

**USO TERAPÉUTICO DE CÉLULAS MADRE EN LA REGENERACIÓN ÓSEA Y
DE TEJIDOS DENTALES
(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)**

Investigadoras

**MARCELA DUARTE GARCÍA
NEYER GONZÁLEZ PÁEZ
GIOVANNA MATEUS
LEYDY SARMIENTO SARMIENTO**

**Trabajo de Grado para optar el título de
Odontóloga**

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA
PREGRADO
BOGOTÁ D.C,
I - 2009**

**USO TERAPÉUTICO DE CÉLULAS MADRE EN LA REGENERACIÓN ÓSEA Y
DE TEJIDOS DENTALES
(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)**

Investigadoras

**MARCELA DUARTE GARCÍA
NEYER GONZÁLEZ PÁEZ
GIOVANNA MATEUS
LEYDY SARMIENTO SARMIENTO**

**Asesor Científico
Dr. JORGE PINZÓN
Médico Cirujano General
Magister Científico en Genética Humana
Especialista en Pedagogía
Magister en Educación
Coordinador Ciencias Básicas y Biomédicas**

**Asesor Metodológico
Dr. PIEDAD MALAVER
Odontóloga General
Magister Biología Énfasis Genética Humana**

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA
PREGRADO
BOGOTÁ D.C,
I - 2009.**

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a nuestras familias, quienes nos han apoyado incondicionalmente para lograr cumplir con nuestras metas y propósitos, logrando así culminar otra etapa de nuestra vida, para dar comienzo a nuestra vida profesional.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Doctor. JORGE PINZÓN y la doctora PIEDAD MALAVER, quienes nos brindaron su asesoría Científica y Metodológica para lograr un trabajo de excelente calidad. Gracias

CONTENIDO

	Página
1 ASPECTO TEÓRICO CIENTÍFICO	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	10
1.3 IMPACTO	12
1.4 MARCO TEÓRICO	13
1.4.1 CLASES DE CÉLULAS MADRE:.....	15
1.4.2 CÉLULAS MADRE EN LA CAVIDAD ORAL.....	20
1.4.3 TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS:.....	28
1.5 OBJETIVOS	31
1.5.1 OBJETIVO GENERAL	31
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
2 ASPECTOS METODOLÓGICOS	33
2.1 TIPO DE ESTUDIO	33

2.2	OBJETO DE ESTUDIO	33
2.3	MATERIAL OBJETO DE ESTUDIO.....	33
2.4	MUESTRA.....	33
2.5	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	34
2.5.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	34
2.5.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	34
2.6	UNIDADES DE ANÁLISIS	34
2.7	PROCEDIMIENTO	35
3	RESULTADOS	37
4	CONCLUSIONES.....	45
5	RECOMENDACIONES.....	46
6	BIBLIOGRAFÍA.....	48

1 ASPECTO TEÓRICO CIENTÍFICO

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según Ketut Suardita, 2006 La inhabilidad de la mayoría de los tejidos finos (incluido el óseo) y de los órganos a la reparación y el regenerado después que han sido dañados es un problema médico y odontológico que debe ser solucionando. Para reparar o para regenerar (Regeneración es la sustitución de las células dañadas por nuevas células estructural y funcionalmente idénticas a la Originales¹). Tejidos finos y órganos de diferentes daños, existen muchos materiales y procedimientos utilizados, pero los resultados no son buenos generando muchas complicaciones incluyendo la infección, inflamación y deterioro de la función de los tejidos².

En el presente existen algunos tratamientos convencionales como el uso de la pulpa directa con el hidróxido de calcio para reparar el daño de la pulpa del diente, el injerto desmineralizado del hueso es utilizado para reparar el hueso fracturado,

¹ Universidad Cardenal Herrera, *Anatomía Patológica General 3º. Curso 2003-04*

² Ketut Suardita, el potencial de aplicación de células madre en odontología. *Dent. J. (Maj. Ked. Gigi)*, Vol. 39. No. 4 October – December 2006: 177–180

y actualmente algunos científicos han utilizado células madres multipotenciales para la restauración de tejido periodontal y tejidos óseos maxilares deteriorados.³

Sin embargo, a pesar de los múltiples adelantos científicos y de los diferentes estudios realizados alrededor del mundo, no se ha logrado unificar un concepto de la viabilidad de los procesos terapéuticos de los tejidos orales a partir de células madre, sus alcances, la aplicabilidad en la clínica odontológica convencional, sus contraindicaciones y beneficios, su implicación ética, posturas controversiales (efecto morfogénico del tratamiento, origen de la células madre, estado actual de las investigaciones, entre otras), en general el estado del arte del uso de células madre en tratamientos odontológicos.

Por tanto cabe preguntarse ¿Cuáles son los avances alcanzados a la fecha, respecto a la utilización de células madre en la regeneración ósea y de tejidos dentales?

1.2 JUSTIFICACIÓN

El hombre en su búsqueda infatigable por entender su entorno y solucionar las problemáticas que le aquejan, ha avanzado enormemente en todos los campos de la ciencia y la investigación, incluida la estomatología. Actualmente el avance de la

³ HIDETOSHI YAMAZAKI. Potencial de Células Mesenchymal Dentales en el desarrollo de Dientes. Biotecaweb. 2004.

ciencia y la tecnología ha proporcionado la posibilidad de manipular las llamadas células madre. 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).⁴ La terapia de la célula de vástago o célula madre se ha utilizado para tratar enfermedades incluyendo las enfermedades de Parkinson y del síndrome de Alzheimer, lesión de la médula espinal, movimiento, las quemaduras, las enfermedades cardíacas, diabetes, osteoartritis, y artritis reumatoide. En odontología la regeneración del tejido fino periodontal, el hueso, la pulpa, y el esmalte dental son los problemas que el odontólogo debe solucionar.

Las enfermedades periodontales que conducen a la destrucción del tejido periodontal incluyendo el ligamento periodontal (LP), cemento, la gingiva y el del hueso alveolar son una causa importante de la pérdida del diente en adultos y son una carga substancial de la salud pública por todo el mundo.⁵ El LP es un tejido fino conectivo especializado que conecta el cemento y el hueso alveolar para mantener los dientes in situ y para preservar el equilibrio del tejido fino⁶.

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 Fersamani. Nuevos avances con células madre adultas: científicos británicos consiguen reproducir dientes. Bioética en la Red

⁶ B.-M. Seo, M. Miura, W. Sonoyama, C. Coppe, R. Stanyon, and S. Shi. recuperación de células madre para la criopreservación del ligamento periodontal. J Dent Res 84(10):907-912, 2005.

Por lo anterior es importante establecer cual es el estado actual de las investigaciones científicas relacionadas con las células madres y su utilización en tratamientos odontológicos, así como , describir los procesos de los tratamientos odontológicos, tipos de estudio (experimental, de casos y controles, ensayo clínico, entre otras), el origen de las células madres, tratamientos, viabilidad de los tratamientos, el impacto científico para la odontología contemporánea, las perspectivas de aplicación de ésta nueva alternativa en la clínica odontológica actual y explicitar lo relacionado con los factores asociados a la diferenciación celular a partir de células Madre. Para ello, se recurrirá a una revisión bibliográfica, recopilando información científica certificada, que permita a los profesionales de la salud oral conocer la utilización de células madre como un procedimiento terapéutico viable y accesible en los tratamientos de enfermedades odontológicas.

1.3 IMPACTO

Esta revisión bibliográfica actualizada, suficiente y rigurosa, pretende configurarse en una herramienta de revisión para el profesional de la odontología y ciencias afines, interesado en conocer los avances alcanzados por los diferentes investigadores en el tema, respecto a la utilización de células madre en la regeneración ósea y de tejidos dentales, así como respecto a las potencialidades de aplicación que éste conocimiento tiene en su práctica clínica.

1.4 MARCO TEÓRICO

Todos los organismos vivos están compuestos por unidades biológicas, llamadas células, que a su vez constituyen los órganos los cuales en conjunto conforman los sistemas para constituir finalmente el cuerpo de un ser vivo.

La célula constituye un nivel biológico clave e insustituible para la vida, tanto para los seres vivos superiores como inferiores.

La membrana celular, engloba a un contenido líquido, el citoplasma. Flotando en este citoplasma se encuentran varias estructuras. Por un lado los orgánulos (mitocondrias, retículo endoplasmático, ribosomas...) que son los encargados de realizar gran parte de las funciones celulares –nutrición, obtención de energía-. Por otro lado, y también flotando en el citoplasma, se tiene al núcleo rodeado por su propia membrana nuclear. En el interior del núcleo se encuentran el ADN (ácido desoxirribonucleico). El ADN se organiza formando los cromosomas, que como se sabe contienen la información genética de la célula.⁷

Una célula madre es una célula que puede hacer copias exactas de sí misma indefinidamente. Además, una célula madre (embrionaria totipotencial), tiene la capacidad de producir líneas celulares especializadas para varios tejidos del

⁷ Cruañas, y colaboradores. Estomatología Regenerativa. De las células madres a la Ingeniería Tisular Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana Facultad de Estomatología
"Raúl González Sánchez". Departamento de Cirugía. Ciudad de la Habana, 2007

cuerpo, tales como: músculo cardíaco, tejido cerebral, tejido hepático, fibras periodontales y dentina, entre otras; asimismo se le han añadido dos propiedades funcionales, con la capacidad de implantación persistente, tanto en tejidos dañados como en sano.

