

Ingeniería Tisular en Odontología

Bn los últimos años se ha desarrollado dentro de la investigación médica y odontológica un nuevo campo de conocimiento altamente prometedor, conocida con el nombre de “Ingeniería Tisular”. Los principales objetivos de este novedoso campo están encaminados a la regeneración, reparación o reemplazo bioartificial de tejidos y órganos propios del cuerpo humano, que han sido dañados por diversos factores, tales como trauma, quemaduras, por enfermedades adquiridas como el cáncer o ciertas anormalidades congénitas.¹⁻³

Aunque la investigación en lo que hoy se denomina Ingeniería Tisular comenzó aproximadamente en 1987, desde sus orígenes, su desarrollo ha sido espectacular y la construcción de tejidos para su uso en medicina empieza a configurarse, no solo como una línea de investigación fundamental y prioritaria en las universidades y hospitales, sino también en compañías privadas.⁴ La Ingeniería Tisular se basa principalmente en tres componentes fundamentales: 1) Células, 2) Andamios y 3) Biomoléculas o inductores o factores de crecimiento (Figura 1).⁵

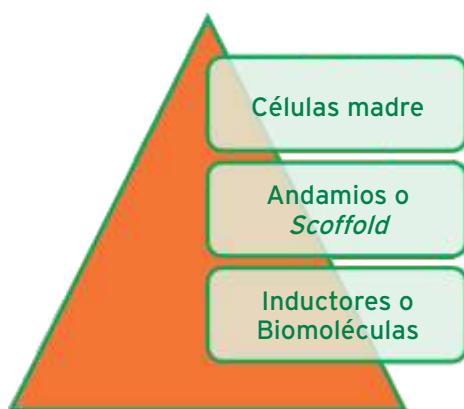


Figura 1. Componentes principales que se usan en Ingeniería Tisular para formar nuevo tejido en el laboratorio

Composición y estructura de los tejidos artificiales.

Células. El cuerpo humano posee aproximadamente 100 trillones de células, con aproximadamente 260 diferentes fenotipos que se asocian en el espacio y en el tiempo para formar los tejidos y los órganos.^{3,4} Las células más próximas a una lesión pueden restaurar el daño por el denominado mecanismo de diferenciación. Se entiende por este último, la posibilidad que tiene una célula de diferenciarse, perder sus características originales y con posterioridad adquirir propiedades nuevas.⁵ Por otra parte, las células que participan en la construcción de un nuevo tejido, deben tener capacidad reproductiva; esto es, células en ciclo celular que no hayan entrado todavía en el proceso de diferenciación terminal. Se trata por lo tanto de células madre capaces de dar origen a células

hijas más diferenciadas (Figura 2). Aunque no existe acuerdo universal sobre lo que es exactamente una célula madre, suele aceptarse que son aquellas células que poseen la capacidad de auto-renovarse sin límite, y que son capaces de originar células hijas destinadas a la diferenciación terminal.^{3,4}

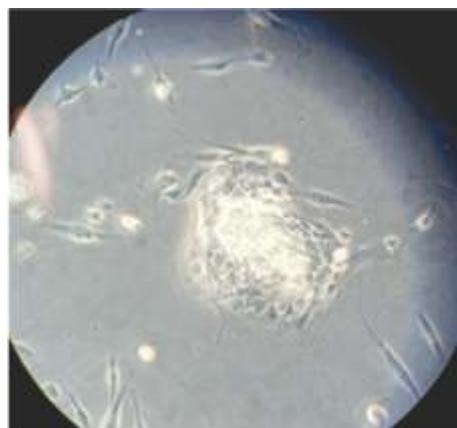


Figura 2. Células madre de pulpa dental de terceros molares.

