

# Uso terapéutico de células madre en la regeneración ósea y de tejidos dentales - Revisión bibliográfica-

Duarte M.\*/González N.\*/Mateus G.\*/Sarmiento L.\*/Pinzón, J.\*\*/Malaver, P.\*\*\*

## RESUMEN

**Objetivo:** Construir un documento de revisión bibliográfica actualizada, relacionada con los avances alcanzados en el uso de las células madre como recurso para inducir la regeneración ósea y los tejidos dentales.

**Materiales y métodos:** Para ello se realizó una revisión de la literatura, cuyo objeto de estudio fue la utilización de células madre en la regeneración ósea y los tejidos dentales. Se analizaron 48 artículos científicos teniendo como unidades de análisis: 1- Origen, definición y tipos de células madre, células madre provenientes de la cavidad oral. 2- Regeneración del tejido óseo – Matriz Ósea y 3- Tratamientos regeneración en odontología a partir de células madre, relacionados con las reconstrucciones óseas de cuerpos mandibulares, reconstrucciones condilares y reconstrucciones radiculares dentarias.

**Conclusiones:** Se presentan los principales avances relacionados con la regeneración de tejidos dentales encontrados en la literatura y se hacen algunas reflexiones respecto a los alcances que estos avances tienen en la práctica profesional, considerándose el uso de las células madre como una prometedora terapia celular en medicina regenerativa.

**Palabras clave:** Células madre, regeneración ósea, tejidos dentales, células mesenquimáticas, células mononucleares.

## ABSTRACT

**Aim:** To construct an updated literature review related to advances achieved using stem cells as a mean to induce bone and dental tissue regeneration. **Method:** A literature review was conducted; object of study was the use of stem cells in mandibular bone and dental tissue regeneration. 48 scientific articles were analyzed, taking into consideration the following units of analysis: 1- Origin, definition and types of stem cells, stem cells from the oral cavity, 2- bone regeneration, bone matrix and 3- Regenerative treatments in Dentistry using stem cells: Bone reconstructions associated with mandibular body reconstruction - condylar reconstruction, and radicular and periodontal regeneration. **Conclusions:** This literature review, presents the major developments related to dental tissue regeneration and offers some reflections on the scope that these developments have on professional practice, considering the use of stem cells as a promising cell therapy in regenerative medicine.

**Key words:** stem cells, embryonic stem cells, adult stem cells, mesenchymal cells, adipose tissue, mononuclear cells.

\* Estudiantes VIII semestre de Odontología.

\*\* Médico, Magister Científico en Genética Humana – Magister en Educación – Grupo Estilos Cognitivos, CvLac-Categoría A.

\*\*\* Odontóloga – Magister en Biología con énfasis en Genética – Unidad de Investigaciones, UNICOC.  
Correspondencia: Paula Cristina Bermúdez  
investigacioncali@unicoc.Edu.Co

## INTRODUCCIÓN

Actualmente el avance de la ciencia y la tecnología ha proporcionado la posibilidad de manipular las llamadas células madre. Una célula madre es una célula que puede hacer copias exactas de sí misma indefinidamente.

Las células madre embrionarias totipotenciales, son aquellas que pueden formar todos los tejidos de un individuo, incluidos aquellos derivados del endodermo, ectodermo y mesodermo y además los tejidos de la placenta. Ellas constituyen el primer grupo de hasta 32 células, y se forman en las primeras 72 horas tras la fecundación del óvulo. En esta etapa no es posible identificar algún grado de diferenciación hacia un tejido específico. La formación de la placenta y de sus anexos, solamente ocurre cuando estas células totipotentes son implantadas en el útero. Estas células tienen la capacidad de formar diversos tipos del tejido fino. El tejido fino epitelial cubre el exterior del cuerpo y alinea los órganos y las cavidades del cuerpo y se puede subdividir en 4 grupos: escamoso simple, escamosos columnar, estratificado y cuboidal. Existen dos tipos de células madre: Células madres embrionarias y Células madres adultas o somáticas. Las células madre también se han clasificado, según su potencialidad celular, en: totipotentes, pluripotentes y multipotentes.<sup>1</sup>