Todas las células del organismo tienen, inicialmente, el mismo contenido genético (el mismo genoma, que es la totalidad de genes de un organismo), no obstante, lo que distingue las células de un órgano o tejido de las células de órgano o tejido no es, por tanto, la información genética de que disponen, sino la expresión diferencial de unos u otros genes (la expresión de los genes se traduce en la síntesis de proteínas); así, las células que expresan determinados genes, producen unas proteínas específicas. Lo que determina qué genes expresa una célula y qué genes no expresa, no es el contenido genético de la célula, sino factores externos al genoma, entre los que se hallan el microambiente en que vive la célula, que contiene gran cantidad y diversidad de señales que le indican y le ordenan cuál debe ser su patrón de comportamiento, forma y función. Estas señales se denominan globalmente factores epigenéticos (que pueden ser factores externos a la célula o bien factores intracelulares)⁸

⁸ Aznar, J., Alternativas a la utilización de células madre embrionarias con vista a la medicina regenerativa y reparadora, en: (2002-02-24) [http://www.bioeticaweb.com/Inicio de la vida/Aznar altertantiv cel mad.htm](http://www.bioeticaweb.com/Inicio_de_la_vida/Aznar_altertantiv_cel_mad.htm)

En el sentido más simple, un huevo fertilizado representa la célula de vástago o células madre fundamental porque es totipotencial y puede convertirse en un organismo completo. En el desarrollo temprano, el huevo fertilizado totipotencial experimenta varias divisiones de célula rápidas antes de que las células comiencen a especializarse (La célula hace un trabajo concreto, la célula desarrolla una forma característica y se producen cambios en el citoplasma de la célula. Estos cambios se relacionan con la diferente actividad de los distintos orgánulos. Por la etapa del blastocito del desarrollo, un compartimiento especializado llamado la masa interna de la célula comienza a tomar forma. Las células dentro de la masa interna de la célula se han llamado las células de vástago embrionarias (ECSs).⁹

1.4.1 CLASES DE CÉLULAS MADRE:

Desde hace algunos años se viene trabajando en la regeneración de tejidos mediante la implantación de células madre embrionarias. Durante la fase de mórula (Estado del desarrollo embrionario en los animales, que incluye la fase de 12 a 16 células. La mórula se produce por la hendidura embrionaria, la división celular rápida del cigoto virtualmente sin crecimiento. La mórula es una bola sólida que evoluciona hacia un balón hueco, la blástula. En el hombre este proceso de

⁹ Velilla López, M, ET AL. Células Madre Adultas (Mesenquimales Y Nucleadas). Aplicación Al Campo De La Regeneración Ósea Maxilar En Implantología. Nº 173 - Septiembre 2006 - Ciencia > Artículo 1 De 6

desarrollo del embrión, la mórula se produce a las 70 horas después de la fecundación del óvulo¹⁰), las células embrionarias son totipotenciales, esto es, cada una de ellas puede diferenciarse en todas las células del organismo y dar lugar a un ser completo. En el séptimo día, en la fase de blastocito, se forma una cavidad en la masa celular que da lugar a dos partes, el embrioblasto del que se diferenciarán las tres hojas embrionarias (que incluye la fase de 16 células, la fase de 32 células y la fase de 64 células) y el trofoblasto que dará lugar a la placenta. Estas células embrioblásticas son denominadas multipotenciales (capaces de diferenciarse a distintos tipos celulares procedentes de la misma capa embrionaria) y van a diferenciarse en las distintas líneas de células pluripotenciales (las células madre pluripotenciales tienen la habilidad de diferenciarse a tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias), que se multiplicarán a su vez en las estirpes celulares para las que están predeterminadas y que darán lugar a los distintos órganos en el embrión.¹¹

En la fase multipotencial, es en la que las células embrionarias son obtenidas para su utilización. Sin embargo la obtención e implantación de las células madre pluripotencial presenta una serie de problemas morales, éticos e inmunológicos que dificultan su incorporación a la clínica. Algunas células pluripotenciales

¹⁰ European Society for Human Reproduction and Embryology. Desarrollo de células madre a partir de un embrión humano en estadio de 4 células: esta novedad mundial puede reducir las preocupaciones éticas. 9-Jul-2008

¹¹ Prates, A. Artículo: Células Madre En Odontología. Revista Odontológica De Ortodoncia Y Ortopedia Facial, Cielo. , Dental Press Editora Ltda., 2008. Pg 15- 21

permanecen en los distintos sistemas del adulto con la función de regeneración específica de la línea celular a que pertenecen.¹²

Según el estudio de Veililla y colaboradores en el 2006, trabajos de Verfaillie y Prosper han demostrado que es posible la obtención y la extensión de células madre adultas, mesenquimales de médula ósea, recientemente Zuk PA y cols., 2001, las obtienen del tejido adiposo. Parece ser que estas células adultas insertadas en un medio favorable, son capaces de sufrir un proceso denominado de transdiferenciación, por medio del cual son capaces de generar células de tejidos capas embrionarias diferentes a su origen, esto es, que vuelven a ser multipotenciales.¹³

Células madres embrionarias: Deriva del embrión de los mamíferos en su etapa de blastocitos, que se obtienen de fetos abortados Son útiles para propósitos médicos o para investigación, porque pueden producir células para casi todos los tejidos del cuerpo. Deriva del embrión de los mamíferos en su etapa de blastocitos. Después de la penetración del espermatozoide, el óvulo fecundado adquiere la condición de cigoto, en el que durante su recorrido por la trompa de Falopio, se van produciendo sucesivamente distintos períodos de división celular

¹² Aznar, J., Alternativas a la utilización de células madre embrionarias con vista a la medicina regenerativa y reparadora, en: (2002-02-24) [http://www.bioeticaweb.com/Inicio de la vida/Aznar altertantiv cel mad.htm](http://www.bioeticaweb.com/Inicio_de_la_vida/Aznar_altertantiv_cel_mad.htm)

¹³ Velilla, M y col. Células madre adultas (mesenquimales y nucleadas). Aplicación al campo de la regeneración ósea maxilar en Implantología. nº 173 - septiembre 2006 - Ciencia > Artículo 1 de 6

que incrementan rápidamente el número de sus células, las cuales reciben el nombre de blastómeros¹⁴.

Células madres adultas o somáticas: es una célula especializada dentro de la organización de las células de un tejido específico de un organismo ya formado, que está restringida en su capacidad de diferenciación y es capaz únicamente de generar células del tejido que representa, a las que debe recambiar de forma natural, aunque han mostrado en determinadas condiciones, capacidad para diferenciarse en células de diferentes linajes, así las células madres hematopoyéticas son capaces de diferenciarse en diversos tejidos, entre ellos: endotelio, músculo cardíaco, músculo estriado, hepatocitos, neuronas, piel e intestino. El término "célula madre adulta" puede confundir, porque tanto los niños como los adultos las tienen. Se ha señalado la existencia de células madres adultas en varios sitios del organismo, que incluyen: médula ósea, sangre periférica, sangre del cordón umbilical, cerebro, médula espinal, grasa, pulpa dentaria, vasos sanguíneos, músculo esquelético, piel, tejido conjuntivo, córnea, retina, hígado, conductos pancreáticos, folículo piloso, tejido gastrointestinal y pulmón.¹⁵

¹⁴ 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

¹⁵ 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

Totipotentes: son aquellas que en las condiciones apropiadas son capaces de formar un individuo completo, pues pueden producir tejido embrionario y extra-embrionario.

Pluripotentes: son las que tienen la habilidad de diferenciarse a tejidos procedentes de cualquiera de las 3 capas embrionarias, aunque estas células por sí solas no pueden producir un individuo, ya que necesitan el trofoblasto; sí originan todos los tipos de células y tejidos del organismo. En esta categoría estarían las células provenientes de la masa celular interna del blastocito.

Multipotentes: que pueden diferenciarse en distintos tipos celulares procedentes de la misma capa embrionaria, lo que las capacitaría para la formación de tipos celulares diferentes, pero no de todos.

Estas células embrioblásticas son denominadas multipotenciales y van a diferenciarse en las distintas líneas de células pluripotenciales, que se multiplicarán a su vez en las estirpes celulares para las que están predeterminadas y que darán lugar a los distintos órganos en el embrión. En la fase multipotencial, es en la que las células embrionarias son obtenidas para su utilización. Sin embargo la obtención e implantación de las células madre embrionarias presenta una serie de problemas morales, éticos e inmunológicos que dificultan su incorporación a la clínica. Algunas células pluripotenciales

permanecen en los distintos sistemas del adulto con la función de regeneración específica de la línea celular a que pertenecen.¹⁶

1.4.2 CÉLULAS MADRE EN LA CAVIDAD ORAL

Se han identificado 4 grupos principales de células madres en la cavidad bucal, de sus tejidos específicos. - Células Madres en pulpas de dientes temporales (SHED CELLS). - Células Madres en pulpas de dientes permanentes (DPSCs). - Células Madres presentes en espacios periodontales (LPSCs) - Células Madres de la Mucosa Bucal.¹⁷

Células madres en pulpas de dientes permanentes (DPSCs).

Las población de células madres adultas en pulpas dentales de dientes permanentes también resultan muy evidentes y estas se han denominado DPSCs. El rasgo más llamativo de estas células es su capacidad extrema de regenerar el complejo pulpa- dentina compuesto por una matriz mineralizada con túbulos lineales, con odontoblastos y tejido de contenido fibroso, rico en vasos sanguíneos, con semejante disposición al complejo dentina-pulpa adulto. Se ha encontrado también que las DPSCs son capaces, al igual que los osteoblastos, de expresar marcadores óseos, tales como: sialoproteínas óseas, fosfatasa alcalina,

¹⁶ Prates, A. Artículo: Células Madre En Odontología. Revista Odontológica De Ortodoncia Y Ortopedia Facial, Cielo. , *Dental Press Editora Ltda.*, 2008. Pg 15- 21

¹⁷ HIDETOSHI YAMAZAKI. Potencial de Células Mesenchymal Dentales en el desarrollo de Dientes. Biotecaweb. 2004

colágeno tipo I y osteocalcina. La diferenciación a esta línea ósea es regulada por la familia osteoreguladora de TGF β y las citoquinas. Así existe gran similitud entre la expresibilidad genética de las células madres de pulpas de dientes permanentes y las células madres de estroma medular, precursoras de los osteoblastos (BMSSCs).

La principal fuente de células madres adultas de dientes permanentes son los terceros molares, extraíbles entre los 19 y 29 años de edad por diferentes razones. Estas células madres tienen la ventaja de ser autógenas y de baja inmunogenicidad. Las DPSCs, incluso pueden experimentar adipogénesis, a pesar de que en la pulpa dental estos elementos tisulares no se presentan.¹⁸

Células Madre en dientes temporales

La pulpa de sus dientes de leche es una valiosa fuente de células madre que permanecen vivas hasta poco después de la caída del diente y son capaces de convertirse en células óseas y del sistema nervioso.¹⁹

Células Madres presentes en espacios periodontales (LPSCs)

La reparación del ligamento periodontal parece involucrar las células madres presentes en el mismo para la formación de fibroblastos, cementoblastos y

¹⁸ HIDETOSHI YAMAZAKI. Potencial de Células Mesenchymal Dentales en el desarrollo de Dientes. Biotecaweb. 2004

¹⁹ Wataru Sonoyama, y colaboradores, las células madre mesenquimatosas tiene la capacidad de regenerar la funcionalidad del diente. PLoS ONE. 2006; 1(1): e79

osteoblastos. Estas células aparecen en racimos en la vecindad de los vasos sanguíneos periodontales y presentan características semejantes a las células madres embrionarias.²⁰

Las células con morfología semejante a ligamento periodontal fueron diluidas y cultivadas en láminas de vidrio específicas, cultivadas por 24 horas y tratadas inmunohistoquímicamente. Además, debían tener plasticidad para formar líneas condrogénicas, osteogénicas, y adipogénicas, según el medio enriquecido que se iba a utilizar²¹.

Células Madres de la Mucosa Bucal. Los queratocitos bucales también han sido aislados y cultivados para expresar su totipotencialidad y fueron recopilados de la mucosa oral, cultivados en suero libre de cualquier producto de otra procedencia animal.

Dentro de las células especializadas se encuentran aquellas que conforman el tejido óseo, las cuales presentan características particulares que en el caso de la odontología tisular las convierten en susceptibles a ser tratadas con células madre.

