

CÉLULAS MADRE EN ODONTOLOGÍA. NUEVOS PARADIGMAS

*Santiago Patricio Barzallo Cueva

* Odontólogo. Centro de especialidades NOUDENT.

Cuenca-Ecuador

Correspondencia:

Nombre: Santiago Patricio Barzallo Cueva

Correo electrónico:

santiagobarzallo@icloud.com

Dirección: Av. Miguel Cordero y Paucarbamba Edificio Work Center Oficina. 301

Código postal: 010102

Teléfono: (593)72880543

Fecha de recepción: 20-04-2019

Fecha de aceptación: 23-05-2019

Fecha de publicación: 30-06-2019

Membrete bibliográfico:

Barzallo S. Células madre en odontología. Nuevos paradigmas. Rev. Med Ateneo 2019; 21 (1): 93 - 103

Artículo de acceso abierto

RESUMEN

Las células madre son aquellas células que tienen la capacidad de auto-renovación y el potencial de diferenciación multilínea. Identificadas por primera vez en el sistema hematopoyético, están presentes también en otros tejidos del organismo. Las células madre pluripotentes pueden producir todas las células del embrión, incluidas las células germinales y las células derivadas de líneas ectodérmicas, mesodérmicas y endodérmicas llamadas "somáticas". Se pueden clasificarse en embrionarias y adultas según su estado evolutivo, y en relación con su potencialidad celular en totipotentes, pluripotentes y multipotentes, que actúan en la regeneración del tejido óseo, el ligamento periodontal y la dentina. Este fenómeno ha abierto una nueva era en la llamada medicina regenerativa al poder aprovechar los mecanismos de renovación celular para reparar los tejidos dañados. Se realizó una revisión bibliográfica acerca del uso de las células madre en el complejo bucofacial

Palabras clave: células madre, regeneración del tejido óseo, ligamento periodontal, dentina.

ABSTRACT

Stem cells are those cells that have the capacity for self-renewal and the potential for multilineage differentiation. Identified for the first time in the hematopoietic system, they are also present in other tissues of the organism. Pluripotent stem cells can produce all the cells of the embryo, the germ cells and the cells derived from ectodermal, mesodermal and endodermal lines called "somatic". It can be classified as embryonic and adult according to its evolutionary state, and in relation to its cellular potential in totipotent, pluripotent and multipotent, which act in the regeneration of bone tissue, the periodontal ligament and dentin. This phenomenon has been opened a new era in the so-called regenerative medicine to be able to use the cell renewal mechanisms to repair the appropriate tissues. A bibliographic review was made about the use of stem cells in the orofacial complex

Key words: stem cells, regeneration of bone tissue, periodontal ligament, dentin.

INTRODUCCIÓN

Las células madre son aquellas células que tienen la capacidad de auto-renovación y el potencial de diferenciación multilinea. Fueron identificadas por primera vez en el sistema hematopoyético, pero están presentes también en otros tejidos del organismo. Todas las células del embrión, pueden producir las células madre pluripotentes, incluidas las células germinales y las células derivadas de líneas ectodérmicas, mesodérmicas y endodérmicas "somáticas" las cuales pueden clasificarse en embrionarias y adultas según su estado evolutivo, y en relación con su potencialidad celular en totipotentes, pluripotentes y multipotentes, (1) que actúan en la regeneración del tejido óseo, el ligamento periodontal y la dentina. Este fenómeno ha abierto una nueva era en la llamada medicina regenerativa al poder aprovechar los mecanismos de renovación celular para reparar los tejidos dañados (2).

La hematopoyesis se mantiene a lo largo de la vida útil de un individuo por un pequeño número de células madre multipotentes que se desplazan lentamente desde un grupo más grande en reposo hacia el sitio de la lesión. Las células madre tienen la capacidad de auto renovarse y comprometerse con uno u otro de los linajes hematopoyéticos mediante un proceso aleatorio que induce un programa de proliferación y diferenciación dirigido por conjuntos de factores de transcripción.

Desde el año 2006, en muchos laboratorios de investigación ha sido posible crear células madre pluripotentes inducidas por "reprogramación", un proceso que involucra el trasplante de genes en células maduras, con reversión a un estado pluripotente. Las células madre pluripotentes inducidas (iPS) proporcionan el potencial para crear un tejido específico en un cultivo de tejido derivado de una célula somática completamente diferente. El trasplante de células madre puede tener la capacidad de modificar el tejido enfermo de manera paracrina, sin injerto real.

