

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Células madre en Estomatología

Stem cells in Stomatology

Rosany M. Denis Echezarreta¹

I Centro de Investigaciones Médica Quirúrgica. La Habana, Cuba.

RESUMEN

En nuestros días los procedimientos restaurativos en odontología presentan una gran demanda. La era moderna ofrece un enfoque novedoso, que permite la restauración de tejidos y estructuras perdidas mediante el uso de la ingeniería de los tejidos. Desde hace algunos años se trabaja en la regeneración de los tejidos bucales mediante la implantación de células madre. Una célula madre es aquella capaz de dividirse indefinidamente y diferenciarse a distintos tipos de células especializadas, no sólo morfológica sino también funcionalmente. Por sus características, las células madre tienen potencialidades para diversos usos en la práctica clínica, aprovechando su potencial de diferenciación, en la regeneración de tejidos destruidos o dañados, como terapia de reemplazo celular o medicina regenerativa. El objetivo de este trabajo es profundizar en el conocimiento del empleo de las células madre de tejidos bucales para poder conocer más a fondo sus beneficios y usos en el área odontológica.

Palabras clave: células madre, medicina regenerativa, odontología

ABSTRACT

In our days the restorative procedures in odontology present a great claim. In modern it offers a novel focussing that permits the restoration of tissues and construct lost by means of the use of the engineering of the tissues. For some

years it works in the regeneration of the buccal tissues by means of the implantation of stem cells. A stem cell is that capable of divide indefinitely and differentiate to different types of cells specialized, not only morphological but also functional. For your characteristics, the stem cells has potentialities for diverse in practice clinical uses, by making good use of your potential of differentiation, in the regeneration of tissues wasted or reprobates, as therapy of cellular replacement or medicates regenerative. The objective of this work is to go deep into in the knowledge of the employment of the stem cells of buccal tissues to know more thoroughly your benefits and uses in the odontologist area.

Key Words: stem cells, medicates regenerative, odontology

INTRODUCCIÓN

En la actualidad los procedimientos restaurativos en odontología presentan una gran demanda por parte de los pacientes. Estos procedimientos, que buscan restaurar estructuras perdidas por distintas causas, tienen diferentes enfoques y pueden ser realizados de muchas maneras. La era moderna ofrece un enfoque novedoso que permite la restauración de tejidos y estructuras perdidas mediante el uso de la ingeniería de tejidos. Este novedoso sistema permite, desde distintas áreas, como la terapia con células madre, la biología molecular y la biología celular, que los tejidos dañados o perdidos sean reparados o reemplazados usando tejidos naturales del mismo paciente, lo que representa numerosos beneficios.

Las investigaciones sobre células madre buscan fomentar el conocimiento acerca de cómo un organismo se desarrolla de una sola célula y cómo las células sanas reemplazan a las células afectadas en organismos adultos. Esta área prometedora de la ciencia, investiga la posibilidad de terapias basadas en células madre para tratar las enfermedades y reparar tejidos, esto es lo que se conoce como medicina regenerativa o reparador.¹

Desde el descubrimiento de las células madre, se han creado nuevos objetivos en la regeneración de tejidos enfocados al campo de la Odontología.

Las células madre (CM) han sido denominadas con diferentes términos entre los que se encuentran *stem cells*, células troncales, células precursoras, células progenitoras, entre otros, aunque parece ser el de CM el más universal.

Las células madre tienen la capacidad de dividirse indefinidamente y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas, no solo desde el punto de vista morfológico sino también de forma funcional. Los conocimientos que en este campo de la medicina se realizan, han elevado las expectativas de enfermos y profesionales de la salud que contribuyen a la curación de múltiples enfermedades.^{2,3}

Un extraordinario avance en los conocimientos relacionados con diferentes ramas biomédicas, como la biología celular, ha dado un notable impulso a la nueva rama de la medicina denominada medicina regenerativa, disciplina que se ha desarrollado de modo acelerado, debido principalmente a los nuevos conocimientos sobre la capacidad de las células madre de convertirse en células de diferentes tejidos. Este fenómeno ha abierto una nueva era en la llamada medicina regenerativa, al poder aprovechar los mecanismos de renovación celular para reparar los tejidos dañados.⁴

La estomatología ha comenzado una nueva era, en la cual los nuevos enfoques terapéuticos como la terapia génica, la ingeniería tisular y la medicina regenerativa ampliarán el arsenal de posibilidades para nuestros pacientes.^{5,6}

Las CM con sus características de autorenovación, proliferación y diferenciación han mostrado ser una importante alternativa para el tratamiento de alteraciones en los dientes y otras estructuras bucales; el objetivo de esta revisión es profundizar en el conocimiento acerca del uso de las células madre en el complejo orofacial.

