

# Bioingeniería dental, ¿El futuro de la terapia en odontología?

Dental bioengineering: Is this the future of dental treatment?

**C.D. Gerardo Romero Jasso.**

Práctica privada.

**Mtra. Beatriz C. Aldape Barrios.**

Profesor de Patología Bucal e Histología.  
Facultad de Odontología.  
UNAM, CU.

Recibido: Marzo de 2011

Aceptado para publicación: Abril de 2011

## Resumen.

Desde las primeras épocas de la historia, el hombre ha intentado restituir la función de los órganos dentarios perdidos. El sueño de la odontología es sustituir los materiales que se usan hoy en día por otros de origen biológico, basados en células que tengan las mismas características o semejantes a las naturales para poder así regenerar o reparar los tejidos perdidos. Las publicaciones recientes enfatizan el uso de las células troncales inducidas a pluripotencia (iPSC por sus siglas en inglés) como la posible solución al controvertido uso de células madre y la obtención de ellas; esta es solo una de las muchas posibilidades que se plantean para las futuras investigaciones, sin embargo debido a que es la más acertada, la aplicación de estas técnicas en el ámbito odontológico es la forma más cercana de poder llegar a restituir los tejidos perdidos. Es así como la bioingeniería dental se abre a nuevos horizontes esperando obtener mejores alcances en beneficio de la salud de nuestra población.

**Palabras clave:** Bioingeniería dental, células madre, regeneración, reparación

## Abstract.

Since time immemorial, man has strived to restore the lost functionality of missing dental organs. The greatest dream of dentistry is to be able to replace the materials used today with biological cell-based materials with an identical or similar composition, so as to enable lost tissue to be regenerated or repaired. Recent publications have emphasized the use of induced pluripotent stem cells (iPSC) as a possible solution to the ever-controversial issue of obtaining and using such cells. This is just one of the many possibilities for future research that have become apparent. Since it is the most successful, the application of these techniques in the field of dentistry would be the best way to reach the coveted dream of restoring lost tissue. This is just one of the ways in which dental bioengineering is opening up new horizons in the hope of achieving better results that will have a positive impact on our population's health.

**Key words:** Dental bioengineering, stem cells, regeneration, reparation.

## Introducción

### *Origen y evolución de los dientes.*

El diente es resultado de quinientos millones de años de evolución; el número de dientes ha disminuido y la complejidad de los mismos ha aumentado. Biológicamente y evolutivamente los dientes aparecen en vertebrados durante el ordovícico (segunda etapa de la era paleozoica, caracterizada por la rápida evolución de muchos animales invertebrados), aproximadamente hace 460 millones de años. Algunos peces sin mandíbulas (agnatos) comenzaron a desarrollar estructuras dérmicas conocidas como odontodes. Estas estructuras semejantes a dientes, con múltiples canales, y tejido pulpar rodeado por material dentinario cubierto por un material duro semejante al esmalte y que pueden o no estar superpuestos uno a otro, estaban localizados fuera de la boca; tenían varias funciones, como la de protección, proporción y ventajas hidrodinámicas. La migración de estos odontodes a la cavidad bucal se realizó a través de muchas mutaciones. Los dientes como se conocen hoy en día comenzaron a localizarse dentro de los procesos mandibulares. El mecanismo evolutivo desde un pez a reptil y finalmente un mamífero causó una reducción en el número de dientes así como un aumento en la complejidad morfológica. Algunos organismos desarrollan una sola dentición (ratas y elefantes), algunos otros han perdido su dentición por medio de apoptosis antes del nacimiento (tortugas, aves). La evolución ha logrado un aumento en la complejidad de los dientes; la dieta y la masticación son factores centrales en la evolución dental. Existe además una correlación entre la forma dental y los hábitos alimenticios; la evolución de los maxilares de los mamíferos a base de la alimentación ha ocasionado un cambio de molares con cúspides alineadas a molares con cúspides en triángulo, logrando así un incremento en la eficiencia masticatoria.<sup>1</sup>

## Antecedentes

### *Reparación y regeneración en las antiguas civilizaciones*

Desde las primeras civilizaciones de la historia, el hombre ha tratado de restablecer la funcionalidad dental. Se ha reportado en la literatura la utilización de un implante de hierro en un crá-

neo de la época romana; el descubrimiento fue importante para la historia de la implantología. El cráneo en donde se descubrió corresponde a una persona de 30 años de edad. La pieza de metal se encuentra en el segundo premolar; debido al tiempo está corroído y oxidado sin embargo, la parte central de este implante no está afectado, al contrario, en una radiografía, se observa que existe una perfecta oseointegración. Aunque el hierro no es el material con mejores propiedades para este tipo de tratamiento, lo que importa de este hallazgo, es la idea romana de sustituir una pieza dental.<sup>2</sup>