Entonces, en la medida en que se produce la diferenciación de las células madre, ellas pueden dar origen a diferentes líneas celulares especializadas, propias de tejidos específicos del cuerpo, como son: músculo cardíaco, tejido cerebral, tejido hepático, fibras periodontales y dentina, entre otras. Así mismo, las células madre tienen la propiedad funcional de implantarse tanto en tejidos dañados como en sanos.<sup>1</sup>

La terapia con células madre se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades como Parkinson, el síndrome de Alzheimer, lesiones de la médula espinal, quemaduras, enfermedades cardíacas, diabetes, osteoartritis, y artritis reumatoide, entre otras.<sup>1</sup>

Según Ketut Suardita, la inhabilidad de la mayoría de los tejidos finos (incluido el óseo) y de los órganos para repararse y regenerarse (entendida la regeneración como la sustitución de las células dañadas por nuevas células estructural y funcionalmente idénticas a la original) después que han sido dañados, es un problema médico y odontológico que debe ser solucionando.<sup>2</sup>

Para reparar tejidos finos y órganos que han sido dañados, se han utilizado múltiples y variados materiales y procedimientos pero los resultados son irregulares, generando en muchos casos complicaciones como la pérdida de la funcionalidad, cambio en las características estructurales de los mismos, infección e inflamación.<sup>2</sup>

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica cuyo objeto de estudio fueron las células madre en odontología: Regeneración ósea y de los tejidos dentales.

Se procedió a hacer la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos indexadas y revistas odontológicas colombianas e internacionales durante el período 2000-2009, recopilando la información en bibliotecas del área de la salud de las universidades de la ciudad.

Para facilitar la búsqueda de información se identificaron las palabras y frases clave o descriptores, dentro de las cuales se encontraban: células madre, regeneración tisular, células madre en odontología, fuentes de células madre en la cavidad oral.

Los criterios de inclusión los cumplieron aquellos artículos seleccionados de textos científicos, revisiones, tesis de grado y trabajos de investigación desarrollados en universidades reconocidas en el medio científico, relacionados con el uso de células madre en la regeneración de tejidos de interés en la odontología. Así mismo, fueron excluidos los artículos de fuentes no reconocidas o avaladas por expertos.

Luego de definir la metodología para la búsqueda y selección de la información, ésta se sistematizó teniendo en cuenta las unidades de análisis establecidas en este proyecto, utilizando para ello una matriz bibliográfica que incluía datos como el año de publicación, título del artículo, autor, objeto de estudio, metodología, resultados y conclusiones.

Las unidades de análisis establecidas para este estudio se describen en la tabla 1.

Finalmente la información fue analizada, resaltando los avances y aportes más significativos en el campo de la regeneración ósea y de los tejidos dentales a partir de las células madre y se presentan algunas conclusiones que se desprenden de esta revisión. Las fuentes electrónicas de información biomédica consultadas entre septiembre y octubre de 2008 y entre enero y febrero 2009, fueron:

- MEDLINE
- LILACS
- PUBMED
- COCHRANE

## RESULTADOS

En total se analizaron 48 artículos, los cuales se distribuyeron según las unidades de análisis.

**Unidad de Análisis 1:** Total artículos analizados: 9 (19%), dentro de los cuales se encontraron 3 artículos referentes a la definición de células madre (33.3%), 2 artículos relacionados con el origen de las células madre (22.2%) y 4 artículos referentes a la clasificación (44.5%).