DESARROLLO

Las células madre constituyen la unidad natural de generación durante la embriogénesis y regeneración en la vida adulta.⁷

Una célula madre (CM) o célula troncal es aquella capaz de dividirse indefinidamente y diferenciarse a distintos tipos de células especializadas, no sólo morfológica sino también funcionalmente. Las células madre pueden

clasificarse atendiendo a su origen en células madre adultas (CMA) y células madre embrionarias (CME).^{1,7,8,9}

Las células madre producidas a partir de la fecundación del óvulo son las que se obtienen de un embrión y su potencialidad de diferenciación esta determinada por el estadio del desarrollo en que se encuentren⁷, las células madre somáticas poseen capacidad multipotencial, se conocen hasta ahora alrededor de 20 tipos distintos de CM encargadas de regenerar tejidos lesionados.^{6,10}

En nuestros días se han obtenido importantes avances en el estudio y aplicación de las células madre adultas, ya que ellas muestran notables ventajas sobre las embrionarias. Por medio de células madre adultas (CMA), se han propuesto diferentes técnicas de Ingeniería de tejidos para obtener una completa, predecible y reproducible regeneración del periodonto.

Por sus características, las CM tienen potencialidades para diversos usos en la práctica clínica. La primera es como vehículo terapéutico de genes en el caso de enfermedades monogénicas o incluso como vehículo de terapias antitumorales o antiangiogénicas. La segunda y principal aplicación es, aprovechando su potencial de diferenciación, en la regeneración de tejidos destruidos o dañados, como terapia de reemplazo celular o medicina regenerativa. En esta área se están desarrollando trabajos de investigación donde se busca reemplazar células dañadas por otras que restituyan la función normal de los tejidos u órgano.²

Las CM se clasifican también según el potencial para formar células especializadas en totipotenciales, pluripotenciales y multipotenciales.

Las totipotentes son aquellas células que en las condiciones apropiadas son capaces de formar un individuo completo, pues pueden producir tejido embrionario y extraembrionario.

Las pluripotentes tienen la habilidad de diferenciarse en tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias. Las células pluripotenciales que se encuentran en la médula ósea, son las más comúnmente utilizadas, ya que tienen muy buena supervivencia tras ser implantadas en otros tejidos

Las multipotentes pueden diferenciarse en distintos tipos celulares procedentes de la misma capa embrionaria, lo que las capacitaría para la formación de tipos celulares diferentes.^{11,12,13,14}

Las células madre hematopoyéticas (CMH) de la médula ósea son las más conocidas y empleadas en la clínica en estos momentos, al presentar la capacidad de diferenciarse a células maduras de la línea hematopoyética y a tejidos no hematopoyéticos como músculo, hígado, vasos, tejido nervioso y piel.¹⁵

Existen muchas investigaciones enfocadas a descubrir células progenitoras que sirvan como banco de células para usos terapéuticos. Se reporta el empleo de varias estrategias, las que incluyen: terapias celulares derivadas de células autólogas; terapias celulares derivadas de líneas celulares establecidas desde una variedad de CM que incluyen médula ósea (MO), cordón umbilical, CME, así como células de tejidos y órganos de animales genéticamente modificados. Las principales aplicaciones se realizan con CM de la médula ósea, ya que esta es un recurso celular propio, accesible y abundante para la terapia celular.¹⁵

En la actualidad se ha empezado a investigar con células madre provenientes de tejidos dentarios, tales como la pulpa, folículo dental, dientes deciduos, papila apical de dientes inmaduros y ligamento periodontal, por la capacidad regenerativa de estas células a nivel oral.^{15,16} Incluso, existen autores que declaran que las células madre provenientes de la región orofacial tienen una mayor capacidad de proliferación que aquellas que provienen de la médula ósea.¹⁶