Las raíces culturales mayas no estaban tan alejadas de estos avances, habían sustituido el espacio después de una extracción dental con un material de gran accesibilidad, la concha nácar.<sup>3</sup> Se han encontrado muchos cráneos con dientes modelados en concha nácar, misma que tiene una estructura química similar al hueso; los mayas con esto se habían adelantado a todos, para poder sustituir un diente con una estructura similar o casi igual a la natural. Otro hallazgo de este tipo se dio en la playa de los muertos, Honduras, por el antropólogo Wilson Popenoe (1931), quien descubrió un cráneo con incrustaciones de coral sustituyendo a los dientes incisivos inferiores, que data del año 600 D. C. Al momento de realizar los estudios radiográficos, los investigadores observaron crecimiento óseo alrededor de los "implantes" colocados.<sup>4</sup> La sustitución de un órgano dentario por otro de igual forma, tamaño e incluso color, no es idea del hombre moderno, este tipo de pensamiento viene de muchos años atrás.

## Bioingeniería dental

La ambición de la odontología es poder sustituir los materiales artificiales que se utilizan hoy en día por materiales biológicos, basados en células que puedan tener las capacidades de formar réplicas de un diente o una parte del diente. Un "biodiente" puede igualar las funciones de un órgano dentario natural. Antes de realizar un órgano dentario se tiene que ser realista sobre las dificultades que se presentan y que deben ser resueltas (determinación de la forma, control del tamaño, dirección de crecimiento y erupción, reacción a cuerpo extraño).<sup>5</sup>

Existen diferentes formas para realizar un "Biodiente", entre estas están:

#### • INDUCCIÓN DE LA TERCERA DENTICIÓN

(Regeneración mediante manipulación genética) Este método se basa en la adición de moléculas que inducen la formación de un diente de novo. Estas moléculas son aquellas involucradas en la inducción de un diente embrionario. Las mutaciones del gen RUNX2 causan la displasia cleidocraneal, un síndrome que se hereda de forma autosómica dominante en donde el paciente presenta: aplasia o hipoplasia clavicular, estatura corta, fallas de cierre de suturas craneales, retraso de la erupción y dientes supernumerarios. La idea de activación de los genes como el RUNX2 sería buena si solo se lograra la activación del gen RUNX2 para inducir la formación dental, sin embargo, la activación del gen trae muchos peligros debido a que este gen juega un papel importante en la formación del tejido óseo.<sup>1</sup>

#### • MATRICES BIODEGRADABLES

Esta es la técnica más empleada y que ofrece resultados alentadores. Se basa en la utilización de matrices degradables en donde se cultivan células que adoptan la misma forma y tamaño de la matriz<sup>1</sup>; esta simula el ambiente de la matriz extracelular, provee de un medio ambiente químico estable, mantiene las propiedades físicas y mejora la proliferación celular. Se han utilizado diferentes materiales como matrices. Dependiendo del tiempo de vida se han clasificado en larga duración (hidroxiapatita cerámica porosa), duración intermedia (colágeno y citosan), corta duración (ácido poliglicólico, ácido poliláctico, ácido poliglicólico-poli-L-láctico y ácido poliglicólico poliláctico)<sup>5</sup> Pero a pesar de los resultados obtenidos, el empleo de matrices tiene algunas complicaciones: estas limitan las interacciones epitelio-mesénquima, así como la interacción con el medio ambiente celular, pueden llegar a afectar los tejidos dentales en formación, el aporte de nutrientes es limitado, existe una respuesta inflamatoria por parte del huésped<sup>6</sup>. Por lo tanto es necesaria la evaluación minuciosa de las matrices antes de que se utilice en la práctica clínica.

#### • INGENIERÍA DE DIENTES QUÍMERICOS

En la mitología una quimera es un monstruo que arroja fuego por la boca, compuesto de la cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de ser-

piente. En la literatura médica, una quimera es un individuo u órgano que tiene una o más poblaciones celulares distintas genéticamente. La técnica de quimera, descrita para el empleo de órganos de trasplante como el corazón, hígado, riñón y piel; este proceso puede ser empleado en la regeneración dental. En esta técnica se emplean múltiples células de muchos gémenes dentarios en la misma etapa de formación, asegurando la amplificación de genes y de factores de crecimiento para lograr resultados en menor plazo. La disociación de múltiples papillas dentarias (pulpa dental en formación) en la misma etapa de desarrollo, resulta en la formación de complejo dentino-pulpar, este fenómeno tiene una importancia en la regeneración dental ya que permite crear un diente químérico en un periodo corto de tiempo usando múltiples dientes. Existen diferentes tipos de células que pueden participar en este proceso de bioingeniería dental. Las células troncales del estroma de la médula ósea (BMSC) y las células troncales de la pulpa dental (DPSC) combinadas con células apicales del germen (ABC) han logrado reproducir estructuras similares a la corona dental. Sin embargo se necesitan mayores estudios para poder llevar esta terapéutica a la práctica clínica.<sup>5</sup>

