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva en el mercado de células madre [Grado]. Universidad Eafit; 2017.
44. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126: 663–676.
45. Chopra H, Hans MK, Shetty S. Stem cells-the hidden treasure: A strategic review. *Dent Res J (Isfahan)*. 2013;10(4):421-7.
46. Ávila L, Torres C, Ponce L, Baena Y, Aristizáb F. Las células madre, piedra angular de rejuvenecimiento. *Aclarando conceptos. Med Cutan Iber Lat Am*. 2012;40(1):3-10.
47. Prósper F, Gavira JJ, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J. et al. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. *Anales Sis San Navarra*. 2006; 29 (Supl. 2): 219-234.
48. Goudet C, Sáenz A, González F. Células madre en dermatología. *Dermatología Venezolana*. 2008; 46 (2): 5-10.
49. Cárdenas T, Capote A, Benítez M. et al. Medicina regenerativa y superficie ocular. *Rev cubana Oftalmol*. 2012; 25 (1): 104-118.
50. Gamaliel A. Medicina regenerativa y terapia celular. *Rev Mex Med Tran*. 2011; 4 (2): 70-77.

51. Hernández P. ¿Es realmente útil el tratamiento con la terapia celular regenerativa? *Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2017; 33 (1): 1-13.
52. Greenwood H, Singer P, Downey G. et al. Regenerative Medicine and the Developing World. *PLoS Medicine.* 2006; 3 (9): 1496-1500.
53. Hernández P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. *Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2009; 25 (1): 1-15.
54. Porras O. Ingeniería de la célula madre. *Acta méd. costarric.* 2005; 47 (2): 69-75.
55. Shapira A, Kim D, Dvir T. Advanced micro- and nanofabrication technologies for tissue engineering. *Biofabrication.* 2014; 6 (2): 1-5.
56. Megías R. Importancia de los productos sanitarios en ingeniería tisular. *Panorama Actual del Medicamento* 2014; 38 (379): 1109-1111.
57. Velazco G. Ingeniería de tejidos y andamios de regeneración celular. *Acta Bioclinica.* [Internet] 2011 [citado 11 de mayo]; 1(1). Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/3357>
58. Falke G, Atala A. Reconstrucción de tejidos y órganos utilizando ingeniería tisular. *Arch Argent Pediatr.* 2000; 98 (2): 103-115.
59. Reddi A. Morphogenesis and Tissue Engineering of Bone and Cartilage: Inductive Signals, Stem Cells, and Biomimetic Biomaterials. *Tissue Engineering.* 2004; 6(4).
60. Amalvy J. Nanotecnología e ingeniería de tejidos. *Ciencia e Investigación.* 2013; 63 (3): 35-40.
61. Gallegos E, Medellín H, Lange D. Análisis del desempeño estructural de andamios de hidroxapatita utilizados en ingeniería tisular. *Ingeniería Mecánica tecnología y desarrollo.* 2013; 4 (5): 185-194.
62. Green E, Lee R. Proteins and Small Molecules for Cellular Regenerative Medicine. *Physiol Rev.* 2013; 93 (1): 311-325.
63. Flores M, Sierra A, Del Ángel H, Téllez J. La relevancia de la ingeniería en el diseño de soportes tisulares para el área médica. *Revista de Aplicación Científica y Técnica.* 2017; 3 (9): 10-17.

64. Villalobos D. Caracterización y biocompatibilidad de un andamio de ácido poli láctico fabricado por medio de impresión 3D [Postgrado]. Universidad de Costa Rica; 2018.
65. Ikada Y. Challenges in tissue engineering. *J. R. Soc. Interface.* 2006; 3: 589–601.
66. Marí-Buyé N, O'Shaughnessy S, Borrós S. Functionalized, swellable hydrogel layers as a platform for cell studie. *Adv Funct Mater.* 2009; 19(8):1276-1286.
67. Kutz M. *Biomedical Engineering and design handbook.* 2da edición. Estados Unidos: McGraw-Hill; 2003.
68. Serrato D, Nieto R, Gaspar JM, et al. Impresión tridimensional en Ingeniería de tejidos artificiales. *Rev Mex Med Forense.* 2019;4(Suppl: 1):127-129.
69. Sanna M, Ferry P, Dirk W, Minna K. A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes. *Annals of Medicine.* 2008; 40: 268-280.
70. Osorio D, Godínez R, Morales J, Olayo R. Desarrollo y caracterización de andamios para aplicaciones en sistema nervioso. *Memorias del XLI Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica.* 2018; 5(1): 298-301.
71. Loaiza M, Sabino M, Bártolo P, et ál. Obtención de Andamios Biodegradables Mediante. *Rev LatinAm Metal Mat.* 2011; Supl 3: 22-23.
72. Cícero A, Mardegan J, Feldman S. Matrices de tercera generación en la ingeniería de tejidos óseos. *Actual. Osteol* 2017; 13(2): 157-176.
73. Figueroa C, Gómez R, Prohías J, Pascual L. Obtención de andamios de colágeno para la restauración del tejido del miocardio. *Revista Cubana de Ingeniería.* 2016; 7 (3): 15-24.
74. Orive G, Hernández R, Garcón A. et al. Ingeniería Tisular: retos y realidades. *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica.* 2003; 10 (2): 46-51.
75. Smith I, Liu X, Ma X. Nano-structured polymer scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2009; 1(2): 226–236.