Las células madre de la cavidad bucal son células que poseen un potencial de multidiferenciación y por tanto pertenecen al grupo de células madre adultas, con la capacidad para formar células con carácter osteodontogénico, adipogénico y neurogénico.¹⁷

Varios autores, entre los que se encuentra González Horta et al,¹² han dedicado especial atención al estudio de los principales grupos de células madre de la cavidad bucal, identificando cuatro grupos:

- Células madre en pulpa de dientes temporales (SHED Cells). Estas células madre manipuladas enzimáticamente y sometidas a factores tisulares de crecimiento son capaces de diferenciarse en células nerviosas, adipositas y odontogénicas.^{16,17}
- Células madre en pulpa de dientes permanentes (DPSC s). 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. La principal fuente de células madre adultas de dientes permanentes son los terceros molares.¹⁸
- Células madre presentes en espacios periodontales (PDLSCs). Estas células se caracterizan por presentarse en la vecindad de los vasos sanguíneos. Varios estudios afirman que el ligamento periodontal tiene poblaciones de células que pueden diferenciarse tanto hacia cementoblastos como hacia osteoblastos. Los análisis *in vivo* con PDLSC realizados en ratones inmunocomprometidos, sugirieron la participación de estas células en la regeneración del hueso alveolar al propiciar la formación de una fina capa de tejido muy similar al cemento que, además de contar entre sus componentes con fibras colágenas, se asociaron íntimamente al hueso alveolar próximo al periodonto regenerado.^{17,18.}
- Células madre de la mucosa bucal. Los queratocitos CM de la mucosa bucal también han sido aislados y cultivados, expresan totipotencialidad y son capaces de reparar defectos de lesiones cutáneas de baja inmunogenicidad.¹⁸

Por su parte Huang et al¹⁹ y Liu et al,²⁰ coinciden con lo planteado por González Horta, et al,¹⁶ quienes llegan a la conclusión en sus investigaciones de la existencia de dos nuevos grupos de células madre en la cavidad bucal.

- Células madre de la papila apical (SCAP).La papila apical hace referencia al tejido blando situado en los ápices de los dientes permanentes; las SCAP son las precursoras de los odontoblastos primarios, responsables de la formación de la dentina radicular, mientras que las células madre de la pulpa son probablemente las precursoras de los odontoblastos encargados de formar dentina reparativa.^{19,20}

- Células madre del folículo dental (DFPCs). El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea al órgano del esmalte y la papila dental del germen del diente permanente en formación. Las DFPCs han sido aisladas de folículos dentales de terceros molares que muestran una morfología típica de fibroblasto; *in vitro*, se demostró que después de la inducción su diferenciación es osteogénica.^{19,20}

Aplicación clínica de las células madre en Odontología

- Regeneración de tejido óseo: Diversas investigaciones han mostrado la efectividad de las CM en la reparación ósea en modelos animales; en un futuro las CM, serán capaces de reproducir el tejido óseo del complejo craneofacial para reparar defectos producidos por enfermedades degenerativas, que pueden ser una alternativa para tratar las deficiencias mandibulares, trastornos de la articulación temporomandibular (ATM) y la fisura del paladar y labio leporino.^{20,21,22}
- Regeneración de dentina: La dentina es un tejido mineralizado que tiene gran similitud con el hueso, aunque no se recambia a lo largo de la vida como este, la misma posee un limitado potencial de reparación postnatal. En investigaciones realizadas se comprobó la capacidad de las células madre de la pulpa (SCP) para autorenovarse 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 similar a la dentina.²³

Wang, et al 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.²⁴

En relación con el campo de la endodoncia, Camejo menciona dos estrategias para la regeneración de dentina, estas son:²⁵ terapia *in vivo*, donde proteínas óseas morfogenéticas (BMP) son directamente aplicadas en la exposición pulpar y terapia *ex vivo* que consiste en el aislamiento de células madre desde el tejido pulpar, su diferenciación en odontoblastos y finalmente trasplantado tautológicamente.

- Regeneración del ligamento periodontal. Se han realizado estudios experimentales donde se han aislado células madre del ligamento periodontal (PDLSC) de dientes humanos; se observó en las mismas una diferenciación en células como adipositos, cementoblastos y células formadoras de colágeno.²⁶

La ciencia cubana despunta entre las primeras por países en el empleo de células madre en el tratamiento de los defectos óseos periodontales, se encuentran en desarrollo proyectos de investigación del uso de células madre en la cirugía maxilofacial.²⁷

En estas investigaciones han logrado neoformación ósea en las zonas afectadas por la enfermedad a través de la implantación de CM abriendo nuevas expectativas para la curación de la periodontitis, enfermedad de difícil manejo.