²⁰ B.-M. Seo, et al. recuperación de células madre para la criopreservación del ligamento periodontal. 2005. J Dent Res 84(10):907-912

²¹ 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

Células de los huesos: Al considerar las células de los huesos es necesario diferenciar los elementos que pertenecen estrictamente al hueso de aquellos que pertenecen a la médula ósea. Aunque los progenitores de los osteoclastos son células hematopoyéticas también son consideradas como células óseas. Por consiguiente, se consideran como células óseas las células progenitoras, los osteoblastos, los osteocitos, las células tapizantes del hueso (denominadas por los anglosajones "bone lining cells" y los osteoclastos.²²

Células osteoprogenitoras . Son unas células no especializadas, derivadas del mesénquima que pueden y transformarse en osteoblastos. Estas células se encuentran en la parte interna del periostio, en el endostio y en los canales perforantes y de Havers. Ocasionalmente y bajo la influencia de factores de crecimiento como el FCT (factor de crecimiento transformante) algunas células hematopoyéticas de la médula ósea pueden diferenciarse a células osteoprogenitoras²³

Osteoblastos. Los osteoblastos son las células responsables de la formación y organización de la matriz extracelular del hueso y de su posterior mineralización.

²² Angélica María Cruañas Hernández , Elizabeth Martínez Castro, Carmen Lourdes Bermudo Cruz, Estomatología Regenerativa. De las células madres a la Ingeniería Tisular. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Estomatología, 2007.

²³ .J. Mao, W.V. Giannobile², J.A. Helms, S.J. Hollister, P.H. Krebsbach⁵, M.T. Longake³, and S. Shi⁶. ingeniería tisular Craneofacial por Células madre. J Dent Res 85(11):966-979, 2006

Además liberan algunos factores que son probablemente mediadores de la resorción ósea.

Son células cuboides que forman una capa en las superficies de los huesos en crecimiento, o como en el caso de la osificación intramembranosa, rodean áreas de osificación. Parte de su membrana se encuentra en contacto con el borde osteide, llamándose así el área donde está teniendo lugar la calcificación. Como otras células que fabrican activamente proteínas, los osteoblastos tienen abundante retículo endoplásmico rugoso y un área de Golgi muy desarrollada. Se reconocen fácilmente vesículas de pinocitosis cerca de la membrana responsables de la secreción del colágeno.

El principal producto de los osteoblastos maduros es el colágeno de tipo I que constituye el 90% de las proteínas del hueso. Pero, además, producen otras proteínas como la osteocalcina y las proteínas Gla matriciales, y glicoproteínas fosforiladas incluyendo las sialoproteínas I y II, la osteopontina y la osteonectina. Las principales proteínas con actividad enzimática producidas por los osteoblastos son la fosfatasa alcalina y la colagenasa.

Osteocitos. Un cierto número de osteoblastos quedan atrapados en las lagunas de la matriz, pasando a ser osteocitos. Los osteocitos están interconectados por un sistema de canaliculos aunque ya no excretan materiales de la matriz. Los osteocitos pasan por varias fases de maduración hasta que quedan completamente rodeados por la matriz y se mantienen en un estado de aparente

reposo. La fase formativa es la que tiene lugar cuando todavía mantienen una actividad osteoblástica quedando atrapados en un tejido parcialmente osteoide. La fase de resorción corresponde a un período de la vida del osteocito en la que es capaz de resorber la matriz ósea del borde de su laguna (fase osteolítica) y, finalmente, en la fase degenerativa caracterizada por picnosis y fragmentación del núcleo los osteocitos probablemente muere. Se desconocen las causas de la degeneración de los osteocitos.²⁴

Células tapizantes del hueso. Las superficies inactivas del hueso están cubiertas por una capa de células planas muy delgadas similares a las células endoteliales. Al parecer derivan de los osteoblastos (mantienen una actividad de fosfatasa alcalina) pero se desconoce cuáles son sus funciones. Se cree que su papel más importante es separar el fluido intersticial de los fluidos del hueso y contribuir a mantener las concentraciones de calcio²⁵

Osteoclastos. Las células responsables de resorción de la matriz ósea son los osteoclastos, células polinucleadas de gran tamaño que se localizan en las superficies óseas firmemente asociadas a la matriz ósea. Los osteoclastos se forman por la fusión de varias células mononucleares derivadas de una célula

²⁴ Paul H. Krebsbach, D.D.S., Ph.D.; Pamela Gehron Robey, Ph.D. Células madre Dentales y Esqueléticas: Potencial terapéutico Celular para la regeneración Craneofacial. *Journal of Dental Education* ■ Volume 66, No. 6

²⁵ Pamela Gehron Robey, PhD and Paolo Bianco, MD. uso de células madre en la reconstrucción del rostro humano.

madre sanguínea de la médula ósea mostrando muchas propiedades de los macrófagos.

Los osteoclastos se caracterizan por disponer de una porción de su membrana "arrugada" ,en forma de cepillo, rodeada de un citoplasma libre de orgánulos, llamada "zona clara" con la que se adhiere a la superficie del hueso mediante integrinas, unos receptores especializados del hueso. El proceso de resorción se inicia cuando el aparato de Golgi de la células excreta lisosomas con enzimas capaces de producir un microambiente ácido por debajo de la membrana arrugada como consecuencia del transporte de protones mediante la bomba de protones ATP-dependiente, el intercambio Na^+/H^+ y la anhidrasa carbónica. Las enzimas lisosomales de los osteoclastos implicadas en este proceso son cistein-proteasas como la catepsina y sobre todo, la fosfatasa ácida tartrato-resistente (esta última se utiliza como marcador del fenotipo osteoclástico). Las enzimas lisosomales solo son liberadas en la zona clara en las proximidades del borde arrugado produciéndose en este área las reacciones de degradación de la matriz que deben producirse antes de que le medio ácido disuelva las sales minerales del hueso.

La resorción osteoclástica depende de una serie de factores reguladores externos como la hormona paratiroidea, la 1,25-dihidroxitamina D3 y la calcitonina. Otros factores que afectan la funcionalidad de los osteoclastos son los glucocorticoides y las prostaglandinas.

Composición de la matriz ósea. El hueso es un tejido heterogéneo, altamente anisótropo de tal manera que la matriz intercelular muestra una estructura y propiedades diferentes en los diferentes tipos de hueso²⁶

Constituyentes orgánicos: El principal componente de la matriz ósea es el colágeno tipo I que supone entre el 90 y 95% de la matriz orgánica. Las fibrillas de colágeno son similares a las que se presentan en otros tejidos y están distribuidas aleatoriamente formando un entramado.

El siguiente producto en importancia es la osteonectina, una fosfoproteína que puede interactuar tanto con el colágeno como con las sales inorgánicas. Es una proteína altamente reactiva que se localiza preferentemente en las áreas de mayor grado de calcificación. La osteonectina (también llamada SPRC o BM-40 (Secreted Protein Cystein Rich) está codificada por el gen 5q31.3-q32. Su expresión descontrolada está asociada a diversos tipos de cáncer. La osteocalcina (también llamada Proteína Gla) se caracteriza por la presencia de tres residuos de ácido g-carboxiglutámico.²⁷

Otras proteínas no colagenosas son la osteopontina (también llamada sialoproteína I) que se une a la hidroxiapatita y es producida por los osteoblastos

²⁶ Ana Prates Soares; Luégia Amorim Henriques Knop; Alan Araújo de Jesus; Telma Martins de Araújo. células madre en odontología. revista odontológica de ortodoncia y ortopedia facial, scielo. 2008.

²⁷ PAOLO BIANCO. Bone Marrow Stromal Stem Cells: Nature, Biology, and Potential Applications. stem cell.2001. 149–55

estimulados por la 1- α -1,25-dihidroxitamina D, las proteínas óseas morfogénicas (BMPs) que juegan un papel similar al de los factores de crecimiento y los proteoglicanos ácidos que se encuentran en concentraciones mayores en el área osteide en comparación con la matriz calcificada

1.4.3 TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS:

Reconstrucciones óseas de cuerpos mandibulares con células madres

Los procedimientos reconstructivos de los huesos de la región facial para defectos postraumáticos, tumorales o congénitos, pueden requerir de tejidos sustitutivos, en ocasiones de grandes dimensiones, los que generan defectos en las estructuras donantes. Esta situación puede ser eliminada mediante el uso de la Ingeniería Tisular.²⁸

Novedosos diseños de piezas reconstructivas sembradas con células madres se han establecido, con diferentes modelos, según los defectos. Uno de los primeros modelos utilizados se ha denominado modelo minipig. Esta estructura conformada se colocó en un biorreactor y fue incubada por 10 días en suplementos y medios osteogénicos. Examinado previamente en animales, se crearon cuatro defectos de 2x2 cm en mandíbulas porcinas y se dispusieron en los defectos los tableros creados con sus contenidos celulares. Después de 6 semanas se evaluó el

²⁸ 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 • VOL. 9 • NO. 100 2 • 2003

proceso reparativo. Se apreció radiográficamente una zona de radiolucidez con focos de radiopacidad. Histológicamente se determinaron osteoblastos y osteocitos maduros con una red fibrilar colágena densa y focos de endotelio vascular. En otros defectos en los que solo se colocó el tablero poliglicólico solamente se apreció el crecimiento del puente óseo, con un área central poliglicólica. En estudios continuados se han sometido los tableros celulares después de 4 semanas a distracción osteogénica, lográndose por la plasticidad celular, remodelado óseo.²⁹

Reconstrucciones condilares. La articulación témporo-mandibular resulta muy susceptible de afecciones traumáticas, infecciosas o degenerativas que produzcan la destrucción de sus elementos articulares. Para su reparación se han implementado numerosas técnicas e introducido novedosos biomateriales. Se han realizado estudios en ratas, con el objetivo de lograr a expensas de células madres mesenquimatosas, un cóndilo mandibular, semejante al humano, encapsulado en un polímero biocompatible.³⁰ Las células madres mesenquimatosas adultas (MSCs) fueron obtenidas de fémur y tibia de ratas. Las células madres mesenquimatosas fueron tripsinizadas y cultivadas para lograr

²⁹ Cruañas Hernández, Y Col. Estomatología Regenerativa. De Las Células Madres A La Ingeniería Tisular. Instituto Superior De Ciencias Médicas De La Habana. Facultad De Estomatología. Departamento De Cirugía. Ciudad De La Habana, 2007

³⁰ S 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. pp 994 - 998 2005.

cultivos específicos, y tratadas por separado, con medios osteogénicos (dexametasona, glicerol fosfato y ácido ascórbico 2 fosfato) y condrogénicos (incluyó los anteriores y TGF- β 1).³¹

La pieza obtenida fue sepultada en el dorso de ratas con anestesia local y previa inmunodepresión de la misma, nueve semanas después de la implantación el patrón fue escindido del dorso del animal, separándose cuidadosamente la capsula fibrosa que lo rodeaba. La masa neocondilar era firme, opaca y semejante al molde de cóndilo humano que la incluía. Se encontraron capas estratificadas de condrocitos y osteocitos, con condroblastos y osteoblastos asociados con actividad celular adecuada; se identificó también matriz extracelular y una matriz 0 positiva de células semejantes a condrocitos.