El desarrollo de los dientes se produce a través de la señalización inductiva entre las células epiteliales orales y ectomesenquimales, ambas originadas a partir de células de la cresta neural que migran. La capacidad de crear nuevos odontoblastos a lo largo de la vida en respuesta al daño sugirió una fuente de células madre dentro de la pulpa dental. Gronthos et al. (2000) (3) aislaron y caracterizaron estas células madre y las denominaron células madre de pulpa dental (DPSC). Estas células mostraron similitudes y diferencias importantes con las células estromales de médula ósea humana (BMSC). Posteriormente, Shi y Gronthos (2003) (4) demostraron que la mayoría de los DPSC expresaban el marcador de pericito 3G5 en comparación con una expresión minoritaria en los BMSC. Recientemente, Karaöz et al. (2011) (5) extendieron la comparación de DPSCs y BMSCs [también definidas como células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMMSCs)] para confirmar las características neurogliales intrínsecas de las DPSCs y la diferenciación en células endoteliales neurales y vasculares in vitro. Mitsiadis et al. (2011) (6) revisaron el nicho en torno a los DPSC y exploraron la importancia de la señalización de Notch (proteína transmembrana) en el proceso de reparación de la dentina.

Las células madre de la cavidad bucal son células que poseen un potencial de multidiferenciación y por tanto pertenecen al grupo de células madre adultas con la capacidad para formar

células con carácter osteodontogénico, adipogénico y neurogénico, (7) algunos autores han identificado varios grupos de células madre de la cavidad bucal:

a). Las células madre que aparecen en pulpa de dientes temporales (SHED Cells) cuando son manipuladas enzimáticamente y sometidas a factores tisulares de crecimiento son capaces de diferenciarse en células nerviosas, adipositas y odontogénicas (8) (9)

En relación con las células iPS de las células madre de la pulpa dental, Yan et al., (10) en el año 2010 reprogramaron DPSCs humanos en células iPS usando los cuatro factores: Lin28, Nanog, Oct4 y Sox2 o c-Myc, Klf4, Oct4 y Sox2. Los iPS hDPSCs mostraron una morfología de hES, expresaron marcadores de hES y formaron cuerpos embrioides in vitro y teratomas in vivo, que contenían tejidos de las tres capas germinales.

A raíz de esto, Oda et al. En el mismo año 2010 (11), demostró la generación iPS de DPSCs por transducción retroviral con Oct3 / 4, Sox2 y Klf4 sin la necesidad de Myc o Lin28. Ambos estudios demostraron que las DPSC obtenidas de terceros molares humanos, generalmente considerados desechos clínicos, son una fuente valiosa para las células iPS. Esto fue evidenciado por el estudio de Tamaoki et al., en el 2010 (12) que demostró la idoneidad de los DPSC como fuente de bancos de células iPS.

Recientemente, Yoo et al., en el año 2013 (13) usaron dos factores no oncogénicos, Oct4 y Sox9, para generar sustratos potenciales para células progenitoras endoteliales (EPC) de hDPCs. Las 2H hDPC-hiPSCs se diferenciaron en CD34 + EPCs multipotentes capaces de diferenciarse en células musculares lisas y endoteliales funcionales, con efectos terapéuticos bien documentados en modelos de ratón de isquemia de extremidades posteriores e infarto de miocardio. Este estudio demuestra el potencial prometedor de las células derivadas de la pulpa dental, incluidas las DPSC, para futuras aplicaciones terapéuticas que utilizan células iPS.

En definitiva, la pulpa dental humana ofrece una fuente fascinante de células madre adultas. La vía de desarrollo que genera DPSC da como resultado un tipo de célula que puede contribuir a la regeneración de numerosos tipos de tejidos. Potencialmente, los DPSC podrían ser fáciles de separar de los dientes que se pierden naturalmente durante la infancia o que se extraen quirúrgicamente debido a la impactación. Se está realizando una gran cantidad de publicaciones para respaldar el uso clínico de DPSC en odontología, ortopedia y otras aplicaciones.