- Regeneración de dientes. En estudios realizados a nivel experimental se ha podido observar que las células madre adultas adecuadamente estimuladas podían dar origen a un diente con su tejido óseo circundante, esta inducción se realizó mediante estímulos de genes como MSX y PAX-9, sumado a factores de crecimiento; del mismo modo quedó demostrado que los tejidos presentes en el diente en estadio de brote, pueden ser usados en la bioingeniería para crear la totalidad de la corona dental.^{28,29}

Los avances recientes en la identificación y caracterización de células madre dentales y las estrategias de la ingeniería tisular dentaria, sugieren que en la próxima década la bioingeniería se acercará a la creación de tejidos dentales, y se demostrará que puede proveer un tratamiento seguro y que justifique el costo-beneficio.

CONCLUSIONES

Las células madre juegan un importante papel en la regeneración de diferentes estructuras del complejo bucofacial, y tienen su mecanismo de acción en la diferenciación de las células del complejo pulpodentinal, el ligamento periodontal, y en la regeneración de deficiencias del esqueletos craneofaciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Stem cells: Scientific progress and Future Research Directions. Chapter 3. The human embryonic stem cell and the human embryonic germ cell. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services 2001 June, 11 - 21.

2-. Mata-Miranda M, Vázquez-Zapién G, Sánchez-Monroy V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. Perinatología y Reproducción Humana [revista en internet] 2013 Jul [citado 27 de febrero 2015]; 27(3): 194-199. Disponible en: MedicLatina.

3. Arreas C, Porras O, León Brati MP. Las células madres y su uso en seres humanos. Acta méd. costarric [Internet]. 2010 Dic [citado 22 Mar 2011]; 52(4):[aprox. 2 p.]. Disponible en:http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?scrip=sci_aettext&pid=S000160022010000400002&lng=es

4. Madriz HP. Células madres: Fuentes embrionarias no accesibles. Med leg Costa Rica [Internet]. 2010 Sep [citado 22 Mar 2011];27(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en:http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?scrip=sci_aettext&pid=S140900152010000200005&lng=es

5. Lavaut Sánchez K, Hernández Ramírez P. Contribución de la genética moderna al desarrollo de la reprogramación celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2010 [citado 1 Abr 2011];26(4):[aprox. 7 p] Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08642892010000400005&lng=es

6. Hernández Ramírez P. Células Madres en Cuba. Medicina Regenerativa[Internet]. La Habana: INFOMED; 2010 [citado 2 mar 2011]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa/buscar.php?id=30206&iduser=4&idtopic=17>

7- Stem cells: Scientific progress and Future Research Directions. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services Appendix (f) Glossary and Terms. 2001 June, F1-F11.

8- Ma PX. Tissue engineering. Scaffolds for tissue fabrication. Materials today 2004 Mayo (5); 7:30-40.

9- Forbes SJ, Pamela VIG, Poulson R, Wright N, Alison M. Review Adult stem cell plasticity: new pathways of tissue regeneration become visible. Clinical Science 2002; 103(4): 355 – 369. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/cs1030355>

10- Becerra Ratía J. Aplicación clínica de las células madres: un largo camino con problemas por resolver [Internet]. España: UMA; 2009 [citado 2011 Marzo 7]. Disponible en: <http://www.encuentros.uma.es/encuentros91/madre.htm>

11-Batouli S, Miura M, Brahim J, Tsutsui TW, Fisher LW, Gronthos S, Gheron Robey P, Shi S. Comparison of Stem-cell-mediated Osteogenesis and Dentinogenesis. J Dent Res 2003 (12); 82: 976-981.

12 - Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative Endodontics: A review of current status and a call for action. JOE 2007 April (4);33: 377-390.

13-Stem cells: Scientific progress and Future Reserch Directions. Chapter 2 The embrionycstem cells. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services 2001 June: 5-10.

