

USO TERAPEUTICO DE CÉLULAS MADRE EN LA REGENERACIÓN OSEA 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. **MÉTODOS:** 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. **RESULTADOS:** En total se analizaron 48 artículos. Los artículos se analizaron y distribuyeron según las unidades de análisis, así: **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 y la solución de problemáticas de interés en odontología, considerándose el uso de las células madre como una prometedora terapia celular en medicina regenerativa.

PALABRAS CLAVE: Células madre, diferenciación celular, tejidos dentales

ABSTRACT

Aim: To construct an updated literature review related to the progress achieved in using stem cells as a means to induce bone regeneration and of dental weaves. **METHOD:** Was a literature review, whose object of study was the use of stem cells in mandibular bone reconstructions were analyzed 48 scientific articles, taking into account the following units of analysis: 1- Origin and definition of types of stem cells, cells from the oral cavity, 2- bone regeneration, and 3- Treatments (maxillofacial) from stem cells: Mandibular body reconstruction with bone cells - condylar reconstruction, and tooth root and periodontal regeneration. **RESULT:** In total 48 articles were analyzed. The articles were analyzed and distributed according to the units of analysis, as in: Analysis Unit 1: total articles: 9 (19%), within which was found 3 articles concerning the definition of stem cells (33.3%), 2 articles about stem cell origin (22.2%) and 4 items concerning the classification (44.5%). Analysis Unit 2: We analyzed a total of 7 (14.6%) and Articles: Regeneration (n = 5) 71.4%, bone cell differentiation and bone matrix (n = 2) 28.6%. Analysis Unit 3: We analyzed a total of 32 articles (66.4%), comprising: regeneration of bone and tissue of the oral cavity in dentistry (n = 14) 28% viability (n = 8) 16% and considerations ethical (n = 1) 2%. **CONCLUSIONS:** Through the use of stem cells could be talking about a promising cell therapy in regenerative medicine.

KEYWORDS: stem cells, embryonic stem cells, adult stem cells, mesenchymal cells, adipose tissue, mononuclear cells

*Alumnas VIII semestre Odontología.

** Ms. Genética

*** Ms. Biología

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 madres también se han clasificado, según su potencialidad celular, en: totipotentes, pluripotentes y multipotentes¹.

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.¹

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

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.²

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.²

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica cuyo objeto de estudio fue 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 encuentran: células madre, regeneración tisular, células madre en odontología, fuentes de células madre en la cavidad oral.

Cumplieron los criterios de inclusión, 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 definidas para el presente estudio, fueron:

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

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. (Figura 1)

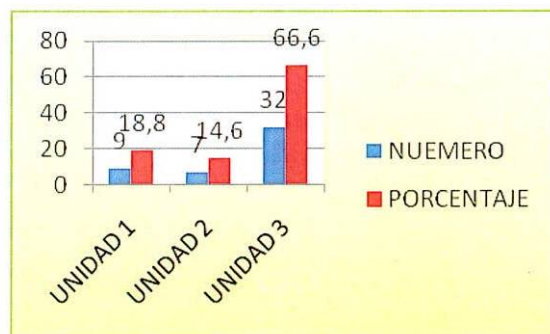


Figura 1. Distribución de artículos por unidad de análisis

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%). (Figura 2)

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%. (Figura 3)

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=14) 28%, viabilidad (n=8) 16% y consideraciones éticas: (n=1) 2%. (Figura 4)

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

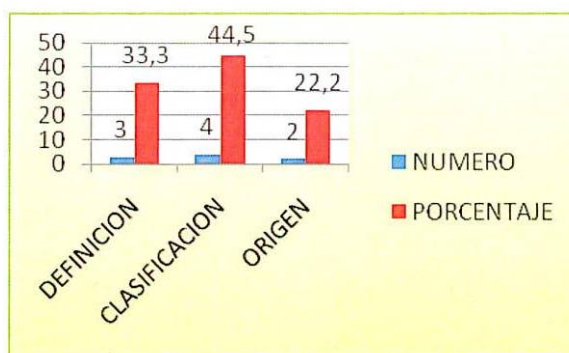


Figura 2. Distribución de artículos analizados

La eficiencia de la bioingeniería se basa en la existencia de células madre, una matriz extracelular y factores de crecimiento.³

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 de las células madre en general, su clasificación y sus orígenes en la cavidad oral, se han reportado como fuente de células madre en la cavidad oral la pulpa dental, en los espacios periodontales y en 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.⁴