76. Pérez V, Carreño I, Romero A, Guerrero A. Uso de biopolímeros para la elaboración de andamios con aplicación en ingeniería tisular. IV Jornada de Investigación y Postgrado. 2017: 177-181.
77. Serrato D, Nieto R, Aguilera A. Ingeniería de tejidos. Una nueva disciplina en medicina regenerativa. Investigación y Ciencia. 2015; 23 (64): 61-69.
78. Valdespino VM, Valdespino P, Valdespino VE. Estrategias para la regeneración de tejidos: células, inductores, bioquímicos, bionanomateriales y bioconstrucciones. Alcances clínico-quirúrgicos. Cirugía y Cirujanos. 2014; 82 (5): 578-589.
79. Pina S, Ribeiro V, Marques C et al. Scaffolding Strategies for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. Materials. 2019; 12 (11): 1-42.
80. Stincone S, Antoranz A, Pérez R. Puesta al día en regeneración pulpar. Cient Dent. 2019; 16 (1): 47-54.
81. Colorado A, Agudelo C, Moncada M. Análisis de los biomateriales para uso en ingeniería de tejido en piel. Revista Ingeniería Biomédica. 2013; 7(14): 11-23.
82. Rosales IR, Alvarado EKN, Ojeda GF. Ingeniería Tisular en Odontología. Rev ADM. 2012;69(4):164-167.
83. Martin PA, Martin PL. Matrices para Ingeniería del tejido óseo. Actual Med. 2019;104(806):36-45.
84. Guerado E, Díaz MA, Arrabal MP, Cifuentes M, Andrades JA, Becerra J. Células madre e ingeniería tisular ósea. Bases celulares y perspectivas terapéuticas. Rev Ortop Traumatol. 2003; 47:362-374.
85. Ibero SI, Castro LJ, Bascones MA. Factores de crecimiento y periodoncia. Una revisión bibliográfica actualizada. Avances. 2002; 14(3): 115-128
86. Curbelo S, Meneses R, Pereira PV, Tapia G. Regeneración ósea como un ejemplo de ingeniería tisular en odontología, con énfasis en el desarrollo de los andamios. Odontoestomatología. 2020;22(36):74-86.

87. Agüero GA, Pulitano GE, Mandalunis PM. Reseña Actualizada de Ingeniería Tisular en disciplinas Odontológicas. Rev Fac de Odont. UBA. 2016; 31(70): 15-22.
88. Howard MM. Innovaciones en Odontología: la regeneración de los tejidos dentales y el reemplazo biológico de los dientes. Rev Científica Odontológica. 2010;6(1).
89. Gili MA, Aguirre MV, Segovia M, Lezcano MR, Almirón MS. Aplicaciones del cultivo celular en Odontología. RAAO. 2016;55(1):49-53.
90. Mendoza RFA, Rosero MJC, Rosero MJ. Regeneración de la pulpa dental con DPSC. Una revisión de la literatura. RECIAMUC. 2020;4(1):136-147.
91. Beraza CA. Células madre de origen dental: revisión sistemática y protocolo de almacenamiento a largo plazo para uso terapéutico futuro [tesis]. Lejona, España: Universidad del País Vasco, Facultad de Medicina y Enfermería; 2020.
92. González OLJ, Font RA, Nova GJ. Investigación con células madre de origen dentario. Actualización. Gaceta Dental. 2011; 223:118-129.
93. Denis ERM. Células madre en Estomatología. Invest Medicoquir. 2019;11(3).
94. Balanda MC. Aislamiento de células madre a partir de tejidos dentales y su capacidad de diferenciación osteogénica [tesis]. Santiago, Chile: Universidad de Chile, Facultad de Odontología; 2013.
95. Delgado W. Uso de células madre de los tejidos dentales en terapia celular regenerativa. Rev Estomatológica Herediana. 2010;20(4):183-184.
96. Hille FS, Carmo ED. Células madre e ingeniería de tejidos: los avances y desafíos de la odontología del futuro. Rev Ateneo Argent Odontol. 2015;54(2):31-34.
97. Carrillo MR, Laguna LS, Velasco F, Castillejos VH. Ingeniería tisular en la odontología, conceptos básicos. Implantología Actual. 2017;12(27): 22-25.
98. Manresa ML, García PSY, Cárdenas MMI. Células madre y sus aplicaciones actuales en Estomatología: revisión bibliográfica. I Jornada Virtual de Estomatología 2022. Ciego de Ávila. 2022.