Tabla 1

Unidades de análisis definidas para el estudio	
UNIDAD	CONCEPTO
Células madre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamientos de regeneración reportados.</li> <li>• Origen.</li> <li>• Definición.</li> <li>• Fuentes generales y de interés en odontología.</li> </ul>
Tejido óseo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regeneración y reabsorción natural.</li> <li>• Diferenciación celular natural e inducida.</li> <li>• Matriz ósea</li> </ul>
Regeneración ósea y de tejidos dentales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viabilidad</li> <li>• Alcances, limitaciones y consideraciones éticas.</li> </ul>

**Unidad de Análisis 2:**

Se analizaron un total de 7 (14.6%) artículos así: Regeneración celular: (n=5) 71.4%, diferenciación y matriz ósea (n=2) 28.6%.

**Unidad de Análisis 3:**

Se analizaron un total de 32 artículos (66.4%), distribuidos así: regeneración ósea y de tejidos de la cavidad oral en odontología: (n=23) 71.9%, viabilidad (n=8) 25% y consideraciones éticas: (n=1) 3.1%.

Como se puede observar, la mayoría de los artículos tuvieron como núcleo de discusión los tratamientos de regeneración en cavidad oral a partir de células madre.

**Unidad de análisis 1: células madre**

La eficiencia de la bioingeniería se basa en la existencia de células madre, una matriz extracelular y factores de crecimiento.<sup>3</sup> Existen dos tipos de células madre: Células madre embrionarias y células madre adultas o somáticas. Las células madre también se han clasificado según su potencialidad de diferenciación celular, en: totipotentes, pluripotentes y multipotentes. Respecto a las fuentes de células madre en la cavidad, se han reportado la pulpa dental, los espacios periodontales y la mucosa oral.

Se definen las células madre primordiales como células clonogénicas capaces de auto-renovarse y de diferenciarse en múltiples líneas celulares según el estímulo recibido.<sup>4</sup>

Las células madre, según el momento en el que son aisladas, se clasifican en células madre embrionarias (obtenidas de embriones en formación) y en células madre adultas o somáticas (obtenidas de individuos niños o adultos ya formados).

Así mismo, según su capacidad para diferenciarse, las células madre se clasifican en Totipotentes (capaces de generar un individuo completo), Pluripotentes

(capaces de generar cualquier tejido de una de las capas embrionarias, es decir ectodermo, mesodermo o endodermo) y multipotentes (capaces de formar cualquier tejido de una de las capas embrionarias).<sup>5</sup>

**Unidad de análisis 2: regeneración de tejido óseo**

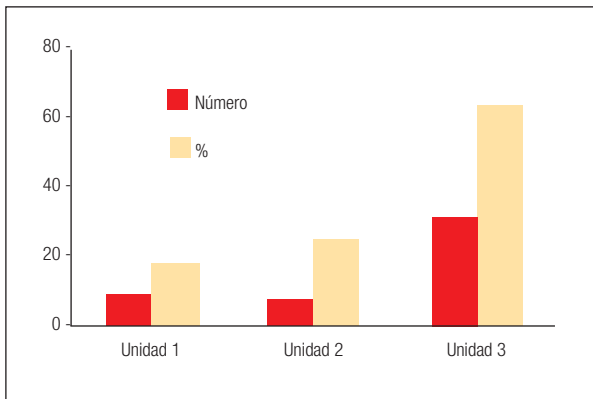
Gran parte de la bibliografía sostiene que las células madre adultas y embrionarias cultivadas en laboratorio, tienen la capacidad de ser usadas en terapia celular para la reconstrucción cráneo-facial.<sup>6</sup>

Al respecto del tejido óseo, en general se puede decir que es posible la neoformación de cóndilos mandibulares en ratas, similares a los cóndilos humanos encapsulados en un polímero biocompatible a expensas de células madre mesenquimatosas provenientes de la pulpa dental, pero su viabilidad en humanos no se ha probado. Es posible aumentar la posibilidad de éxito de la terapia de regeneración ósea mediante la utilización de células endoteliales extraídas de la médula ósea.<sup>6</sup>