b). A su vez, las células madre que se encontraron en la pulpa de dientes permanentes (DPSC 2) se caracterizan por su capacidad de regenerar el complejo pulpo-dentinal, además de expresar marcadores óseos como las sialoproteínas óseas y fosfatasa alcalina, entre otros. Los terceros molares son la principal fuente de células madre adultas de los dientes permanentes. Sin embargo, las células madre de pulpa dental tienen diferentes características en términos de sus condiciones de cultivo. El éxito del cultivo de células madre se rige por su nicho microambiental. Por lo tanto, estudiaron los efectos del nicho de cultivo en la expansión a largo plazo de las células madre de la pulpa dental, en términos de morfología celular, cinética de crecimiento, patrón de senescencia, capacidad de diferenciación de la expresión del marcador de la superficie celular y densidad de placa de siembra de células madre de pulpa dental en cuatro diferentes medios.

Se encontró que la composición de medios más óptima para preservar las características fenotípicas y el potencial de diferenciación para la prolongación de los medios basales probados, son los medios esenciales mínimos alfa y los medios esenciales mínimos eliminados, complementados con un 10% de suero bovino fetal resultan ser la composición de medios más óptima para preservar las características fenotípicas y el potencial de diferenciación durante períodos prolongados en comparación con DMEM-F12 y DMEM-LG. La densidad de placas se ha demostrado que afecta el rendimiento general.

Como conclusión, la adopción de un sistema de cultivo apropiado mejoró significativamente el rendimiento celular, permitiendo así el logro de rendimientos suficientes para aplicaciones terapéuticas que economizan en términos de costo de producción y minimizan la densidad de células de siembra para un rendimiento máximo.

Las células del estroma mesenquimatoso (MSC), con su capacidad de auto-renovación y potencial multilinaje en medicina regenerativa, están atrayendo mucha atención debido a su potencial terapéutico para la reparación y el reemplazo de tejidos y órganos que han perdido sus funciones debido al envejecimiento, enfermedad, daño y defectos congénitos (Langer y Vacanti 1999; (14) Grinnemo et al. 2004; Atala 2005 (15); Bonab et al. 2006) (16). El MSC se identificó inicialmente en la médula ósea pero más tarde también se aisló de otros tejidos como el adiposo, el periostio, el tendón y otros más.

Se cree que los tejidos de la pulpa dental (DPT) se derivan de las células de la cresta neural que migran durante el desarrollo temprano y se ha demostrado que albergan varias poblaciones de células madre / progenitoras multipotentes (Lu et al. 2005) (17). Se considera que los DPT son tejidos de origen atractivos para las MSC, ya que no son controvertidos y de fácil acceso, y tienen una gran cantidad de donantes y no existe riesgo de incomodidad para el donante (Lee et al. 2006) (18).

Al referirnos a la pulpa dental, las células estromales mesenquimales (DPSC) residen en la cavidad central de los dientes que contienen el tejido pulpar. Estas células, reportadas por primera vez en el año 2000 por Gronthos et al. (19) comparten funciones similares a las BM- MSC y pueden diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y tipos de células neurónicas (Gronthos et al. 2000 (19); Laino et al. 2006) (20) *in vitro*. Cuando se implantan por vía subcutánea en ratones, las DPSCs secretan dentina, se diferencian en odontoblastos y forman estructuras similares a los dientes (Iohara et al. 2006) (21).

c). Las células madre que se encuentran en los espacios periodontales (PDLSCs) se caracterizan por presentarse en la vecindad de los vasos sanguíneos. Varios estudios afirman que el ligamento periodontal tiene poblaciones de células que pueden diferenciarse tanto hacia cementoblastos como hacia osteoblastos. Los análisis *in vivo* con PDLSC realizados en ratones inmunocomprometidos, sugirieron la participación de estas células en la regeneración del hueso alveolar al propiciar la formación de una fina capa de tejido muy similar al cemento que, además de contar entre sus componentes con fibras colágenas, se asociaron íntimamente al hueso alveolar próximo al periodonto regenerado. (22,23)

El periodonto, la estructura de soporte para los dientes, consiste en ligamento periodontal, cemento, encía y hueso alveolar. El ligamento periodontal conecta el cemento de cada diente con el hueso alveolar circundante tanto en el maxilar superior como en la mandíbula en humanos. Entre las enfermedades dentales más comunes, la periodontitis, la enfermedad

más prevalente en personas mayores de 30 años, destruye el periodonto de forma irreversible y permanente (22). Actualmente, no se dispone de una medida de regeneración efectiva para el periodonto destruido (23,24), pero la regeneración tisular utilizando células madre ha sido un candidato prometedor para el propósito de la regeneración periodontal (25).