14- George T, Huang J. A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration. Journal of dentistry 2008; 36: 379 – 386

15-. MacíasAbrahamC, O del VallePérezL, HernándezRamírez P, BallesterSantoveniaJM. Características fenotípicas y funcionales de las células madre mesenquimales y endoteliales. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter[Internet]. 2010 OctDic [citado 1 Abr 2011];26(4):[aprox. 6 p].

Disponible

en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08640289201000040002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

16- González Orta LJ, Font Rytzner A, De Nova García MJ. Investigación con células madres de origen dentario. Actualización. Gaceta Dental Digital [Internet]. 2011 [citado 19 Abr 2011]; (223) :[aprox. 10 p.]. Disponible en:<http://www.gacetadental.com/noticia/8337/>

17- Sánchez Garcés MA, Vilchez Pérez MA, Cortell Ballester I, Núñez Urrutia S, Sala Pérez S, Gay Escoda C. Revisión bibliográfica de Implantología Bucofacial:Primera parte. Avances en Periodoncia [Internet]. 2010 Ago [citado 14 Abr 2011];22(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S16996585201000020005&lng=es. doi: 10.4321/S16996585201000020005

18- Jinhua Yu, huxia HC, Chunbo Tang, Yuanfei Li. Differentiation potential of STRO1+ dental pulp stem cells changes during cell passaging. BCM cell Biology [Internet]. 2010 Mar [citado 22 Mar 2011];11:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/14712121/11/32/>

19. Huang J, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal Stem cells derived from dental tissues vs those from other sources: Their Biology and regenerative medicine. Journal of Dental Research [Internet]. 2009 [citado 22 Mar 2011];88(9):[aprox. 14 p.]. Disponible en:<http://jdr.sagepub.com/content/88/9/792.full>

20-. Lui H, Cas T. Dental application potential of mesenchymal stromal cells and embryonic stem cells. J Den Res [Internet]. 2010 [citado 22 Mar 2011];13(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264358>

21. Otero ML. Terapia con células madres en odontología [Internet]. La Habana:INFOMED; 2008 [citado 19 Feb 2011]. Disponible en:http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa/buscar.php?id=14778&iduser=4&id_topic=17

22. Rendón J, Jiménez LP, Urrego PA. Células madre en odontología. CES en Odontología [Internet]. 2011 [citado 15 Oct 2011];24(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:<http://bdigital.ces.edu.co/ojs/index.php/odontologia/article/view/1475/970>
23. Magallanes Fabián M, Carmona Rodríguez B. Aislamiento y caracterización parcial de células madres de pulpa dental. Rev Odontol Mexicana [Internet]. 2010 [citado 22 Mar 2011];14(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:<http://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo2010/uo101c.pdf>
- 24- . Wang YX, Ma ZF, Huo N, Tang L, Han C, Duan YZ, et al. Porcine tooth germ cell conditioned medium can induce odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. J Tissue Eng Regen Med [Internet]. 2010 [citado 22 Mar 2011]; 48(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20799278>
- 25- Camejo Suárez M. Ingeniería de tejido en la regeneración de dentina y la pulpa. Acta Odontol. Venezolana [Internet]. 2010 [citado 22 Mar 2011];48(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/1/pdf/art18.pdf>
26. Munevar Niño J, Becerra A. Aspectos celulares y moleculares de las células madres involucradas en la regeneración de tejidos con aplicaciones en la práctica clínica odontológica. Acta Odontol. Venezolana [Internet]. 2008 [citado 22 Mar 2011];46(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en:http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/3/pdf/aspectos_celulares_moleculares_celulas_madres.pdf<http://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/1/pdf/art18.pdf>
- 27-. Nieto Aguilar R. Ingeniería de tejidos orofaciales elaborado por transdiferenciación de células troncales mesenquimales humanas [Internet]. España: Universidad de Granada; 2010 [citado 15 Oct 2011]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/4933>
28. López Pino M. Células Madres en Cuba. Revista Ahora [Internet]. 2009 [citado 19 Feb 2011]; Año XI:[aprox. 2 p.]. Disponible en: http://old.cubahora.cu/index.php?tpl=principal/vernoticias/vernot_ptda.tpl.html&newsid_obj_id=1037979

Recibido: 18 de junio de 2019
2019

Aceptado: 15 de agosto de

Rosany M Denis Echezarreta. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.
Calle 216 y 11B. Siboney, Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: rmdcheinfomed.sld.cu