La terapia celular es prometedora en campos como la regeneración de tejidos dentales como la dentina y en la identificación de factores de diferenciación celular. Es así como, el trasplante de células de la pulpa dio lugar a la formación de dentina regenerativa sobre la amputación de la pulpa dentaria.<sup>7</sup>

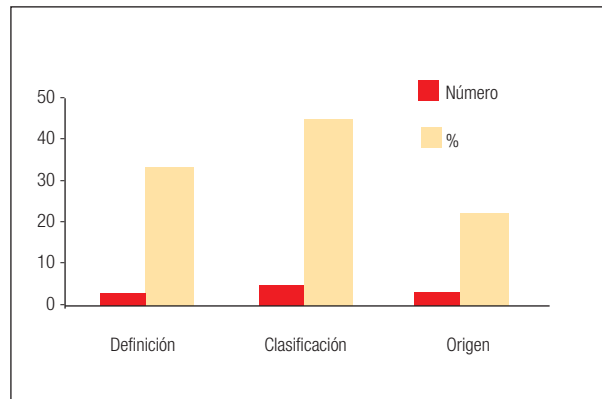
La literatura científica reporta la neo-formación de dentina, hueso, músculo liso, tejido neural y el endotelio. Estos datos revelan la presencia de distintas poblaciones celulares asociadas a las estructuras dentales, con el potencial de las células madre para regenerar tejidos dentales en vivo.<sup>8</sup>

Como aporte a lo anterior, Masako y col. (2003)<sup>9</sup>, reportan que el cultivo de células madre fue capaz de inducir la formación del hueso y generación de dentina en el ratón. Gronthos y col; (2002)<sup>10</sup> reportan que las células provenientes de la médula ósea tienen la capacidad para formar el complejo dentina - pulpa.



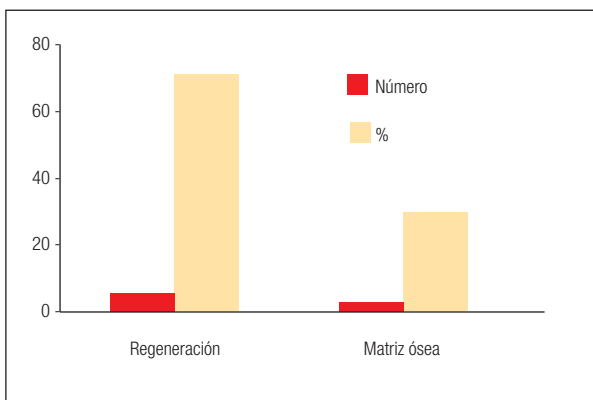
**Figura 1**

Distribución de artículos revisados según unidad de análisis.



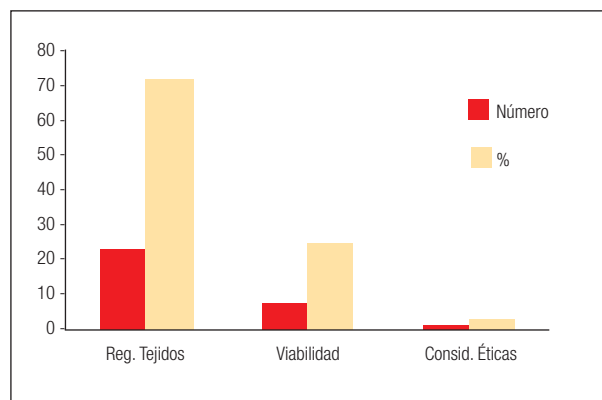
**Figura 2**

Distribución de artículos revisados. Unidad de análisis 1.



**Figura 3**

Distribución de artículos revisados. Unidad de análisis 2.



**Figura 4**

Distribución de artículos revisados. Unidad de análisis 3.