Estas células madre derivan de tejidos dentales humanos, que comparten las características comunes de la auto-renovación, la multipotencia y el potencial clonogénico (26). Aunque los marcadores universales de células madre para estas células no están disponibles en la actualidad, estas células se han considerado células madre postnatales, que desempeñan un papel importante en la sanación de tejidos que se han destruido de alguna manera.

Otro tipo de célula madre dental se deriva de los restos de células epiteliales de Malassez, un tipo de célula de origen epitelial. Estas células también han compartido características con otras células madre adultas (27,28).

d). En las células madre de la mucosa bucal (hOMSCs) los queratocitos también han sido aislados y cultivados, expresan totipotencialidad y son capaces de reparar defectos de lesiones cutáneas de baja inmunogenicidad. (29,30)

Ahora existe un creciente cuerpo de evidencia para apoyar la noción de que las células orales / progenitoras orales existen y son distintas de las células madre mesenquimales (MSC) derivadas de la médula ósea. Dicha población de células progenitoras ofrece ventajas sobre las células madre mesenquimales de la médula ósea (BMMSC) convencionales, ya que estas células derivadas del tejido oral ofrecen una población de células progenitoras de fácil acceso que son reproducibles y capaces de diferenciarse en múltiples linajes distintos.

La capacidad de algunos progenitores orales para inmunodeprimir potentemente (de maneras independientes de la dosis y el contacto) y evadir el sistema inmunológico podría tener ramificaciones de gran alcance para terapias y aplicaciones clínicas. Estas incluyen aplicaciones de ingeniería de tejidos alogénicos, así como su potencial obvio en el tratamiento directo de trastornos relacionados con el sistema inmunológico. Algunas de estas poblaciones de células progenitoras orales ofrecen ventajas directas sobre las BMMSC utilizadas actualmente, no solo por el hecho de que se necesitarían menos células para inducir la inmunosupresión (de ahí un impacto significativo en la ampliación y el costo para el desarrollo como terapéutico), sino que se puede aislar de manera confiable de un sitio de biopsia de fácil acceso sin cicatrices o mínimas para el donante. Además, la naturaleza clonogénica de algunas de estas fuentes celulares, en comparación con las poblaciones heterogéneas de BMMSC, significa que se podrían lograr resultados reproducibles y predecibles y puntos finales clínicos para brindar beneficios tangibles a los pacientes y proveedores de atención médica

e). Células madre de la papila apical (SCAP). La papila apical hace referencia al tejido blando situado en los ápices de los dientes permanentes; las SCAP son las precursoras de los odontoblastos primarios, responsables de la formación de la dentina radicular, mientras que las células madre de la pulpa son probablemente las precursoras de los odontoblastos encargados de formar dentina reparativa. (31,32)

f). Células madre del folículo dental (DFPCs). El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea al órgano del esmalte y la papila dental del germen del diente permanente en formación. Las DFPCs han sido aisladas de folículos dentales de terceros molares que

muestran una morfología típica de fibroblasto *in vitro*, se demostró que después de la inducción su diferenciación es osteogénica. (31,32)

El folículo dental humano (DF) es un saco de tejido y, como parte del germen dental, rodea todo el órgano del esmalte y limita la papila dental en las etapas iniciales del desarrollo dental. Este tejido se deriva del mesénquima dental y, al igual que otros tejidos germinales de los dientes (el órgano del esmalte o la papila apical dental) desaparece durante el desarrollo del diente. En contraste con el órgano del esmalte, el DF se puede separar de los terceros molares humanos impactados después de la extracción del diente. La histología muestra que el DF humano es un tejido conectivo colágeno con forma de herradura interrumpido por grupos de células epiteliales. Muchas células del DF expresan marcadores celulares típicos de la cresta neural, como la nestina (33). Estas células son representantes del origen de las células de la cresta neural del mesénquima dental. El DF desempeña funciones centrales para dos procesos de desarrollo: a) erupción dental y b) desarrollo de la raíz dental.