Reconstrucciones radiculares dentarias. Resulta uno de los trabajos más recientes de Ingeniería Tisular, publicado en diciembre de 2006 por la revista Plos One de la Public Library Science, norteamericana. La publicación constituye el pilar de futuros trabajos, en los cuales el profesor Songtao Shi, fundamenta que es posible la regeneración dental a partir de células madres. El resultado final del

³¹ KOICHIRO IOHARA, Et Al. Cell Biology A Side Population Cells Isolated From Porcine Dental Pulp Tissue With Self-Renewal And Multipotency For Dentinogenesis, Chondrogenesis, Adipogenesis, And Neurogenesis. STEMCELLS 2006;24:2493–2503 [Www.Stemcells.Com](http://www.Stemcells.Com)

estudio es la formación de un muñón radicular dental incisivo que puede servir de soporte para una corona sintética de porcelana³².

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 OBJETIVO GENERAL

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.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Revisar los tipos y orígenes de células madre utilizadas en tratamientos odontológicos, así como sus potencialidades de diferenciación.

Indagar respecto a los hallazgos obtenidos a la fecha, relacionados con el microambiente celular asociado a la diferenciación celular a partir de células madre.

Revisar la estructura ósea mandibular y dental, así como las características histológicas y moleculares propias de la formación ósea bajo condiciones de normalidad.

³² S 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*. pp 994 - 998 2005.

Describir los hallazgos encontrados en la literatura, relacionados con el uso de las células madre, como recurso para la regeneración ósea y de los tejidos dentales

Presentar los beneficios y contraindicaciones reportadas en la literatura, relacionadas con la regeneración ósea y de los tejidos dentales.

Presentar una reflexión final del impacto científico y proyección que tiene el empleo de éste tipo de terapéuticas en odontología.

2 ASPECTOS METODOLÓGICOS

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Revisión de la literatura

2.2 OBJETO DE ESTUDIO

Células madre en odontología: reconstrucción ósea mandibular

2.3 MATERIAL OBJETO DE ESTUDIO

Publicaciones científicas relacionadas con la utilización de células madre en odontología

2.4 MUESTRA

48 publicaciones científicas relacionadas con la utilización de células madre en la regeneración ósea y de tejidos dentales.

2.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos científicos seleccionados de bases de datos indexadas, textos científicos, revisiones y trabajos de investigación desarrollados en universidades reconocidas en el medio científico, relacionados con el uso de células madre en la regeneración celular de interés para la odontología.
- Artículos científicos publicados entre el año 2000 a la fecha

2.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos científicos de fuentes no reconocidas o avaladas

2.6 UNIDADES DE ANÁLISIS

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.

2.7 PROCEDIMIENTO

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 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.

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

3 RESULTADOS

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

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%). (Ver grafico No.2)

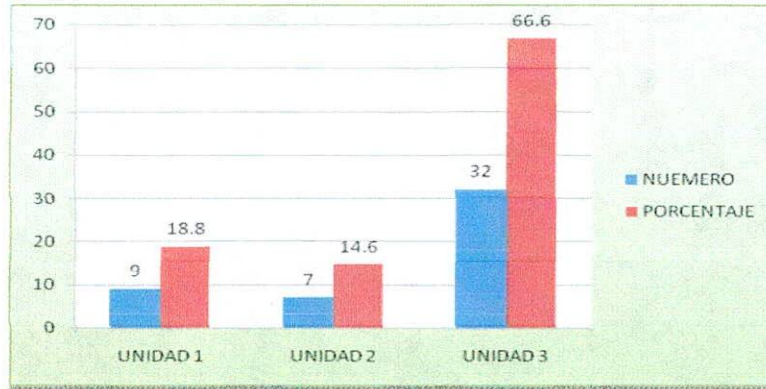
Unidad de Análisis 2: Se analizaron un total de 7 (14.6%) artículos así: Regeneración celular: (n=5) 71.4%, diferenciación y matriz ósea (n=2) 28.6%. (Ver grafico No. 3)

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%. (Ver grafico No.4)

A continuación se presenta la distribución de los artículos científicos analizados, distribuidos por unidad de análisis.

GRAFICO No. 1

DISTRIBUCION DE ARTICULOS POR UNIDAD DE ANALISIS

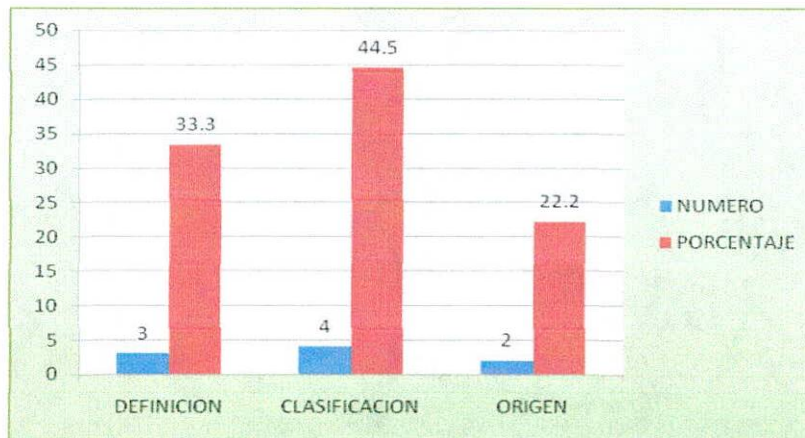


Tal como se puede observar, la mayoría de los artículos tuvieron como núcleo de discusión los tratamientos de regeneración en cavidad oral a partir de células madre.

UNIDAD DE ANÁLISIS 1: CÉLULAS MADRE

GRAFICO No. 2

DISTRIBUCION DE ARTICULOS ANALIZADOS



La eficiencia de la bioingeniería se basa en la existencia de células madre, una matriz extracelular y factores de crecimiento. (Prates, 2008)

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. (Munevar, 2003)

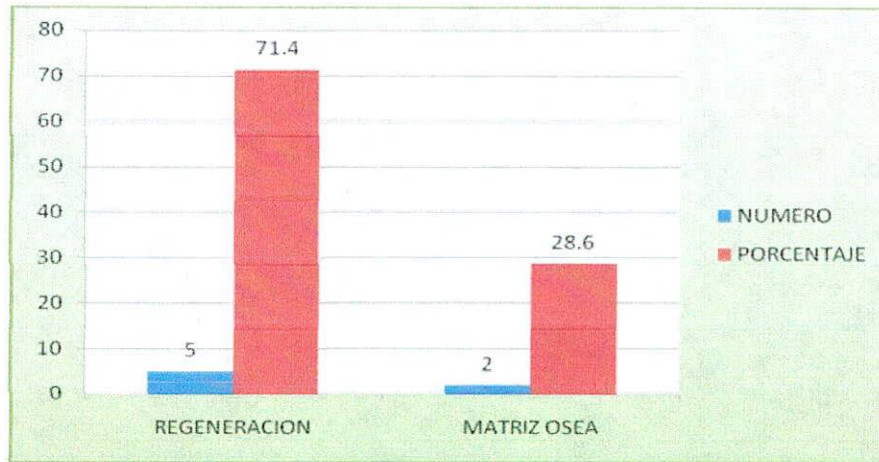
Las células madre, según el momento en el que son aisladas, se clasifican en células madre embrionarias (obtenidas de embriones en formación) y en células madre adultas o somáticas (obtenidas de individuos niños o adultos ya formados).

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). (Motivar, 2003).

UNIDAD DE ANÁLISIS 2: REGENERACION DE TEJIDO ÓSEO

GRAFICO No. 3

DISTRIBUCION DE ARTICULOS 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 craneofacial (Krebsbach, 2002).

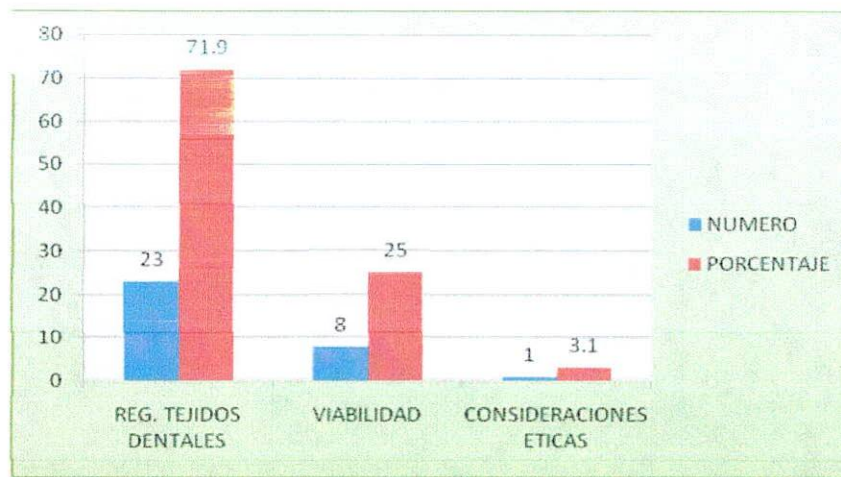
Al respecto del tejido óseo, en general se puede decir que es posible la neoformación de cóndilos mandibulares en ratas, similares a los cóndilos humanos encapsulados en un polímero biocompatible a expensas de células madre mesenquimatosas provenientes de la pulpa dental, pero su viabilidad en humanos 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. (Kaigler, 2003)

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: REGENERACIÓN DE TEJIDOS DENTALES

GRAFICO No. 4

DISTRIBUCION DE ARTICULOS ANALIZADOS



- Regeneración de tejidos dentales:

La terapia celular tiene la promesa considerable en la regeneración de la 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. (Iohara, 2006).

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 (Shi, 2005)

Como aporte a lo anterior, Masako (2003), reporta que el cultivo de células madre fue capaz de inducir la formación del hueso y generación de dentina en el ratón y Brahim (2004) reporta 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 (Tummers, 2007)

Por su parte Lui (2007) 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 (Agnieska, 2006)

Shi (2005) 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 (2004), 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.

- 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 (Velilla, 2006)

Según lo reportado por Yu (2007), 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 (2007), 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 (2005) demostraron que la criopreservación es una estrategia de mantenimiento de las células madre extraídas de estos molares para tratamientos futuros.

- 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

4 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.

5 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.