#### • INGENIERÍA DE RAÍZ Y COMPLEJO PERIODONTAL

El desarrollo de la raíz y el complejo periodontal incluye muchos procesos embriológicos, así como bastantes células involucradas. El objetivo de la regeneración del complejo radicular y periodontal es para remplazar los implantes dentales que se han venido utilizando para tratar la pérdida dental. Con una raíz de bioingeniería, el cirujano dentista puede colocar una corona sintética y restaurar así el órgano dentario dañado<sup>5</sup>. Se ha empleado la recombinación de células del germen dental y células progenitoras de la médula ósea mediante el uso de una matriz para generar una raíz dental y hueso alveolar (respectivamente)<sup>7</sup>. La forma más cercana de reconstrucción del complejo raíz-periodonto es la ingeniería tisular híbrida, en donde se integran la regeneración dental a base de células troncales, la utilización de biomateriales y la restauración con corona. Cuando las células troncales de la papila apical y los tejidos periodontales se combinan con una matriz de hidroxiapatita/fosfato tricálcico, se forma un complejo raíz-periodonto que puede soportar una corona de porcelana y dar así una funcionalidad masticatoria y estética.

## Células troncales (Células madre o Stem cells)

Las únicas células que dan origen a tejidos especializados, que tienen la capacidad de renovación continua y así como para diferenciarse en muchos tipos celulares son las células troncales (células madre o células madre embriológicas). Las células madre del adulto (ASCs) juegan un papel muy importante en la homeostasis y en la reparación tisular. Lo más notable son las capacidades de desarrollo que llegan a tener, aunque tienen disminuida la capacidad de diferenciarse en muchos tipos celulares. Las células madre embriológicas pueden dar origen a cualquier tipo celular y por lo tanto pueden ser más útiles para la medicina regenerativa.<sup>8</sup> Un óvulo fertilizado representa una célula madre, debido a que es totipotencial y puede desarrollar un organismo completo. Esta célula fecundada comienza una serie de divisiones hasta llegar a la etapa de blastocisto en donde se vacuoliza la célula para formar la masa celular interna, y son consideradas células madre embriológicas. Estas células pueden ser genéticamente modificadas y ser usadas para desarrollar un organismo transgénico, con o sin expresión de genes, siendo una forma mutada. Estas células tienen la habilidad de transformarse en muchos tipos celulares además de que tienen un gran potencial en la medicina

regenerativa. Conforme el desarrollo va progresando, la capacidad de diferenciación comienza a ser limitada. Existen dos obstáculos para lograr el uso de estas células. La primera es la dificultad de manipulación de las células para poder lograr la diferenciación en el tejido deseado. La segunda es la ley y la ética, debido a que existe un debate sobre el uso de estas células.

Las células madre adultas tienen un potencial regenerativo muy grande. Ahora se conoce que las células madre del adulto hematopoyéticas no solo pueden dar origen a nuevas líneas celulares sanguíneas sino que pueden dar origen a músculo y tejido nervioso central.

Las células troncales residen en un lugar específico llamado nicho, existen varios nichos en el complejo dental, estas regiones tienen la capacidad de mantener las células troncales<sup>9</sup>, recientemente se han localizado las siguientes células troncales:

DPSCs (células troncales de la pulpa dental), PDLCs (células troncales del ligamento periodontal), ABSCs (células troncales de la papila dental), SHED (Células troncales de dientes temporales recientemente exfoliados), SCAP (células troncales de la papila apical), PAFSCs (células troncales del folículo periapical), ADMSCs (Células troncales mesenquimatosas derivadas de tejido adiposo), BMSC (Células troncales de la médula ósea). (ver Cuadro 1)