La interrupción de la capa de células epiteliales (HERS) y el acceso de las células migratorias desde el DF hasta la dentina de la raíz subyacente determinan el inicio tanto del desarrollo de la cementogénesis como del ligamento periodontal. Las células migran del DF a la dentina de la raíz generada anteriormente y se diferencian en cementoblastos y / o fibroblastos PDL, que sintetizan, por ejemplo, fibras de colágeno (fibras de Sharpey) para conexiones estrechas entre la raíz del diente y el hueso alveolar circundante (34). Estas observaciones histológicas consideraron la presencia de células indiferenciadas en el DF.

El DF contiene varios tipos de células madre multipotentes. Las pruebas en animales para la regeneración del tejido facial oral ya han demostrado con éxito el potencial de las células madre del DF para la medicina regenerativa, aunque se recomiendan ensayos adicionales antes de que estas células puedan analizarse en estudios clínicos. Además, los DFC también son los progenitores genuinos para todos los tipos de células periodontales y, por lo tanto, son importantes para la ciencia básica con respecto al desarrollo del aparato periodontal. Se pueden esperar nuevos conocimientos sobre los procesos celulares después de los estudios *in vitro* con DFC en el futuro. Los resultados de los estudios *in vitro* con DFC y las pruebas de animales con células madre para la regeneración del tejido dental inspirarán nuevas tendencias en la odontología moderna

g). Parece que las células progenitoras epiteliales dentales no están disponibles en los tejidos humanos para la regeneración dental de los dientes, ya sea para la generación de dientes completos o para tejidos dentales específicos, como el esmalte. La forma de proceder es generar las células para estos fines a partir de tejidos que no sean tejidos dentales. Por lo tanto, la investigación sobre células progenitoras y progenitoras epiteliales en dientes con la capacidad de renovación limitada y continua, respectivamente, será importante. La caracterización del progenitor epitelial y las células madre, y la determinación de su capacidad para generar dientes enteros y / o esmalte son objetivos interesantes para futuras investigaciones. Las células epiteliales de los restos de Malassez (ERM) son las únicas células epiteliales dentales presentes en los dientes adultos. Recientemente se demostró que exhiben propiedades de células madre y que pueden sufrir una transición epitelial-mesenquimatosa y producir tejidos mesenquimatosos del ligamento periodontal (35).

En los modelos experimentales de células madre epiteliales en el incisivo del ratón en crecimiento continuo se demostró que el factor de transcripción (Sox2) es un marcador

específico de las células madre epiteliales en el incisivo de ratón en continuo crecimiento (36). Sox2 se expresa en varias células madre, incluidas las células ES, y es uno de los factores de reprogramación iPSC (37,38). Durante el desarrollo del incisivo del ratón, la expresión de Sox2 es abundante en el epitelio del germen del incisivo temprano y se restringe progresivamente durante la morfogénesis hacia el lado lingual, y alrededor del nacimiento hasta el nicho de las células madre en el asa cervical (36). Las asignaciones de destino genético a corto y largo plazo de células Sox2 + en incisivos de ratones postnatales y adultos revelaron que las células Sox2 + dan lugar a todos los destinos celulares del epitelio dental: los ameloblastos; SI; SR; OEE; y células ERM.

¿Nos preguntamos si las células epiteliales de ventilador y progenitor para reemplazo de dientes, podría aplicarse en mamíferos, por ende, en humanos?

Recientemente se ha observado un exceso de epitelio dental en asociación con los dientes supernumerarios en la Displasia Cleido Craneal (CCD), lo que sugiere que la lámina dental puede haberse mantenido (39). Esto sugiere que la detención del reemplazo de dientes en una ronda en mamíferos puede ser el resultado de un cambio en la red reguladora de genes responsable del suministro continuo de progenitores epiteliales. De hecho, la formación continua de dientes puede ser inducida experimentalmente en ratones al atacar el epitelio dental.

En lo referente a la lámina dental como origen de las células epiteliales en los dientes, podemos decir que, en todos los vertebrados, los primeros dientes se inician a partir de la lámina dental epitelial, también llamada banda odontogénica o lámina dental primaria.

Se ha sugerido que la lámina dental contiene células madre para la formación de dientes, pero no se han identificado células madre de buena fe en la lámina dental (40). La observación de que Sox2 se expresa específicamente en el sitio de la lámina dental embrionaria del ratón está en línea con las propiedades de las células madre / progenitoras de las células (41). Sox2 parece expresarse específicamente en los progenitores epiteliales que generan nuevos dientes, incluida la lámina dental primaria, la lámina dental de sucesión para los dientes de reemplazo y los molares posteriores, así como en las células madre incisivas que soportan el crecimiento continuo. Por lo tanto, las características moleculares de las células madre epiteliales y progenitoras dentales pueden estudiarse clasificando las células Sox2 +.