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).⁵

UNIDAD DE ANÁLISIS 2: REGENERACIÓN DE TEJIDO ÓSEO

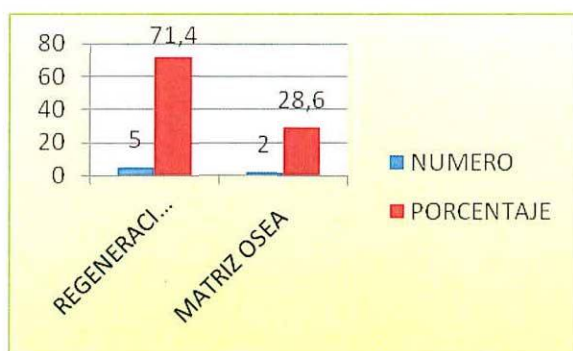


Figura 3. Distribución de artículos analizados

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.⁶

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.⁶

En la regeneración de tejidos dentales la terapia celular es prometedora y en la regeneración de dentina mediante las células madre y la identificación de los 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.⁷

La literatura científica reporta la neoformación 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.⁸

Como aporte a lo anterior, Masako⁹, reporto que el cultivo de células madre fue capaz de inducir la formación del hueso y generación de dentina en el ratón y Gronthos, *et al*,¹¹

reporto que las células provenientes de la médula ósea tienen la capacidad para formar el complejo dentina - pulpa.

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.¹¹

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: REGENERACIÓN DE TEJIDOS DENTALES

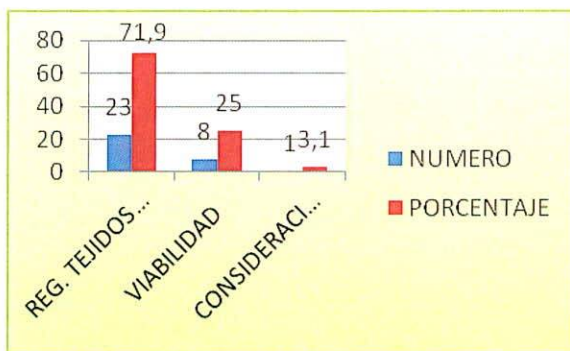


Figura 4. Distribucion de articulos analizados.

Por su parte Lui, *et al*¹² 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.¹³

Shi,⁸ por su parte reporta la neoformación 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,¹⁴ a pesar del envejecimiento natural, es posible obtener células madre de individuos adultos, dado que en la pulpa dentaria se encuentra un stock importante de células madre susceptibles de ser utilizadas en tratamientos de regeneración.

Con relacion 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.¹⁵

Según lo reportado por Yu,¹⁶ 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,¹⁰ se puede concluir que las condiciones de laboratorio y en 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,¹⁷ 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.
- El uso de células madre en el tratamiento de reconstrucciones óseas mandibulares es un concepto muy reciente para la ciencia, por tanto, es importante avanzar en la investigación en este campo, en la búsqueda de solucionar patologías deformantes e incapacitantes de alta morbilidad, como son las mal-oclusiones, pérdida de soporte óseo dental, síndromes de arco branquial, etc.
- Es importante tener presente, que la viabilidad reportada de este tipo de tratamientos en condiciones in vitro y en modelos animales, no necesariamente se transfiere a las condiciones humanas, en las cuales a diferencia de los anteriores, no es posible controlar muchas de las variables que afectan la diferenciación y proliferación celular.

- Llama la atención que en la revisión realizada, el porcentaje de artículos que tuvieron como núcleo de discusión las implicaciones éticas de este tipo de terapéuticas, fue de apenas el 2%, temática que debería ser considerada sistemáticamente como parte de los criterios para informar a la comunidad científica.

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 • VOL. 9 • NO. 100 2 • 2003. Pg. 92 -100.
5. Motivar, J.C., Acosta L., Galindo, L.D., Mondol. (2003). El interés de las células Stem y sus aplicaciones en odontología. Instituto U.I.B.O Universidad El Bosque. REVISTA CIENTÍFICA • 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. (2005). La eficacia de Células mesenquimatosas de tallo para regenerarse y reparar la estructura dental. odontol craneofacial. 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., M. Mankani, J. Brahim, P. Gehron Robey, and S. Shi.. Células madre de la Pulpa dental humana in vitro e in vivo. 2007
11. Tummers, M. (2007). A la raíz del problema de las células madre: La importancia de la evolución de células madre del germen dental durante el desarrollo de dientes
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>.
13. AGNIESZKA y cols. (2006). Interacción Epinefrina -células madre adultas y adhesión, diferenciación y migración celular: Implicaciones para la reparación de los tejidos dentales.
14. Laino G, y colaboradores, (2004). Una nueva población de células madre en pulpa dentaria de adultos: Una útil fuente de tejido fibroso y óseo autólogo (LAB).
15. Velilla López, M, et al. (2006). Células Madre Adultas (Mesenquimales Y Nucleadas). Aplicación Al Campo De La Regeneración Ósea Maxilar En Implantología. N° 173 - Septiembre 20- Artículo 1 de 6.
16. Yu, J. y otros, 2007. Biología de la célula. En prensa.
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.