**Tabla 1.**

Tipo celular	Localización (nicho)	Líneas de diferenciación	Tejido desarrollado
DPSCs	Pulpa dental adulta	Osteoblastos, tejido nervioso, odontoblastos.	Dentina, Pulpa, Hueso alveolar
SCAP	Papila apical de raíces en desarrollo	Odontoblastos, osteoblastos, adipocitos.	Dentina, pulpa, hueso alveolar
SHED	Pulpa de dientes deciduos recientemente exfoliados	Tejido nervioso, Adipocitos, odontoblastos, osteoblastos, condrocitos, miocitos esqueléticos y lisos.	Dentina, pulpa, hueso alveolar
PDLCs	Ligamento periodontal	Adipocitos, osteoblastos, cementoblastos.	Tejidos periodontales
PAFSCs	Folículo dental apical de raíces en desarrollo	Adipocitos, osteoblastos, cementoblastos.	Tejidos periodontales
ABSCs	Zona apical de germen incisal de ratón	Ameloblastos, células del epitelio interno.	Esmalte
BMSCs	Médula ósea	Odontoblastos, Ameloblastos, Miocitos, Adipocitos, Células adrenocorticales, condrocitos, odontoblastos, osteoblastos.	Esmalte, dentina, pulpa, hueso alveolar
ADMSCs	Tejido adiposo	Adipocitos, tejido nervioso, hepatocitos, miocitos, osteoblastos, odontoblastos, condrocitos.	Dentina, Pulpa, hueso alveolar

## Células troncales inducida-s a la pluripotencia. (iPSC)

Son células maduras que han cambiado su identidad y han regresado a un estado embrionario (sin la ayuda de cigotos o embriones). La única forma de regresar una célula a su estado embrionario, es la reprogramación celular o transferencia nuclear, que consiste en la inyección del material genético de una célula adulta en un óvulo (al cual se le ha retirado el ADN); pronto esta célula híbrida se desarrolla en una etapa temprana de embrión en donde las células pluripotentes pueden ser extraídas.

Desde la primera clonación en 1997 (Dolly) y el primer aislamiento de la célula troncal embrionaria (1998), la transferencia nuclear ha tenido mayor atención, debido a las posibilidades de poder producir células troncales pluripotenciales. Actualmente se realiza la transferencia nuclear mediante otra técnica en la que el material genético de la célula adulta no se introduce dentro de un cigoto, sino se introducen genes que normalmente se encuentran presentes en un estado embrionario en una célula adulta, y con esto es suficiente para poder cambiar la célula madura a una célula pluripotencial<sup>10</sup>. El primer reto es la identificación de los genes que se involucran en la formación de un órgano, en una célula epitelial se introducen junto con un retrovirus (vehículo para los genes), posteriormente ese retrovirus se integra con el gen celular y se cambia la programación de la célula, convirtiéndola en una célula pluripotente.<sup>11</sup> Pero ¿realmente estas células pueden hacer todo lo que una célula pluripotente puede?

Una célula pluripotente tiene la capacidad de producir cualquier tipo celular además de poder producir un teratoma. Las células troncales pluripotentes inducidas (iPSCs) no pueden desempeñar todas estas funciones.

La primera vez que fueron obtenidas estas células induciendo fibroblastos adultos con cuatro factores: OCT3/4, SOX2, c-MYC y KLF4 se demostró que estas células cambiaban y exhibían la morfología y crecimiento de células troncales embrionarias, posteriormente estas células fueron transplantadas a ratones en donde dieron origen a teratomas.<sup>12</sup> Debido a que las células pluripotentes son capaces de generar cualquier tipo de tejido en el organismo, la aplicación de estas células es para poder reproducir reemplazos de órganos o tejidos dañados. Una pregunta más interesante es ¿Cuándo se podrían utilizar estas células en

el ser humano? La respuesta está muy lejos de ser contestada, ya que a pesar de que los estudios demuestran que el trasplante de células troncales pluripotentes inducidas trae beneficios, también se han encontrado problemas como el desarrollo de teratomas. Lo único que se puede hacer actualmente es el utilizar estas células para observar el desarrollo de las enfermedades y poder así identificar nuevos medicamentos para tratar esa enfermedad.<sup>13</sup>

El potencial de la tecnología con células inducidas pluripotenciales es enorme, sin embargo se deben evaluar y estudiar perfectamente la seguridad y eficacia. Otra pregunta es ¿De qué célula se obtienen los mejores resultados para obtener células inducidas pluripotenciales?. Además de los fibroblastos<sup>13</sup> se ha mencionado el uso de la médula ósea<sup>14</sup>, adipocitos<sup>15</sup>, linfocitos<sup>16</sup>, células del sistema nervioso<sup>17</sup>, hepatocitos y células epiteliales gástricas<sup>18</sup>, células pancreáticas<sup>19</sup> e incluso fibroblastos de la mucosa bucal.<sup>20</sup> Se ha realizado también la reparación de defectos periodontales con la ayuda de las células inducidas a pluripotencia en estudios con ratones, además de la utilización conjunta de materiales actualmente disponibles como las proteínas del esmalte; la regeneración de hueso alveolar, cemento y ligamento periodontal ha mejorado con el uso combinado de proteínas del esmalte y células inducidas a pluripotencia<sup>21</sup>, lo que deja ver un futuro prometedor en la reparación periodontal.