6 BIBLIOGRAFÍA

- Abukawa H, Terai H, Hannouche D, Vacanti JP, Kaban LB, Troulis MJ. Formation of a mandibular condyle in vitro by tissue engineering. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 61:94–100
- Ana Prates Soares; Luégua Amorim Henriques Knop; Alan Araújo de Jesus; Telma Martins de Araújo. células madre en odontología. revista odontológica de ortodoncia y ortopedia facial, scielo. 2008.
- Angélica María Cruañas Hernández , Elizabeth Martínez Castro, Carmen Lourdes Bermudo Cruz, Estomatología Regenerativa. De las células madres a la Ingeniería Tisular. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Estomatología, 2007.
- Aznar, J., Alternativas a la utilización de células madre embrionarias con vista a la medicina regenerativa y reparadora, en: (2002-02-24) [http://www.bioeticaweb.com/Inicio de la vida/Aznar altertantiv cel mad.htm](http://www.bioeticaweb.com/Inicio%20de%20la%20vida/Aznar%20altertantiv%20cel%20mad.htm).
- B.-M. Seo, M. Miura, W. Sonoyama, C. Coppe, R. Stanyon, and S. Shi. recuperación de células madre para la criopreservación del ligamento periodontal. *J Dent Res* 84(10):907-912, 2005
- Byoung-Moo Seo, et al. La investigación de células multipotenciales del tallo postnatales del ligamento periodontal humano. *Lancet* 2004; 364: pg 149–55.

Cruañas, y colaboradores. Estomatología Regenerativa. De las células madres a la Ingeniería Tisular Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana Facultad de Estomatología

Donovan PJ, Gearhart J. The end of the beginning for pluripotent stem cells. Nature 2001; 414:92-7.

European Society for Human Reproduction and Embryology. Desarrollo de células madre a partir de un embrión humano en estadio de 4 células: esta novedad mundial puede reducir las preocupaciones éticas. 9-Jul-2008

Fersamani. Nuevos avances con células madre adultas: científicos británicos consiguen reproducir dientes. Bioética en la Red.

Goldberg, M. Anthony J. Smith. CÉLULAS Y MATRICES EXTRACELULARES MATRICES DE DENTINA Y PULPA: UNA BASE BIOLÓGICA PARA LA REPARACIÓN E INGENIERÍA DEL TEJIDO. Crit Rev Oral Biol Med. Universidad de Birmingham. 2004. pg13-27.

HIDETOSHI YAMAZAKI. Potencial de Células Mesenchymal Dentales en el desarrollo de Dientes. Biotecaweb. 2004

J. Mao, W.V. Giannobile², J.A. Helms, S.J. Hollister, P.H. Krebsbach⁵, M.T. Longaker³, and S. Shi⁶. ingeniería tisular Craneofacial por Células madre. J Dent Res 85(11):966-979, 2006

Juan Carlos Munévar Niño y col, Biología de las Células Stem. Instituto Unidad de Investigación Básica Oral (U.I.B.O) Universidad El Bosque.

Ketut Suardita, el potencial de aplicación de células madre en odontología. Dent. J. (Maj. Ked. Gigi), Vol. 39. No. 4 October–December 2006: 177–180.

KOICHIRO IOHARA, Et Al. Cell Biology A Side Population Cells Isolated From Porcine Dental Pulp Tissue With Self-Renewal And Multipotency For Dentinogenesis, Chondrogenesis, Adipogenesis, And Neurogenesis. STEMCELLS 2006;24:2493–2503 Wwww.Stemcells.Com

López Moratalla N. La racionalidad terapéutica en la medicina regenerativa con células troncales embrionarias o de adulto. Anal Real Acad Nal Farm 2003; 69:21-45.

McKinell, R.G., Cloning of Homo sapiens? No! Differentiation (2002) 69; 150-153[O1].

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 • VOL. 9 • NO. 100 2 • 2003

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

Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cells. Stem Cells 2001; 19: 193-204.

Pamela Gehron Robey, PhD and Paolo Bianco, MD. uso de células madre en la reconstrucción del rostro humano.

PAOLO BIANCO. Bone Marrow Stromal Stem Cells: Nature, Biology, and Potential Applications. *stem cell*.2001. 149–55

Paul H. Krebsbach, D.D.S., Ph.D.; Pamela Gehron Robey, Ph.D. Células madre Dentales y Esqueléticas: Potencial terapéutico Celular para la regeneración Craneofacial. *Journal of Dental Education* ■ Volume 66, No. 6

Poulsom R, Alison MR, Forbes SJ, Wright NA. Adult stem cell plasticity. *J Pathol* 2002; 197:441-56.

Prates, A. artículo: células madre en odontología. revista odontológica de ortodoncia y ortopedia facial, cielo. , Dental Press Editora Ltda., 2008. pg 15- 21.

S 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*. pp 994 - 998 2005.

The Royal Society. Stem cell Research and terapéutic Cloning: an update, 2000.

Universidad Cardenal Herrera, *Anatomía Patológica General 3º. Curso 2003-04*

Velilla López, M, ET AL. Células Madre Adultas (Mesenquimales Y Nucleadas). Aplicación Al Campo De La Regeneración Ósea Maxilar En Implantología. N° 173 - Septiembre 2006 - Ciencia > Artículo 1 De 6

W Sonoyama, Yi Liu, D Fang, T Yamaza, Byoung-Moo Seo, C Zhang, He Liu, Stan Gronthos, Cun-Yu Wang, Songtao Shi. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Functional Tooth Regeneration in Swine. En (2007-2-20) <http://www.plosone.org>.

Wataru Sonoyama, y colaboradores, las células madre mesenquimatosas tiene la capacidad de regenerar la funcionalidad del diente. PLoS ONE. 2006; 1(1): e79

ANEXOS: ANÁLISIS

COMPONENTES DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS 1	NUMERO DE ARTÍCULOS ANALIZADOS	PORCENTAJE DE ARTÍCULOS ANALIZADOS
DEFINICIÓN	3	33.3
CLASIFICACIÓN	4	44.5
ORIGEN	2	22.2
TOTAL ARTÍCULOS ANALIZADOS PARA ESTA UNIDAD	9	100

UNIDAD DE ANÁLISIS 1: CÉLULAS MADRE						
TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGOS	APRECIACIÓN
DEFINICIÓN	1	Jeremy J. Mao y colaboradores 2004 Crecimiento y desarrollo: modulaciones hereditarias y mecánicas.	Describir el crecimiento, desarrollo, como resultado de la modulación del medio ambiente y de la herencia genética.	Revisión de literatura. Se revisaron 162 artículos científicos relacionados con el crecimiento y el desarrollo y la influencia de las fuerzas mecánicas y ambientales.	Se reporta cómo las fuerzas mecánicas que se transmiten sobre los tejidos y células, regulan la expresión génica, la proliferación celular, la diferenciación, maduración y síntesis de la matriz extracelular.	Se concluye que combinados usando la bioingeniería y biología se podrían obtener resultados innovadores para la esquelética craneofacial, maloclusión, dentofaciales y craneofaciales, tales como hendidura y craneosinostosis trastornos

UNIDAD DE ANÁLISIS 1: CÉLULAS MADRE

TEMA	No.	AUTOR/ TITULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGOS	APRECIACIÓN
						asociados con la articulación mandibular
	2	Martin Körbling, M.D., y Zeev Estrov, M.D 2003 Células madre para reparar tejidos: ¿Un nuevo concepto terapéutico?	Reportar mediante una revisión de literatura los adelantos en el uso de células madre adultas derivadas de la médula del hueso y sangre periférica, y sus aplicaciones terapéuticas potenciales.	Se analizaron distintos estudios experimentales in vitro reportando los hallazgos principales.	Los recientes datos sugieren que las células madre adultas generan las células diferenciadas más allá de sus propios límites "plasticidad de desarrollo"	Distintos estudios reportan hallazgos experimentales en el uso terapéutico de células madre. Sin embargo, se debe tener en cuenta el dominio de la manipulación genética para intervenir en los momentos determinantes de la diferenciación celular.
	3	Munévar, J.C., Acosta L., Galindo, L.D., Mondol. 2003 El interés de las células stem y sus aplicaciones en odontología	Compilar los adelantos que existen hasta el momento en cuanto al manejo de células madre y la ingeniería tisular.	Revisión de literatura Se analizaron 22 artículos científicos	Se presenta la definición de las células madre así como sus características de totipotencialidad, pluripotencialidad, diferenciación, etc	Las células madre primarias se definen como células capaces de auto-renovarse y también de diferenciarse en líneas celulares según sea requerido.
ORIGEN	4	Angélica María Cruañas y colaboradores. 2007 Estomatología Regenerativa: De las células madres a la Ingeniería tisular	Conocer el estado actual de las investigaciones y aplicaciones de las células madres en el complejo bucal.	Revisión bibliográfica Se analizaron 62 artículos científicos	Se encontró información bibliográfica de 62 artículos que soportan el origen, clasificación y uso de células madre en el tratamiento odontológico	Las células madre dentales: material disponible y autóctono que se puede utilizar en procedimientos de los tejidos duros. Las células madre adultas tienen un potencial de transdiferenciación y pueden ser utilizadas para la reparación de los tejidos cardíaco y óseo.
	5	Motivar, J.C., Acosta L.,	Reportar mediante una revisión bibliográfica los	Revisión de literatura	La bibliografía reporta que las células madre primordiales o	En la cavidad oral se encuentran células madre embrionarias

UNIDAD DE ANÁLISIS 1: CÉLULAS MADRE

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGOS	APRECIACIÓN
		Galindo, L.D., Mondol 2003 El interés de las células stem y sus aplicaciones en odontología	hallazgos en cuanto a ingeniería tisular a partir de células madre		Stem cells, son generalmente definidas como células clonogénicas capaces de auto-renovarse como también de diferenciarse en múltiples líneas celulares según el estímulo recibido	totipotentes, multipotentes,
	6	Hidemitsu Harada, y colaboradores. 1999 Localización de Células madre en el Epitelio Dental y su Asociación con la señalización	Identificar la localización de células madre en dientes de ratón.	Se aislaron células madre del ápice del incisivo de ratón y analizaron el linaje de la célula epitelial, mediante cultivos en laboratorio.	Las células de madre residen en el epitelio cervical que consta de un corazón central de retículo endoplasmático rodeado por una capa de células básicas epiteliales, que dan lugar a la generación de ameloblastos.	La presencia de células en el ápice de dientes se encuentra claramente establecida.
	7	Pierdomenico, Laura y colaboradores, 2005 Células madre mesenquimales multipotentes con actividad inmunosupresora, pueden ser aisladas fácilmente de la pulpa dental.	Evaluar la pulpa dental como una fuente potencial de células madre. Una alternativa frente a la médula ósea.	Se realizó un análisis de citometría de flujo. La cinética de proliferación in vitro de células madre se midió por la incorporación de timidina.	Se logró diferenciar in vitro el cultivo inicial de células mesenquimales en linajes osteogénicos, y adipogénicos. Las células mostraron diferenciación osteogénica y adipogénica, pero no se diferenciaron en condrocitos.	La pulpa dentaria es fácilmente accesible y eficiente fuente de células madre con diversas posibilidades de diferenciación. La rápida capacidad de proliferación y la capacidad inmunosupresora de estas células pueden ser utilizadas para el uso de estas células en el estudio de regeneración de Tejidos.
CLASIFICACIÓN	8	Munévar, J.C., Acosta L., Galindo, L.D.,	Compilar los adelantos que existen hasta la fecha, respecto al	Revisión de literatura. Se analizaron 22 artículos relacionados con la	Se presenta la definición de las células madre así como sus características de	Existe una gran reserva de células madre provenientes de la pulpa dental, fáciles de aislar y ser