Andamios. El término biomaterial designa a aquellos materiales utilizados en la fabricación de sistemas biológicos y que se aplican en diversas ramas de la medicina.^{4,6} Entre las características de los materiales se encuentra la de ser biocompatibles, o biológicamente aceptables. De este modo, en la evaluación de un material resulta fundamental examinar su biocompatibilidad y capacidad de reabsorción; ya que permanecen en contacto con los tejidos vivos, por lo que resulta imprescindible que no se produzcan reacciones no deseadas en la interfase tejido-material y que mantenga sus propiedades durante el tiempo que tenga que desempeñar su función.^{5,7} Actualmente los estudios se enfocan a conocer las interacciones específicas entre propiedades físico-químicas del material, química de superficie, hidrofobia, propiedades mecánicas, absorción isotérmica de ciertas proteínas y la observación de comportamientos celulares, como la adhesión, activación, liberación de citoquinas y factores de crecimiento. Existe en la actualidad una gran cantidad de biomateriales diferentes que según su composición se pueden clasificar en biomateriales metálicos, biomateriales cerámicos o biomateriales poliméricos naturales o sintéticos.^{4,5,8}

En la Ingeniería Tisular, los biomateriales deben favorecer la función biológica y mecánica de las células ya que actúan como una matriz extracelular artificial. Como resultado, los biomateriales pueden proporcionar a las células un espacio en tres dimensiones para formar los tejidos nuevos con la estructura y función apropiada.^{4,9} Como la mayoría de los tipos de células de mamíferos son dependientes de anclaje y pueden morir si no hay una base de adhesión celular; los biomateriales proporcionan un

sustrato de adhesión que ofrece a las células sitios específicos en el cuerpo con una eficiencia de carga. Los biomateriales también pueden proporcionar propiedades mecánicas que sirven de apoyo en contra de las fuerzas, como las diseñadas con una estructura tridimensional. Además, las señales bioactivas, como los péptidos de adhesión celular y factores de crecimiento, se puede integrar junto con las células para ayudar a regular la función de las mismas.^{6,7}

Biomoléculas, inductores o factores de crecimiento.

La célula responde al medioambiente extracelular detectando señales químicas o estímulos físicos que desencadenan la apropiada respuesta de las mismas mediante la activación de distintos mecanismos moleculares y biológicos que conducen a división, migración, diferenciación, mantenimiento del fenotipo o apoptosis.⁷ La actividad coordinada de estos procesos por parte de las células que forman un tejido conducen a la definición estructural y funcional de un tejido en un momento temporal determinado.⁴

La mayor parte de la información que sobre señales moleculares se utiliza hoy en Ingeniería Tisular procede de estudios realizados con poblaciones aisladas en cultivos sobre las que se han aplicado distintos factores solubles. Se trata de los denominados factores de crecimiento.⁵ La participación de estas substancias en la construcción de nuevos tejidos es fundamental pues contribuyen a su 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 los mismos, 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 los mismos o por la degradación del polímero.^{4,6,7}

Regeneración de tejidos orales mediante Ingeniería Tisular.

Complejo dentino-pulpar.

A partir de la década pasada se han reportado trabajos encaminados a la reparación de tejido pulpar, mediante técnicas que permitan la regeneración de tejido, en lugar de su eliminación total. Con el inicio de la era de la Ingeniería Tisular la posibilidad de regenerar tejido se ha tornado tangible y ha dado la pauta a lo que nuestro grupo de investigación denomina: "**Endodoncia biológica**".

Estudios preliminares implican la formación de coágulo en presencia de tejido remanente y antibióticos en pacientes jóvenes, los cuales han presentado resultados favorables;¹⁰ sin embargo, una alternativa es la regeneración mediante "constructos tisulares", que al ser implantados se diferencien a tejido pulpar, estos constructos conformados por un andamio inteligente, biomoléculas¹¹ y células madre autólogas, constituyen en si una estrategia versátil ya que las condiciones de diseño del constructo podrían adaptarse a las necesidades de cada paciente.^{12,13} Entre los resultados más destacados

cabe mencionar la neoformación de tejido vascularizado semejante al tejido pulpar, en un estudio en biomodelos realizado en 2010 por Nör y colaboradores.¹⁴ Aunque aún hay aspectos que deben afinarse, como los irrigantes más adecuados que favorezcan las condiciones de mantenimiento celular, el nivel de tejido que debe eliminarse, el tipo de antibióticos más adecuados o el nivel de inserción del constructo; la Endodoncia Regenerativa es una terapia inminente; por lo que es indispensable un mayor acercamiento a los avances en este rubro de modo que estemos preparados para la traslación clínica de esta terapia.