## Conclusiones

A pesar de que existen muchos retos para poder generar un órgano dentario (controlar la forma y tamaño de un “biodiente”, aplicar la cascada de moléculas de genes, eliminar la reacción antígeno-anticuerpo, realizar el desarrollo del diente en los maxilares, realizar la erupción del “biodiente”), las células troncales han demostrado poseer capacidades regenerativas inigualables a otras células, a pesar de esto, existe mucha controversia sobre su obtención y uso, por eso los investigadores buscan nuevas alternativas y una de ellas es obtener células pluripotenciales a partir de células maduras (iPSCs), mismas que tienen un gran potencial de regeneración tisular y que pueden llegar a ser aplicadas a la cavidad bucal.

Los retos son grandes pero ya se han realizado estudios que muestran a esta tecnología como una nueva arma para enfrentar las enfermedades

que ocupan al complejo craneofacial; se necesita perfeccionar todos estos conocimientos y poder llegar a obtener los resultados esperados. Es posible crear un órgano dentario mediante ingeniería tisular, sin embargo el trabajo debe ser multidisciplinario para que todos estos proyectos de laboratorio lleguen a ser viables en el ámbito clínico. La terapia regenerativa de un órgano dentario se encuentra cada día más cerca y será aplicada día con día en un futuro no muy lejano.

## Bibliografía

1. Koussoulakos DS. Et. Al. A curriculm Vitae of teeth: Evolution, Generation, Regeneration. International Journal of Biological Science. 2009; 5 (3): 226-43.
2. Crubézy E. False teeth of the roman world. Nature 1998; 392: 29
- Westbroek P. A marriage of bone and nacre. Nature. 1998; 391: 861
- ME. Ring. Historia ilustrada de la odontología. Barcelona. Doyma 1989.
3. Yu J. Current approaches and challenges in making a bio-tooth. Tissue engineering: Part B. 2008;14 (3):307-19.
4. Nait Lechguer A. Vascularization of Engineered teeth. Journal of Dental Research 2008; 87 (12): 1138-1143.
5. Sonoyama W. Et. Al. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Functional Tooth Regeneration in Swine. PLo SONE. 2006 1(1): e79.
6. Kresbach PH. Dental and Skeletal Stem cells: potential celular therapeutics for craniofacial regeneration. Journal of Dental Education. 2002; 66 (6):766-73Harada H. New Perspectives on tooth development and the dental stem cell niche. Arch Histol. Cytol. 2004; 67 (1): 1-11.
7. Hochedlinger K. Your inner Healers. Scientific American 2010; 1:47-53.
8. Takahashi K. Yamanaka S. Induction of pluripotent Stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures and defined factors. Cell. 2006; 126: 663-76.
9. Okita K. Ichisaka T. Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. Nature. 2007; 448:313-7
- Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. Cell. 2009;137: 13-7.
10. Park IH. Et Al. Reprogrammic of humand somatic cells to pluripotency with defined factors. Nature. 2008; 451: 141-6.
11. Sun N. Et Al. Feeder free derivation of induced pluripotent stem cells from adult human adipose stem cells. Proct Natl Acad. Science. 2009; 106: 15720-15725.
12. Loh YH. Et Al. Generation of induced pluripotent stem cells from human blood. Blood. 2009; 113: 5476-5479.
13. Kim JB. Direct reprogramming of human neural stem cells by OCT4. Nature 2009; 461: 649-653.
14. Aoi T. Et Al. Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. Science. 2008; 321 (58889): 699-702.
15. Stadfeld M. Et Al. Reprogramming of pancreatic beta cells into induced pluripotente stem cells. Curr Biol. 2008 (18); 890-4.
16. Miyoshi K. Et Al. Generation of human pluripotent stem cells from oral mucosa. Journal of Bioscience and Bioengineering. 2010; 110 (3): 345-350.
17. Huejing D. Et. Al. Application of induced pluripotent stem (iPSC) in periodontal tissue regeneration. Journal of Cellular Physiology 2010; 226 (1) 150-157

## Correspondencia

C.D. Gerardo Romero Jasso

Campo Huimanguillo 29

Col Santo Domingo.

México DF. CP 02160

Correo Electrónico: gerojaroge861212@hotmail.com