Teniendo en cuenta la importancia de los factores de señalización en la diferenciación celular, la literatura también se ocupa de revisarlos, de lo que se pueden resaltar los artículos que estudian los factores que influyen en el desarrollo de la raíz dental y su proceso evolutivo, así como la importancia de las células madre como precursores del desarrollo dental.<sup>11</sup>

### Unidad de análisis 3: regeneración de tejidos dentales

Se analizaron un total de 32 artículos (66.4%), distribuidos así: regeneración ósea y de tejidos de la cavidad oral en odontología: (n=23) 71.9%, viabilidad (n=8) 25% y consideraciones éticas (n=1) 3.1%. Por su parte Lui y col, (2007)<sup>12</sup> demuestra que la proteína Dentonina, presente en la matriz extracelular de la pulpa dental, puede promover la proliferación de células madre provenientes de la pulpa dental, con un posible papel de reparación en la misma.

Dentro de los artículos que estudian los factores de

diferenciación, vale la pena mencionar las moléculas de Epinefrina B, de quienes reportan la capacidad de restringir la diferenciación de células madre del ligamento periodontal, manteniéndolas dentro de su linaje bajo las condiciones específicas.<sup>13</sup>

Shi,(2005)<sup>8</sup> por su parte reporta la neo-formación de tejido radicular a partir de células madre, con la consistencia suficiente para sostener una corona en un tratamiento de restauración dental.

Vale la pena mencionar, que según lo reportado por Laino y col. (2004)<sup>14</sup>, a pesar del envejecimiento natural es posible obtener células madre de individuos adultos, dado que en la pulpa dentaria se encuentra un depósito importante de células madre susceptibles de ser utilizadas en tratamientos de regeneración.

Con relación a la viabilidad, el implante de células madre adultas pluripotenciales es una técnica que precisa de una preparación meticulosa y un control exhaustivo de cada caso, pero que da resultados altamente positivos tanto si las células implantadas son

mesenquimales, como si se utiliza concentrado medular, frente a las técnicas clásicas hasta ahora utilizadas.<sup>15</sup>

Según lo reportado por Yu y col, (2007)<sup>16</sup> es posible generar tejido dental a partir de células madre; sin embargo, la viabilidad y éxito del tratamiento aun tiene que ser perfeccionado. Según los estudios adelantados por Gronthos y col, (2002)<sup>10</sup> se puede concluir, que las condiciones de laboratorio y los modelos animales, favorecen la viabilidad de la terapia con células madre. Sin embargo, no siempre se obtienen esos resultados en humanos, en quienes no es posible controlar diferentes variables de la misma manera, lo cual dificulta el proceso. Por último, Seo y cols, (2007)<sup>17</sup> demostraron que la criopreservación es una estrategia de mantenimiento de las células madre extraídas de estos molares para tratamientos futuros.

Con relación a las consideraciones Éticas, el uso de células madre provenientes de la pulpa dental ha disminuido los conflictos éticos generados por las terapias con células madre embrionarias, al no estar manipulando embriones vivos y poder ser extraídas del mismo paciente para su auto tratamiento. La Sociedad Europea de Reproducción y Embriología reportó que fue posible cultivar células madre embrionarias humanas a partir de una única célula (o blastómero) de un embrión en la fase de 4 células, lo que reduce a su vez los conflictos éticos generados por este tipo de terapias.

## CONCLUSIONES

El uso de células madre es una prometedora terapia celular en odontología regenerativa.

La diferenciación celular inducida en células madre con la utilización del propio suero del individuo como factor de crecimiento, podría ser la estrategia más adecuada para garantizar la adecuada diferenciación celular en tejidos óseos orales.

Las células madre son importantes para estimular la regeneración de los tejidos en el individuo adulto, incluidos los tejidos óseos mandibulares afectados por enfermedad oral.

## RECOMENDACIONES

Para que las terapias de regeneración a partir de células madre lleguen a ser parte de la práctica clínica, es necesario ampliar el conocimiento sobre la biología de las células madre, específicamente de los mecanismos moleculares y celulares involucrados en las propiedades de auto renovación y diferenciación, propias de las células madre y de su entorno.