En conclusión, el estudio de las células madre epiteliales en los dientes humanos se ve obstaculizado por el hecho de que el epitelio dental, con la excepción de las células ERM, se pierde después de la finalización del desarrollo dental. Hasta ahora no se conoce la función de las células ERM, y tampoco se sabe si exhiben características de las células madre. La investigación sobre células ERM es desafiante porque se forman en una etapa tardía del desarrollo del diente cuando los tejidos de los dientes y los huesos ya están mineralizados. Además, dado que las células ERM se localizan en la superficie de la raíz como una red celular fina y delgada, el acceso a ellas es un desafío. Sin embargo, incluso si hubiera células madre dentro de la ERM, es poco probable que puedan ser recolectadas de pacientes con el fin de la regeneración dental humana.

Hasta ahora, el incisivo de ratón en continuo crecimiento es el mejor modelo para la investigación sobre células madre epiteliales dentales. Las células madre incisivas son las únicas células madre epiteliales dentales que se han caracterizado hasta cierto punto, y se está trabajando mucho a nivel internacional en muchos laboratorios que hacen uso de la

genética de ratones. Las únicas otras células madre epiteliales dentales descubiertas hasta ahora son las células madre que soportan el reemplazo continuo de los dientes en reptiles como el gecko y el caimán (42,43). Estos modelos animales tienen, sin embargo, restricciones concernientes al análisis experimental.

Además del estudio de las células madre en la renovación del incisivo, el ratón se puede usar como modelo para estudiar las células progenitoras epiteliales en la lámina dental. La lámina dental primaria en los embriones es el origen de todos los epitelios dentales y, por lo tanto, es probable que sea la fuente original de células madre epiteliales en los dientes. La lámina dental primaria y sus células madre putativas hasta ahora no se han caracterizado en ninguna especie. Dado que los ratones no tienen reemplazo dental, las propiedades de la lámina dental sucesional no se pueden estudiar en modelos de ratón. Sin embargo, la lámina dental posterior al primer molar del ratón que genera secuencialmente la segunda y la tercera molares parece ser muy similar a la lámina sucesional de los dientes de reemplazo, y puede usarse para estudiar las propiedades de los progenitores de los epitelios dentales. Finalmente, dado que Sox2 se expresa en la lámina dental en muchas especies de reptiles y mamíferos, incluidos los humanos, así como en las células madre epiteliales de la renovación de dientes en roedores, se puede usar como marcador para las células madre epiteliales y progenitoras del diente en futuras investigaciones.

Parece que las células progenitoras epiteliales dentales no están disponibles en los tejidos humanos para la regeneración dental de los dientes, ya sea para la generación de dientes completos o para tejidos dentales específicos, como el esmalte. La forma de proceder es generar las células para estos fines a partir de tejidos que no sean tejidos dentales. Por lo tanto, la investigación sobre células progenitoras y progenitoras epiteliales en dientes con la capacidad de renovación limitada y continua, respectivamente, será importante. La caracterización del progenitor epitelial y las células madre, y la determinación de su capacidad para generar dientes enteros y / o esmalte son objetivos interesantes para futuras investigaciones en el campo de la Odontología.