Tejido óseo.

Entre los tejidos más resistentes, pero también más propensos a ser lesionados o destruidos, se encuentra el tejido óseo, por esta razón los trabajos de investigación sobre la reparación de defectos óseos comenzaron hace varios siglos; en sus inicios se emplearon materiales metálicos o yeso y evolucionó hasta la aplicación de xenoinjertos, aloinjertos y autoinjertos en las últimas décadas.^{15,16} En Odontología, los defectos óseos son afecciones que oscilan desde resecciones que miden milímetros hasta la resección completa de la mandíbula, y que son tratadas, por ejemplo, con hueso liofilizado, membranas o bien prótesis metálicas, que en la mayoría de los casos devuelven la función de manera limitada. En esta área el éxito de la ingeniería tisular ha rebasado por mucho las expectativas. En 2010 en el Hospital Infantil de Cincinnati, Taylor realizó la reconstrucción bilateral del arco cigomático de un paciente con síndrome de Treacher Collins a través de un andamio con células madre de tejido adiposo y factores de crecimiento. Las pruebas histológicas revelaron la formación de hueso laminar sano, tras el tratamiento no se presentaron complicaciones a 6 meses de seguimiento.¹⁷ El desarrollo de nuevos andamios con propiedades físicas, químicas y mecánicas debe seguirse explorando; actualmente, la combinación de colágeno, hidroxiapatita y VEGF o bien péptidos osteogénicos y células madre, es el biocomplejo idóneo (Figura 3).



Figura 3. Constructo tisular para regeneración ósea.

También se está explorando el uso de materiales provenientes de la naturaleza como la celulosa o nuevos híbridos poliméricos como el PLGA-caprolactona. Por otra parte, la nanotecnología es una disciplina que ofrece a la Ingeniería Tisular nuevas dimensiones de control molecular, guía de crecimiento celular, comunicación intercelular entre otros aspectos fundamentales para la osteogénesis.⁸ Los beneficios de estos avances terapéuticos, para la regeneración de defectos óseos en Odontología, que se convertirán pronto en un tratamiento asequible, brindarán ayuda a un gran número de pacientes.

Mucosa oral.

La mucosa es uno de los tejido más abundantes; la pérdida de la misma a causa de diversos procedimientos quirúrgicos, traumatismos u otras situaciones clínicas, supone un auténtico problema ante la necesidad de obtener una adecuada cobertura que repare el defecto originado de manera idónea, sin añadir morbilidad al acto terapéutico.¹⁸ Frente a esta necesidad las soluciones actuales implican, como en otros casos, la aplicación de injertos de diferentes orígenes, los cuales han presentado complicaciones como rechazo, morbilidad de las zonas donantes, mantenimiento de las características originales, presencia y crecimiento de estructuras anexas, diferentes grados de queratinización, funciones limitadas y antiestéticas. Estas implicaciones hacen imperativa la generación sustitutos biológicos, funcionales y anatómica y estéticamente similares a los de la zona receptora, a través de la combinación de células y andamios, y en este caso en particular la obtención de tejido es simple y la proliferación de las células de este tejido es rápida y altamente reproducible.^{18,19} Varios grupos de investigación reportan la formación de andamios tridimensionales de agarosa y fibrina en co-cultivo con fibroblastos y queratinocitos mediante la técnica aire-líquido; este biocomplejo al ser incubado in vitro presenta una organización histológica semejante al tejido nativo y al ser trasplantado, se integra eficazmente sustituyendo al tejido faltante reconstituyendo así el defecto con tejido funcional de espesor total, con la presencia incluso de vasos sanguíneos.²⁰ La creación de mucosa oral *in vitro* nace como la mejor alternativa para la solución de esta problemática, ya que resuelve el rechazo, la cantidad limitada de tejido y abre la posibilidad de usarla para exámenes toxicológicos.