UNIDAD DE ANÁLISIS 1: CÉLULAS MADRE

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGOS	APRECIACIÓN
		Mondol. 2003 El interés de las células madre y sus aplicaciones en odontología.	manejo de células madre y la ingeniería tisular.	aplicación de células madre en odontología	totipotencialidad, pluripotencialidad, diferenciación, etc	terapéuticamente: Células Madre presentes periodontales (CMEP) Células Madres de bucal.(CMMO) se describen células ma embrionarias y mesenquim
	9	Paul H. Krebsbach, y colaboradores. 2002 Células madre dentales y óseas: Potencial de terapia celular en regeneración craneofacial	Realizar un estudio bibliográfico detallado de los avances técnicos que han ayudado a identificar posibles células madre y su capacidad de regenerar los tejidos.	Revisión de literatura. Se revisaron 38 artículos científicos.	Se pone de manifiesto la diferencia entre las células madre adultas y embrionarias. Células madres embrionarias: Derivan del embrión de los mamíferos en su etapa de blastocito. Célula madre adulta o somática: es una célula no especializada dentro de la organización de las células de un tejido específico de un organismo ya formado.	Los estudios referenciad las diferencias entre cé adultas y embrionarias. Todas las células del org el mismo contenido genétic

COMPONENTES DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS 2	NUMERO DE ARTÍCULOS ANALIZADOS	PORCENTAJE DE ARTÍCULOS ANALIZADOS
REGENERACIÓN	5	71.4
MATRIZ ÓSEA	2	28.6
TOTAL ARTÍCULOS ANALIZADOS PARA ESTA UNIDAD	7	100

UNIDAD DE ANÁLISIS 2: TEJIDO ÓSEO						
TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
REGENERACIÓN	1	Angélica María Cruañas y colaboradores, 2007 Estomatología Regenerativa: De las células madre a la Ingeniería Tisular	Conocer los avances reportados en los estudios relacionados con la siembra de células mesenquimatosas en defectos óseos presentes en cerdos, con propósitos de regeneración.	Revisión Bibliográfica. Revisión bibliográfica Se analizaron 62 artículos científicos Minipig: porcino básico que utiliza células madres mesenquimatosas, aisladas, de ileum de cerdo) cultivadas y sembradas en tableros de ácido poli-DL-láctico-coglicólico, siendo esterilizadas en	A partir de las células madre mesenquimatosas adultas se consiguieron novedosos diseños de piezas reconstructivas sembradas con células madre. Uno de los primeros modelos utilizados se ha denominado modelo minipig	Los cultivos de células madre lograron remodelado óseo por celular. Omitir o explicar lo de la osteogénica y mencionar el tipo obtuvieron relacionado con tejidos óseos.

UNIDAD DE ANÁLISIS 2: TEJIDO ÓSEO

TEMA	No.	AUTOR/ TITULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
				<p>iodopovidona al 10%. Esta estructura conformada se colocó en un biorreactor y fue incubada por 10 días en suplementos y medios osteogénicos. Examinado previamente en animales, se crearon cuatro defectos de 2x2 cm en mandíbulas porcinas y se dispusieron en los defectos los tableros creados con sus contenidos celulares. Después de 6 semanas se evaluó el proceso reparativo</p>		
	2	<p>Parveen S, Krishnakumar K and Sahoo SK. 2006</p> <p>Nueva era en Salud: ingeniería de tejidos New Era in Health Care: Tissue Engineering</p>	<p>Presenta las consideraciones para la reconstrucción de tejidos y órganos.</p>	<p>Revisión de literatura. SE REVISARON 129 ARTÍCULOS CIENTÍFICOS</p>	<p>Esta revisión presenta de una manera amplia las diversas consideraciones para la reconstrucción de varios tejidos y órganos, así como las diversas aplicaciones de este campo emergente jóvenes en diferentes disciplinas</p>	<p>Las células madre tienen la capacidad de estimular la formación de mandíbulas. Las células madre tienen la capacidad de estimular la formación de hueso alveolar de dientes e inducir la regeneración periodontal.</p>
	3	<p>Paul H. Krebsbach, D.D.S., Ph.D.;</p>	<p>Revisar los reportes sobre el potencial</p>	<p>Revisión de literatura</p>	<p>Se habla del empleo potencial de estas células</p>	<p>Gran parte de la bibliografía sobre las células madre adultas y</p>

UNIDAD DE ANÁLISIS 2: TEJIDO ÓSEO

TEMA	No.	AUTOR/ TITULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		Pamela Gehron Robey, Ph.D. 2001 Células madre dentales y esqueléticas: Potencial terapéutico celular para la regeneración craneofacial	terapéutico para la regeneración celular de las células madre dentales y esqueléticas	SE REVISARON 38 ARTÍCULOS CIENTÍFICOS	para terapia celular craneofacial.	cultivadas en laboratorio, tienen de ser usadas en terapia reconstrucción craneofacial
	4	Seo BM, y colaboradores 2004 Investigación de células madre humanas del ligamento periodontal.	Investigar la posibilidad de que el ligamento periodontal humano contiene células madre que se podrían utilizar para regenerar los tejidos periodontales.	Se aislaron células madre del ligamento periodontal de 25 terceros molares extraídos quirúrgicamente. Estas células fueron cultivadas y trasplantadas en 12 ratones inmunodeficientes y 6 ratas para evaluar la capacidad de regeneración de los tejidos periodontales y la reparación.	En determinadas condiciones de cultivo, las células madre de ligamentos periodontales se diferenciaron en células similares a los cementoblastos, adipocitos y células formadoras ligamento. Las células madre trasplantadas en ratones mostraron capacidad de generar un complejo cemento / pulpa dental.	El ligamento periodontal cont madre que tienen el potencial d complejo cemento / pulpa denta tejido vivo. El trasplante de e puede ser un prometedor enfoqu para la reconstrucción de destruidos por enfermedades per
	5	Universidad Cardenal Herrera. 2003 Y AUTORES <i>Anatomía Patológica General 3º. Curso 2003-04</i> Mecanismos de reparación y regeneración no esta	Reportar los avances para reparar el daño causado por el agente agresor y recuperar la integridad anatómica y funcional normal del tejido.	Revisión de literatura	Existen grandes diferencias entre los procesos reparativos de distintas especies que dependen de: Capacidad regenerativa, presencia o no de contaminación, tejido en el que ha tenido lugar el	La capacidad de regeneración gran medida de la especie de refiere, esta es muy eleva de menores, la presencia de cont tejido en el que se haya sufrido e

UNIDAD DE ANÁLISIS 2: TEJIDO ÓSEO

TEMA	No.	AUTOR/ TITULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		si no el capitulo, CAPITULO 19 Concepto y características generales. Regeneración de tejidos. Reparación. Tejido de granulación. Cicatrización de heridas.			daño	
	6	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).	Investigar sobre la capacidad de diferenciación de las células madre de adultos mayores de 30 años.	Las células madre, procedentes de la pulpa dental de los adultos sanos sujetos 30-45 años de edad, fueron cultivadas y se realizaron análisis para estudiar la diferenciación de las células madre.	Se demostró que es posible aislar células madre con capacidad de diferenciación celular procedentes de la pulpa dental en seres humanos en edades entre los 30 y 45 años. Las células aisladas generaron tejido óseo fuente de osteoblastos y la mineralización ósea de tejido fibroso.	El envejecimiento natural de disminuye la población de cé- adultas viables, sin embargo : que en la pulpa dental humana s stock amplio de células madre fa cultivadas y proliferadas en diver
	7	Hidetoshi Yamazaki, , y colaboradores 2004 Potencial de las células mesenquimales dentales en el desarrollo de los dientes.	Evaluar el potencial de diferenciación de células mesenquimatosas provenientes de la pulpa y ligamento dental en la regeneración de tejidos dentales.	Se prepararon células mesenquimales provenientes de gérmenes dentales y se cultivaron en laboratorio para evaluar su potencial de diferenciación en diferentes tejidos dentales.	Se lograron aislar células madre provenientes de dientes deciduos y el cultivo de éstas permitió distinguir células parecidas a los odontoblastos y osteoblastos.	Es posible aislar célu- odontoblastos y osteoblastos S no es claro si las células me dentales en el diente que se poseen el potencial para disting linaje y otro.
- N	8	D. Kaigler, P.H.	Determinar si las	Aislaron células madre	Se puede influir la	Es posible aumentar la posibilida

UNIDAD DE ANÁLISIS 2: TEJIDO ÓSEO

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		<p>Krebsbach, Z. Wang, E.R. West, K. Horger, and D.J. Mooney.</p> <p>2003 El trasplante de células endoteliales, promueve la regeneración ósea</p>	<p>células endoteliales extraídas de la médula ósea, podían estimular la regeneración de hueso para la reparación de un defecto óseo.</p>	<p>endoteliales de la médula ósea que fueron transplantadas. Histológicamente la formación de hueso fue analizada por medio de tomografía microcalculada (CT), y se evaluó la mineralización de matriz ósea.</p>	<p>capacidad regeneradora de hueso a partir de células endoteliales extraídas de la médula ósea.</p>	<p>la terapia de regeneración ósea utilizando de células endoteliales de la médula ósea.</p>
	9	<p>S. Batouli, M. y colaboradores</p> <p>2005 Comparación de la regulación de las células madre en la osteogénesis y la dentinogénesis.</p>	<p>Investigar los mecanismos de regulación diferenciales involucrados en la dentinogénesis y la osteogénesis, a partir de células madre provenientes de la médula ósea y de la pulpa dental.</p>	<p>Se trasplantaron células madre provenientes de la médula ósea y de la pulpa dental para evaluar los mecanismos de diferenciación celular.</p>	<p>Los cultivos de las células madre provenientes de la médula ósea presentaron un alto nivel de fibroblastos y matriz con metaloproteinasas, gelatinasas asociadas a la generación de hueso. Sin embargo no se encontró un crecimiento significativo en el cultivo de células provenientes de la pulpa dental.</p>	<p>No se ha logrado aún estabilizar todos los factores de diferenciación, regeneración y especialización de las células provenientes del ligamento periodontal.</p>

COMPONENTES DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS 2	NUMERO DE ARTÍCULOS ANALIZADOS	PORCENTAJE DE ARTÍCULOS ANALIZADOS
REGENERACIÓN	5	71.4
MATRIZ ÓSEA	2	28.6
TOTAL ARTÍCULOS ANALIZADOS PARA ESTA UNIDAD	7	100

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES						
TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
REGENERACIÓN DE TEJIDOS DENTALES	1	Ana Prates Soares 2008 Células madre en odontología.	Registrar los avances alcanzados por la ciencia en cuanto al desarrollo de esmalte dental y dentina a partir de células madre provenientes de los tejidos de la pulpa dental.	Revisión de literatura	Numerosos factores de crecimiento envuelven el desarrollo de los órganos dentales haciendo muy complicado el desarrollo en vitro de los mismos.	La eficiencia de la bioenergética se basa en la existencia de células madre, una matriz extracelular y factores de crecimiento.
	2	K. Iohara, y colaboradores, 2007 Regeneración de la dentina dental y pulpa por	Aislar células madre para la regeneración de dentina y evaluar el efecto de la BMP2.	Se aislaron células de pulpa dental de porcino. En un experimento in vitro se confirmó la diferenciación de las	Se logró la regeneración y formación de dentina dental en porcinos e identificar el papel de la BMP2 como factor	La terapia celular tiene la promesa considerable en la regeneración de la dentina mediante las células madre y la identificación de los factores de diferenciación celular.