## REFERENCIAS

1. Prates, A. Células madre en Odontología. Revista odontológica de ortodoncia y ortopedia facial, cielo. , Dental Press Editora Ltda., 2008. Pg. 15- 21.
2. Ketut Suardita, El Potencial De Aplicación De Células Madre En Odontología. Dent. J. (Maj. Ked. Gigi), Vol. 39. No. 4 October–December 2006: Pg 177–180.
3. Prates, A. (2008) Células madre en odontología. revista odontológica de ortodoncia y ortopedia facial, cielo. , Dental Press Editora Ltda. pg. 15- 21
4. Munévar, J.C., Acosta L., Galindo, L.D., Mondol. El Interés De Las Células Stem Y Sus Aplicaciones En Odontología. Instituto U.I.B.O Universidad El Bosque. REVISTA CIENTÍFICA 2003. • VOL. 9 • NO. 100 2 • Pg. 92 -100.
5. Motivar, J.C., Acosta L., Galindo, L.D., Mondol. El interés de las células Stem y sus aplicaciones en odontología. Instituto U.I.B.O Universidad El Bosque. REVISTA CIENTÍFICA 2003. • VOL. 9 • NO. 100 2
6. Kaigler, P.H. Krebsbach, Z. Wang, E.R. West, K. Horger, and D.J. Mooney. (2003). El trasplante de células endoteliales, promueve la regeneración ósea
7. Iohara, K. y cols. Cell biology a side population cells isolated from porcine dental pulp tissue with Self-Renewal and multipotency for dentinogenesis, chondrogenesis, adipogenesis, and neurogenesis. Stem Cells, 2006. 24:2493-2503.
8. Shi, PM Bartold, M Miura, PG Robey, S Gronthos. La eficacia de Células mesenquimatosas de tallo para regenerarse y reparar la estructura dental. odontol craneofacial. (2005) pp 994 - 998.
9. Masako Miura, et al, Shed: (2003). Las células del tallo de dientes humanos exfoliados. En: National Institute of Dental and Craniofacial Research, pg. 5807–5812
10. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. J Dent Res 2002 81:531–535.
11. Tummers M, Yamashiro T, Thesleff I. Modulation of epithelial cell fate of the root in vitro. Journal of dental research (2007) 86 (11) , 1063-7
12. Liu, Y. D Fang, T Yamaza, Byoung-Moo Seo, C Zhang, He Liu, Stan Gronthos, Cun-Yu Wang, Songtao Shi. Mesenchymal Stem (2007). Cell-Mediated Functional Tooth Regeneration in Swine. En (2007-2-20) [http:// www.plosone.org/](http://www.plosone.org/)
13. Agnieszka, S, Songtao, S, Tao S, Peter M. B., Simon A. K., Stan, G.. EphB/Ephrin-B Interaction Mediates Adult Stem Cell Attachment, Spreading, and Migration: Implications for Dental Tissue Repair. 2007. Stem Cells. 25(1): 156-164
14. Laino G, Carinci F, Graciano A, d'Aquino R, De Rosa A, Gombos F, et al. In vitro bone production using stem cells derived from human dental pulp. J Craniofac Surg 2006 may;17(3):511.
15. Velilla López, M, et al. Células Madre Adultas (Mesenquimales Y Nucleadas). Aplicación Al Campo De La Regeneración Ósea Maxilar En Implantología. N° 173 (2006). - Septiembre 20- Artículo 1 de 6.
16. Yu y col. Induced Pluripotent Stem Cell lines derived from Human somatic cells. Science 2007; 318(5858) 1917-1920
17. Seo, M. Miura, W. Sonoyama, C. Coppe, R. Stanyon, and S. Shi. (2007) Recuperación de células madre para la criopreservación del del ligamento periodontal. J Dent Res 84(10):907-912