Conclusiones

La Ingeniería Tisular en Odontología nos permitirá mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes a través de terapias regenerativas de vanguardia. Actualmente, estas terapias ya se están utilizando para el tratamiento de patologías en diversos órganos, pero en el sistema estomatognático su aplicación se encuentra en etapas iniciales. Por lo tanto, es preponderante que continúen las investigaciones en este campo, aplicadas a nuestra práctica clínica, con el fin de que este conocimiento pase de la mesa del laboratorio al paciente.

Referencias

1. Atala A. Engineering organs. *Curr Opin Biotech* 2009;20(5): 575-592.
2. Vacanti J. Tissue engineering and regenerative medicine: from first principles to state of the art. *J Pediatr Surg* 2010;45(2):291-294.
3. Atala A. Engineering tissues, organs and cells. *J Tissue Eng Regen Med* 2007;1(2):83-96.
4. Baino F, Vitale-Brovarone C. Three-dimensional glass-derived scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A* 2011;97(4):514-535.
5. Rezwan K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR. Biodegradable and bioactive porous polymethyl/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomat* 2006;27(18):3413-3431.
6. Singh M, Berkland C, Detamore MS. Strategies and applications for incorporating physical and chemical signal gradients in tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev* 2008;14(4):341-366.
7. Kretlow JD, Young S, Klouda L, Wong M, Mikos AG. Injectable biomaterials for regenerative complex craniofacial tissues. *Adv Mater* 2009;21(32-33):3368-3393.
8. Mikos AG, Herring SW, Ochareon P, Elisseef N, Lu HH, Kandel R, Schoen FJ, Toner M, Mooney D, Atala A, Van Dyke ME, Kaplan D, Vunjak-Novakovic G. *Tissue Eng* 2006;12(12):3307-3339.
9. Campos A. *Cuerpo, histología y medicina. De la descripción microscópica de la ingeniería tisular*. Ed. Instituto de España Real Academia Nacional de Medicina. 2004; pp. 41-99.
10. Trope M. Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis. *Dent Clin North Am* 2010;54(2):313-324.
11. Nakashima M, Reddi AH. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nat Biotechnol* 2003;21: 1025-1032.
12. Chandrabasa S, Murray PE, Namerow KN. Proliferation of mature ex vivo human dental pulp using tissue engineering scaffolds. *J Endod* 2011;37(9):1236-1239.
13. Yang KC, Wang CH, Chang HH, Chan WP, Chi CH, Kuo TF. Fibrin glue mixed with platelet-rich fibrin as a scaffold seeded with dental bud cells for tooth regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. doi: 10.1002
14. Demarco FF, Casagrande L, Zhang Z, Dong Z, Tarquinio SB, Zeitlin BD, Shi S, Smith AJ, Nör JE. Effects of morphogen and scaffold porogen on the differentiation of dental pulp stem cells. *J Endod* 2010;36(11):1805-1811.
15. May H. The regeneration of bone transplants. *Ann Surg* 1937; 106(3):441-453.
16. Johnson EO, Troupis T, Soucacos PN. Tissue-engineered vascularized bone grafts: basic science and clinical relevance to trauma and reconstructive microsurgery. *Microsurgery* 2011;31(3):176-182.
17. Taylor JA. Bilateral orbitozygomatic reconstruction with tissue-engineered bone. *J Craniofac Surg* 2010; 21(5):1612-1614.
18. Rouabha M, Allaire P. Gingival mucosa regeneration in athymic mice using *in vitro* engineered human oral mucosa. *Biomaterials* 2010;31(22):5798-5804.
19. Nevins ML. Tissue-engineered bilayered cell therapy for the treatment of oral mucosal defects: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010;30(1):31-39.
20. Golinski PA, Gröger S, Herrmann JM, Bernd A, Meyle J. Oral mucosa model based on a collagen-elastin matrix. *J Periodontal Res* 2011;46(6):704-711.

Correspondencia.

Dr. Raúl Rosales Ibáñez.

Grupo de Investigación en Ingeniería Tisular.
Facultad de Estomatología.
Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
Av. Dr. Manuel Nava #2
Zona Universitaria, C.P. 78290
San Luis Potosí, S.L.P. México.
E-Mail: raul.rosales@fest.uaslp.mx