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		medio de terapia de células madre con proteína morfogenética del hueso 2 recombinante. (BMP2)		células de la pulpa dental en odontoblastos y el papel de la BMP2 en esta diferenciación.	de diferenciación celular.	
	3	Koichiro Iohara, y colaboradores 2008 Población de células aisladas a partir de tejido de pulpa dental Porcinos con auto-renovación y multipotencia para Dentinogenesis, Chondrogenesis, Adipogenesis, y neurogenesis	Identificar mediante experimentación el papel de las proteínas morfogenéticas de hueso y sus señales para el desarrollo de dientes y reparación regenerativa de la dentina.	Se aislaron células de pulpa dental de porcinos que fueron cultivadas en laboratorio, induciendo mediante experimentación, la diferenciación y especialización celular. Se realizó un trasplante a la pulpa dental del cerdo y se observaron los resultados.	Se demostró que las células aisladas de la pulpa dental de porcino tienen la plasticidad para diferenciarse en adipogénesis, condrogénesis y linajes neurogénicos. También se demostró la capacidad de diferenciarse en odontoblastos. El trasplante de células de la pulpa dio lugar a la formación de dentina regenerativa sobre la amputación de la pulpa dentaria.	La utilización de células madre para autoregenerar tejido lesionado como el de la pulpa dental es factible, sin embargo las condiciones del tratamiento siguen siendo muy específicas y controladas en laboratorio. Aún no es posible realizar el procedimiento en odontología.
	4	Paul C Edwards 2006 Genes en la optimización de la ingeniería de los tejidos	Examinaron los últimos avances en genética basados en terapias para la regeneración de los tejidos duros dentales, especialmente en lo	Revisión de literatura	Las manipulaciones potenciales de genes en la ingeniería de tejidos, incluye los factores de crecimiento para la regeneración periodontal,	La literatura científica reporta grandes avances en la terapia de regeneración de tejidos duros dentales a partir de células madre provenientes de la pulpa dental.

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		dentales: Regeneración periodontal	que respecta a la regeneración de dentina / recubrimiento pulpar y regeneración periodontal.		recubrimiento pulpar / dentina regenerativa y el injerto óseo de grandes defectos en la reconstrucción dental y craneofacial	
	5	K. Iohara y colaboradores. 2006 La Regeneración de la dentina por el linaje de la Pulpa Dental la Terapia Celular con la Recombinación de la proteína morfogénica 2 del hueso humano	Aislar células madre para la regeneración de dentina.	Se aislaron células de pulpa dental de porcino. Durante un experimento in vitro se intervino el proceso de diferenciación celular para generar tejido de dentinal, utilizando proteínas específicas del hueso.	Se logró la regeneración y formación de dentina dental en porcinos.	La terapia celular tiene la promesa considerable en la regeneración de la dentina mediante las células madre.
	6	S. Gronthos y colaboradores 2002 Propiedades de las líneas celulares de la pulpa dental humana.	Caracterizar la capacidad de auto- renovación, diferenciación, capacidad clonogénica y eficiencia de las células madre de la pulpa dentaria	Se aislaron y cultivaron células madre de terceros molares de humanos entre 19 y 29 años, se trasplantaron en ratones.	Las células madre de la pulpa dental fueron capaces de formar dentina y pulpa circundante, asociadas al tejido vivo.	Estos resultados demuestran que las células madre de la pulpa dental poseen la capacidad de auto-renovación y diferenciación de múltiples linajes.
	7	Mark Tummers 2004 A la raíz del problema de las	Identificar la importancia de la evolución de las células madre del epitelio germinal	Revisión de literatura se analizaron 83 artículos científicos	Mediante revisión de literatura se describen los factores que influyen en el desarrollo de la raíz	El diente tiene un desarrollo que se ve caracterizado por la presencia de células madre que potencializan su diferenciación especialización.

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		células madre: La importancia de la evolución de células madre del germen dental durante el desarrollo de dientes	durante el desarrollo del diente.		dental y su proceso evolutivo, así como la importancia de las células madre como precursores del desarrollo dental.	
	8	H. Liu y colaboradores. 2004 Dentonina, un fragmento de matriz celular: Aumento de la pulpa dental y proliferación de células madre	Determinar si un péptido derivado de la fosfoglicoproteína presente en la matriz extracelular, podría estimular la proliferación y/o diferenciación de células madre de pulpa dentaria.	Fueron aisladas células de la pulpa dental de dientes humanos exfoliados El potencial mitogénico de la Dentonina fue medido por Inmunoanálisis.	Este estudio demuestra que la Dentonina puede promover la proliferación de células madre provenientes de la pulpa dental, con un posible papel de reparación en la pulpa.	La Dentonina puede promover la proliferación de células madre provenientes de la pulpa dental. Se requieren más estudios para determinar la utilidad de este material en vivo.
	9	Hidetoshi Yamazaki, , y colaboradores 2006 Potencial de las células mesenquimales dentales en el desarrollo de los dientes.	Evaluar el potencial de diferenciación de células mesenquimatosas provenientes de la pulpa y ligamento dental en la regeneración de tejidos dentales.	Se prepararon células mesenquimales provenientes de gérmenes dentales y se cultivaron en laboratorio para evaluar su potencial de diferenciación en diferentes tejidos dentales.	Se lograron aislar células madre provenientes de dientes deciduos y el cultivo de éstas permitió distinguir células parecidas a los odontoblastos y osteoblastos.	Es posible aislar células como odontoblastos y osteoblastos a partir de células mesenquimatosas provenientes de pulpa y ligamento periodontal. Sin embargo, no es claro si las células mesenquimales dentales en el diente que se desarrolla, poseen el potencial para distinguir entre un linaje y otro.
	10	AGNIESZKA y colaboradores 2008	Examinar la expresión y función de las moléculas de	Se estudiaron las enzimas y proteínas responsables de la	Existen moléculas de epinefrina B que restringen la	Estos resultados pueden tener implicaciones para el desarrollo dental de la pulpa y regeneración del tejido. Al controlar la función

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		Interacción Epinefrina - células madre adultas y adhesión, diferenciación y migración celular: Implicaciones para la reparación de los tejidos dentales.	epinefrina en células madre del ligamento periodontal.	diferenciación celular, aislando células madre provenientes del tejido perivascular de la pulpa dental.	migración de células madre del ligamento periodontal, manteniéndolas dentro de su linaje bajo las condiciones específicas.	enzimática se podrá controlar la proliferación y especialización celular.
REGENERACIÓN DE TEJIDOS DENTALES	11	Ketut Suardita. 2007 Potencial de aplicación de las células madre en odontología	Reportar los hallazgos relacionados con el uso de células madre para regenerar dientes perdidos o reparar estructuras periodontales dañadas.	Revisión de literatura.	Se encontraron estudios referentes a las células madre en la pulpa dental, ligamento periodontal y la médula del hueso alveolar, con capacidad de proliferación.	Es posible la aplicación potencial de células madre en tratamientos periodontales.
	12	Songtao Shi. 2005 Células madre para regenerar partes de dientes	Crear suficiente tejido radicular a partir de células madre provenientes de terceros molares	Se aislaron células madre provenientes de terceros molares humanos, fueron cultivados en laboratorio y trasplantados en un modelo animal.	La restauración resultante del diente se asemejó al diente original en su funcionalidad y fortaleza	Los tejidos obtenidos del cultivo de células madre pueden asemejarse en función y estructura al original, pero aun falta determinar la estética y especificación del tipo de diente.
	13	Miguel Velilla López, 2006.	Valorar la eficacia del implante de células madre	Ensayo clínico aleatorio-controlado, en un grupo constituido	Se evidenció el crecimiento de hueso en los tratamientos	El implante de células madre adultas pluripotenciales es una técnica que precisa de una preparación meticulosa y un control

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		Células madre adultas (mesenquimales y nucleadas). Aplicación al campo de la regeneración ósea maxilar en Implantología	pluripotenciales adultas en la rehabilitación funcional y estética del aparato estomatognático de pacientes con insuficiencia ósea máxilo-mandibular.	por 9 pacientes con insuficiencia ósea máxilo-mandibular. Los criterios de inclusión de los pacientes en este estudio, fueron adultos de ambos sexos tanto los de asignación al grupo tratado con células obtenidas a partir de aspirado medular como con células mesenquimales cultivadas a partir de lipoaspirados de tejido adiposo	realizados con células progenitoras mesenquimales, así como también en los tratados con concentrado de aspirado medular.	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	H. Nakamura, L. Saruwatari, H. Aita, K. Takeuchi, and T. Ogawa 2005 Caracterización molecular y biomecánica de células de la pulpa dental mineralizada en titanio.	Explorar la posibilidad de osteointegración con células madre mediante la generación de tejido mineralizado en moldes de titanio.	Se aislaron células madre provenientes de la pulpa dental, fueron aisladas y conservadas en titanio.	Formación de tejidos mineralizados de células cultivadas en titanio exhiben expresión osteoblástica de genes reguladores y la mejora de las propiedades biomecánicas sirve de base para aplicar una nueva forma de ingeniería de tejidos mineralizados en moldes de titanio.	Se concluye que las células de la pulpa dentaria tienen el potencial de generar osteoblastos.
	16	AJ Sloan, AJ Smith, 2007 Las células	Generar tejido radicular a partir de células madre.	Se aislaron células madre de dientes humanos, se cultivaron y fueron implantadas	Investigadores de la Universidad de California del Sur han conseguido generar	Es posible generar nuevos tejidos dentales como regeneración radicular a partir de células madre.