99. Huang GT, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res.* 2009;88(9):792-806.
100. Barzallo CSP. Células madre en Odontología. Nuevos paradigmas. *Rev Med Ateneo.* 2019;21(1):93-103.
101. Inostroza SC. Características funcionales y propiedades inmunomoduladoras de células madre mesenquimales de origen pulpar para el desarrollo de un modelo de regeneración tisular: Estudio experimental in vitro [tesis doctoral]. Barcelona, España: Universidad Internacional de Cataluña, Departamento de Odontología; 2018: 14-15.
102. Cortés AJ, Cortés T, Duque AE, Rodríguez AA et al. Células troncales mesenquimales de la papila apical y su papel prometedor en la biología radicular. *Rev Mex Estomatol* 2016; 3(2): 61-74.
103. Perdomo AD. Metodología sobre obtención de muestra, cultivo y caracterización in vitro de células madre mesenquimales humanas obtenidas de la pulpa de dientes permanentes. Revisión narrativa de la literatura [tesis]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Odontología; 2014: 61.
104. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Gehron RP, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *PNAS.* 2000;97(25):13625-13630.
105. Gross BC. Aplicaciones clínicas de células madre de origen dental [máster]. Oviedo, España: Universidad de Oviedo; 2013: (32)
106. Wang J, Wang X, Sun Z, Wang X, Yang H, Shi S, et al. Stem Cells from Human-Exfoliated Deciduous Teeth Can Differentiate into Dopaminergic Neuron-Like Cells. *Stem Cells Dev.* 2010;19(9):1375-1383.
107. Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT. Stem cell-based biological tooth repair and regeneration. *Trends Cell Biol.* 2010;20(12):715-722.
108. Demarco FF, Muniz CMC, Neves CB, Casagrande L, Thiemy SV, Nör JE. Dental pulp tissue engineering. *Braz Dent J.* 2011;22(1):3-13.

109. Reyes FAA, Lafarga JJ, Arrò VPA. Células madre de origen dentario. Actualización Bibliográfica. *Mul Med.* 2014;18(2): 234-252.
110. Acosta ZMG. Células madre de origen dentario y su relación terapéutica con la regeneración ósea [tesis]. Guayaquil, Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad Piloto de Odontología; 2021: 23-35.
111. Giordano G, Monaca G, Annibali S, Cicconetti A, Ottolenghi L. Stem cells from oral niches: a review. *Ann Stomatol.* 2011;2(1-2):3-8.
112. Amaral BLLS, Cavalcanti AR, Imparato JCP, Rezende KM. Papila Apical Dentaria como fuente de Células Madre: Relato del Caso. *Rev Odontopediatr Latinoam.* 2021;11(1): 146-153.
113. Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Shi Y, Shi S, et al. Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Gingiva Are Capable of Immunomodulatory Functions and Ameliorate Inflammation-Related Tissue Destruction in Experimental Colitis. *J Immunol.* 2009;183(12):7787-7798.
114. Carrillo MN, García RDA, Otero MLM. Aislamiento y capacidad de osteodiferenciación de las células madre provenientes del ligamento periodontal y pulpa dental. *CES odontol.* 2015;28(2):20-34.
115. Cea SM, Sánchez SG. Células madre mesenquimales orales: Estado del arte en Odontología. *Av Odontoestomatol.* 2016;32(1):97-105.
116. Munévar NJC, Becerra CAP, Bermúdez OC. Aspectos celulares y moleculares de las células madre involucrados en la regeneración de tejidos con aplicaciones en la práctica clínica odontológica. *Acta odontol Venez.* 2008;46(3):361-369.
117. Camejo SM. Ingeniería de tejido en la regeneración de la dentina y la pulpa: Revisión de la Literatura. *Acta Odontol Venez.* 2010; 48(1 ): 129-134.
118. Miquet VSA, Báez AÉ. Células madre dentales, reparación y regeneración en pulpa. *Rev Est 16 de abril.* 2019;58(274):126-130.
119. Betancourt GK, Barciela CJ, Guerra MJ, Cabrera CN. Uso de células madre en el complejo bucofacial. *AMC.* 2012; 16( 5 ): 651-661.

120. Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod.* 2005;31(10):711-718.
121. Sun H-H, Jin T, Yu Q, Fa-MingChen. Biological approaches toward dental pulp regeneration by tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med.* 2011; (5): 1-16
122. Kim JY, Xin X, Muioli EK, Chung J, Lee CH, Chen M, et al. Regeneration of dentalpulp-like tissue by chemotaxis-induced cell homing. *Tissue Eng - Part A.* 2010;16(10):3023–3031
123. Dhillon H, Kaushik M, Sharma R. Regenerative endodontics - Creating new horizons. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater.* 2016;104(4):676–85.
124. Bottino MC, Yassen GH, Platt JA, Labban N, Windson J, Spolnik KJ, et al. A novel three-dimensional scaffold for regenerative endodontics: materials and biological characterizations. *J Tissue Eng Regen Med.* 2013;1.
125. Sanguino D, Carrion J. Regeneración de tejidos orales mediante células madre. *Gaceta Dental.* 2011; 231.
126. Hiroshi E, Wataru S, Masahiro N. Stem cells in dentistry – Part II: Clinical applications. *Journal of Prosthodontic Research.* 2012; 56 (4): 229-248.
127. Caicedo CJ, Villareal MP. Avances en bioingeniería dental y su aplicación en ortodoncia y ortopedia dentofacial: Una revisión de literatura. *Rev. estomat. Salud.* 2017; 25(1): 32-42.
128. Morejón AF, Torres RL, Amador LL. De la terapia celular a la regeneración ósea alveolar post-extracción dentaria. *Rev Ciencias Médicas.* 2015; 19(4): 746-754.
129. Park JC, Kim JM, Jung IH, Kim JC, Choi SH, Cho KS, et al. Isolation and characterization of human periodontal ligament (PDL) stem cells (PDLSCs) from the inflamed PDL tissue: In vitro and in vivo evaluations. *J Clin Periodontol.* 2011;38(8):721–31.

130. Hynes K, Menicanin D, Han J, Marino V, Mrozik K, Gronthos S, et al. Mesenchymal stem cells from iPS cells facilitate periodontal regeneration. *J Dent Res*. 2013;92(9):833–9.
131. Mitrano TI, Grob MS, Carrión F, Nova-Lamperti E, Luz PA, Fierro FS, et al. Culture and Characterization of Mesenchymal Stem Cells From Human Gingival Tissue. *J Periodontol*. 2010;81(6):917–25.
132. Washington M. Medicina Regenerativa en odontología. 2019 [tesis]. Riobamba, Ecuador: Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de ciencias de la salud; 2019: 34-36.
133. Ciocca L, De Crescenzo F, Fantini M, Scotti R. CAD/CAM and rapid prototyped scaffold construction for bone regenerative medicine and surgical transfer of virtual planning: A pilot study. *Comput Med Imaging Graph*. 2009;33(1):58–62
134. Hoshi K, Fujihara Y, Asawa Y, Nishizawa S, Kanazawa S, Sakamoto T, et al. Recent trends in cartilage regenerative medicine and its application to oral and maxillofacial surgery. *Oral Sci Int*. 2013;10(1):15–9.
135. Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, Mauno J, Lindqvist C, Kontio R, et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(3):201–9
136. Guerra GK, García CMC. Células madre como tratamiento de los trastornos de la articulación temporomandibular. *Rev 16 de abril*. 2018;57(269):211-220.
137. Jucht D, Rujano R, Romero M, Rondón L. Utilización de células madre en el ámbito odontológico. Revisión de la literatura. *Act Bioclínica*. 2014; Suplemento: 101-123
138. Hernández RP. Aspectos éticos en el empleo de las células madre. *Rev cubana Hemato Inmunol Hemoter*. 2007; 23(2): 1-8.
139. Bartuket y cols. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1338-1340.

140. Mendoza N, Romo P, Sánchez R, Hernández Z. Investigación. Introducción a la metodología. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. UNAM. 1997: 21.37.