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		madre y la pulpa dental: papel potencial en la regeneración y la reparación de la dentina		en cerdos, consiguiendo regeneración radicular	nuevas raíces dentales en cerdos, gracias a células madre procedentes de dientes humanos.	
	17	Paul H. Krebsbach, D.D.S., Ph.D; Pamela Gehron Robey, Ph.D. 2002 Células madre dentales y óseas: Potencial en terapia celular en regeneración craneofacial.	Realizar un estudio bibliográfico detallado de los avances técnicos que han ayudado a identificar posibles células madre y su capacidad de regeneración los tejidos dentales.	Revisión de literatura. Fueron analizados 38 artículos relacionados con Células madre dentales y óseas	Se pone de manifiesto la diferencia entre las células madre adulta y embrionaria, y se analiza el uso potencial de estas células para terapias celulares en regeneración craneofacial.	Los estudios referenciados reportan que es factible conseguir regeneración de tejido óseo a partir de células madre provenientes tanto de la médula ósea como de la pulpa dental
	18	<i>Anatomía Patológica General</i> 3º. <i>Curso 2003-04</i> Mecanismos de reparación y regeneración CAPITULO 19 Concepto y características generales. Regeneración de tejidos.	Generar tejido radicular a partir de células madre provenientes de terceros molares humanos y dientes deciduos.	Se aislaron células de terceros molares humanos y dientes deciduos que fueron cultivados en laboratorio, posteriormente estas raíces cultivadas fueron trasplantadas en cerdos, logrando una elevada tasa de supervivencia.	Se consiguió generar nuevas raíces dentales en cerdos, gracias a células madre procedentes de dientes humanos.	Células madre procedentes de tejidos presentes en terceros molares pueden regenerar raíces de nuevos dientes y sustituir algún día a los implantes de titanio.

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		Reparación. Tejido de granulación. Cicatrización de heridas.				
	19	Shi S, Bartold PM, Miura M, Seo BM, Robey PG, Gronthos S, 2005 La eficacia de las células madre mesenquimales para la regeneración y la reparación de las estructuras dentales.	Identificar caracterizar y reportar aplicaciones potenciales de las células madre mesenquimales (MSC) procedentes de los tejidos dentales humanos.	A partir de terceros molares impactados se aislaron células madre. Fueron cultivadas en laboratorio. El potencial de desarrollo de cultivos celulares se evaluó después del trasplante en ratones inmunodeficientes durante 8 semanas.	Se obtuvo formación de dentina, hueso, músculo liso, tejido neural y 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.	Se reitera la posibilidad de aislar, cultivar y reproducir células madre provenientes de la pupa dental en laboratorio, especialmente en experimentación con ratones; sin embargo, la tasa de renovación dental de los roedores es distinta a la de los humanos, por lo cual la aplicación en éstos tratamientos debe ser considerada potencialmente distinta.
	20	Motivar, J.C., Acosta L., Galindo, L.D., Mondol 2003 El interés de las células stem y sus aplicaciones en odontología.	Reportar mediante revisión bibliográfica los hallazgos en cuanto a ingeniería tisular a partir de células madre.	Revisión de literatura.	La caracterización in situ de células madre en el complejo pulpodentinal genera interesantes perspectivas para la práctica clínica y las ciencias básicas.odontológicas	En odontología las aplicaciones terapéuticas de las células madre, generan la posibilidad de nuevos tratamientos.
	21	Masako Miura, y colaboradores 2005 Shed: Las células madre de	Regenerar tejidos orales a partir de células madre.	Se aislaron células madre de dientes humanos caducos exfoliados, para la regeneración de tejidos	El cultivo de células madre fue capaz de inducir la formación del hueso y generación de dentina	Los dientes exfoliados son fuente de células madre, cuyo manejo es factible.

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		dientes humanos exfoliados		orales en ratones.	en el ratón.	
	22	S. Gronthos, M. Mankani, J. Brahim, P. Gehron Robey, and S. Shi. 2000 Células madre de la Pulpa dental humana in vitro e in vivo.	Generar tejidos dentales a partir de células madre de la pulpa dental, comparadas con células de la médula ósea.	Se aisló una población proliferativa de células de pulpa dentaria humana. Estas fueron comparadas con las células del estroma de médula ósea, conocido precursores de los osteoblastos.	Se demostró que las células provenientes de la médula ósea tienen la capacidad para formar un complejo dentina - pulpa.	Los adelantos científicos se han centrado principalmente en el uso de células madre provenientes de la médula ósea, pero éste estudio demuestra que el uso de células madre provenientes de la pulpa dental es viable en la regeneración de dentina y tejido pulpar .
VIABILIDAD	24	Francisco José, 2004. Científicos brasileños crean diente con células madre	Desarrollo de dientes a partir de células madre en modelos animales.	Aislaron células madre provenientes de la pulpa de dientes caducos que fueron cultivadas e implantadas en otros ratones.	Consiguieron desarrollar una tercera dentición en ratones a partir de células madre adultas provenientes de otro animal de la misma especie	Es posible cultivar y mantener células formadoras de dientes y promover la formación de dientes completos a partir de células madre de la pulpa dentaria.
	25	J.H. Yu y otros, 2007 Biología de la célula. Publicación inmediata	Desarrollar nuevos dientes a partir de células madre provenientes del tejido óseo.	Se aislaron células de hueso adulto, posteriormente fueron cultivadas en laboratorio para generar crecimiento de nuevos dientes.	Se logró aislar, cultivar y generar nuevo tejido dental; sin embargo, al ser trasplantado a la boca no se obtuvo éxito por incompatibilidad entre el tejido oral y el injerto.	Es posible generar tejido dental a partir de células madre; sin embargo la viabilidad y éxito del tratamiento aun sigue por ser perfeccionado.
	26	S Shi, PM Bartold, M Miura, PG Robey, S	Identificar y caracterizar células madre	Se aislaron células madre de la pulpa dental y el ligamento	El potencial del desarrollo de células cultivadas fue	Se encontró una metodología para lograr la supervivencia de los tejidos cultivados en laboratorio in vivo. Sin embargo, es más alta la

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		Gronthos. Eficacia de células madre mesenquimatosas para regenerarse y reparar la estructura dental	mesenquimatosas de tejidos dentales humanos, para la regeneración de tejidos dentales	periodontal de terceros molares humanos. Los tejidos fueron cultivados en colágeno para generar suspensiones de célula aisladas.	evaluado después del trasplante. Se logró generar gérmenes dentales	supervivencia en laboratorio que in vivo
VIABILIDAD	27	S. Gronthos. Y colaboradores 2002 Células Madre: Propiedades de líneas celulares de la pulpa dental humana.	Caracterizar la capacidad de auto-renovación, de diferenciación en multilinaje y la eficacia clonogénica de células madre de la pulpa dental humana	Se aislaron células madre de la pulpa dental de ratones y fueron trasplantados de nuevo en ratones inmunocomprometidos para generar un tejido pulpo-dental, demostrando su capacidad de auto-renovación	Las células madre aisladas y cultivadas en laboratorio fueron capaces de formar dentina ectópica.	Las condiciones de laboratorio favorecen la viabilidad de la terapia, sin embargo la situación en humanos que no pueden ser controlados de la misma manera que los ratones puede dificultar el proceso.
	28	Kawaguchi H, y colaboradores, 2005. El trasplante de células de las enfermedades periodontales. El nuevo tejido periodontal terapia regenerativa de médula ósea utilizando células madre	Desarrollar nuevos métodos de terapia periodontal utilizando células madre provenientes de la médula ósea.	Se aislaron células madre provenientes de la cresta iliaca, se cultivaron en laboratorio y fueron trasplantados en 7 pacientes en defectos óseos en la cirugía periodontal.	Se obtuvieron células de la cresta iliaca humana fueron cultivadas en colágeno para ser trasplantadas como tejido postquirúrgico	Aunque la supervivencia de los trasplantes ha sido elevada, se debe continuar con los ensayos clínicos necesarios para demostrar la eficacia de su aplicación clínica.

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		mesenquimales				
	29	D. Kaigler, P.H. Krebsbach ² , Z. Wang, E.R. West, K. Horger, and D.J. Mooney. El trasplante de células endoteliales promueve la regeneración ósea.	Determinar si las células endoteliales extraídas de la médula ósea, podían estimular la regeneración de hueso para la reparación de un defecto óseo.	Aislaron células madre endoteliales de la médula ósea que fueron trasplantadas. Histológicamente la formación de hueso fue analizada por medio de tomografía microcalculada (CT), y se evaluó la mineralización de matriz ósea.	Aumento significativo (el 40 %) en formación de hueso	Con la utilización de distintas técnicas se puede mejorar la viabilidad de los tejidos trasplantados garantizando una mayor supervivencia
	30	J.J. Mao, W.V. Giannobile, J.A. Helms, S.J. Hollister, P.H. Krebsbach, M.T. Longake, and S. Shi ⁶ . 2008 Ingeniería tisular craneofacial con células madre.	Generar un tejido hidroestabilizado del complejo ligamento periodontal/raíz que soporte una corona de porcelana.	Se aisló una colonia de células madre provenientes de la raíz apical y la pulpa de dientes humanos. Se implantaron en un cerdo tanto las células madre del ligamento como mesenquimales para generar un complejo raíz/periodonto capaz de apoyar una corona de porcelana, terminando en un diente funcional normal.	Se logró un tejido hidroestabilizado capaz de recuperar la fuerza del diente para soportar una corona.	El uso de células madre es factible en recuperación de ciertos tejidos dentales, sin embargo aún no se logra la neoformación de estructuras dentales viables en humanos.
	31	B.-M. Seo y colaboradores. 2005	Utilizar células del ligamento periodontal humano	Se aislaron células madre del ligamento periodontal de terceros	Se demostró que en los terceros molares humanos se	Los terceros molares incluidos son una de las principales fuentes de células madre en la cavidad oral. La criopreservación es una

UNIDAD DE ANÁLISIS 3: TEJIDOS DENTALES

TEMA	No.	AUTOR/ TÍTULO/ AÑO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	HALLAZGO	APRECIACIÓN
		Recuperación de células madre para la criopreservación del ligamento periodontal.	para probar la hipótesis que el humano tiene tejidos donde existen células madre adultas factibles a la criopreservación.	molares humanos. Fueron criopreservadas y cultivadas, a partir de las cuales se pudo generar posteriormente un nuevo tejido dental.	encuentran células factibles de ser cultivadas y reproducidas, así como criopreservadas para uso terapéutico posterior.	estrategia de mantenimiento de las células madre extraídas de estos molares para tratamientos futuros.
CONSIDERACIONES ÉTICAS	32	Mary Rice European Society for Human Reproduction and Embryology, 2008 Desarrollo de células madre a partir de un embrión humano en estadio de 4 células: esta novedad mundial puede reducir las preocupaciones éticas.	Aislar células madre en la primera etapa de división celular a las 24 horas de fecundación.	Los científicos utilizaron óvulos maduros donados por parejas atendidas en un centro de fertilización in vitro.	Se consiguió desarrollar células madre embrionarias humanas a partir de una única célula (o blastómero) de un embrión en la fase de 4 células,	Es la primera vez que se utiliza un cuestionario en línea para establecer una perspectiva transversal de la opinión ética de la comunidad mundial. Los investigadores comprobaron que un 47,1% discrepaba rotundamente del punto de vista planteado en la primera pregunta, mientras que sólo un 4,5% la suscribía rotundamente. El 4,1% estaba de acuerdo, el 10% no se pronunciaba y el 31,2% discrepaba, es decir que en total el 78,3% de los encuestados no estaba de acuerdo con la opinión de que es incorrecto utilizar hESCs para la investigación