BIBLIOGRAFIA

1. Cruañas Hernández AM, Martínez Castro E, Bermudo Cruz R. Estomatología Regenerativa. De las células madres a la ingeniería tisular. 2008; (230).
2. Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E. Tras las huellas de las células madres. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2010; 26 (2).
3. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J et al. 2000; Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci 97: 13625–13630.
4. Shi S, Gronthos S. 2003; Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. J Bone Miner Res 18: 696–704.
5. Karaoz E, Demircan PC, Sağlam Ö et al. 2011; Human dental pulp stem cells demonstrate better neural and epithelial stem cell properties than bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Histochem Cell Biol 136: 455–473.
6. Mitsiadis TA, Feki A, Papaccio G et al. 2011; Dental pulp stem cells, niches, and Notch signaling in tooth injury. Adv Dent Res 23: 275–279.
7. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2009; 25(1).
8. González Orta LJ, Font Rytzner A, De Nova García MJ. Investigación con células madres de origen dentario. Actualización. Gaceta Dental Digital 2011;(223)
9. Sánchez Garcés MA, Vilchez Pérez MA, Cortell Ballester I, Núñez Urrutia S, Sala Pérez S, Gay Escoda C. Revisión bibliográfica de Implantología Bucofacial: Primera parte. Avances en Periodoncia 2010;22(2).
10. Yan X, Qin H, Qu C et al. 2010b; iPS cells reprogrammed from human mesenchymal-like stem/progenitor cells of dental tissue origin. Stem Cells Dev 19: 469–480
11. Oda Y, Yoshimura Y, Ohnishi H et al. 2010; Induction of pluripotent stem cells from human third molar mesenchymal stromal cells. J Biol Chem 285: 29270–29278.
12. Tamaoki N, Takahashi K, Tanaka T et al. 2010; Dental pulp cells for induced pluripotent stem cell banking. J Dent Res 89: 773–778.
13. Yoo CH, Na HJ, Lee DS et al. 2013; Endothelial progenitor cells from human dental pulp-derived iPS cells as a therapeutic target for ischemic vascular diseases. Biomaterials 34: 8149–8160.
14. Langer R. S.; Vacanti J. P. Tissue engineering: the challenges ahead. Sci Am 280: 86–89; 1999.
15. Atala A. Tissue engineering, stem cells and cloning: current concepts and changing trends. Expert Opin Biol Ther 5: 879–882; 2005.
16. Bonab M. M.; Alimoghaddam K.; Talebian F.; Ghaffari S. H.; Ghavamzadeh A.; Nikbin B. Aging of mesenchymal stem cell in vitro. BMC Cell Biol 7: 14; 2006.
17. Lu L.; Zhao C.; Liu Y.; Sun X.; Duan C.; Ji M.; Zhao H.; Xu Q.; Yang H. Therapeutic benefit of TH-engineered mesenchymal stem cells for Parkinson's disease. Brain Res Protoc 15(1): 46–5; 2005.
18. Lee R. H.; Seo M. J.; Reger R. L.; Spees J. L.; Pulin A. A.; Olson S. D.; Prockop D. J. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. Proc Natl Acad Sci USA 103(46): 17438–17443; 2006.
19. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J et al. 2000; Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci 97: 13625–13630
20. Laino G, Carinci F, Graziano A et al. 2006; In vitro bone production using stem cells derived from human dental pulp. J Craniofac Surg 17: 511.
21. Iohara K, Zheng L, Ito M et al. 2006; Side population cells isolated from porcine dental pulp tissue with self-renewal and multipotency for dentinogenesis, chondrogenesis, adipogenesis, and neurogenesis. Stem Cells 24: 2493–2503.

22. Xiong J, Mrozik K, Gronthos S, Bartold PM. Epithelial cell rests of Malassez contain unique stem cell populations capable of undergoing epithelial–mesenchymal transition. *Stem Cells Dev* 2012;21(11):2012–25.
23. Chen FM, Sun HH, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. *Biomaterials* 2012;33(27):6320–44.
24. Ding G, Liu Y, Wang W, Wei F, Liu D, Fan Z, et al. Allogeneic periodontal ligament stem cell therapy for periodontitis in swine. *Stem Cells* 2010;28(10):1829–38.
25. Hynes K, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Clinical utility of stem cells for periodontal regeneration. *Periodontol* 2000 2012;59(1):203–27.
26. Huang GT, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res* 2009;88(9):792–806.
27. Nam H, Kim J, Park J, Park J C, Kim J W, Seo B M, et al. Expression profile of the stem cell markers in human Hertwig's epithelial root sheath/ epithelial rests of Malassez cells. *Mol Cells* 2011;31(4):355–60.
28. Sonoyama W, Seo B M, Yamaza T, Shi S. Human Hertwig's epithelial root sheath cells play crucial roles in cementum formation. *J Dent Res* 2007;86(7):594–9.
29. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2009;25(1)
30. Jinhua Y, Huxia H C, Chunbo T, Yuanfei L. Differentiation potential of STRO-1+ dental pulp stem cells changes during cell passaging. *BCM cell Biology* 2010;11
31. Huang J, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal Stem cells derived from dental tissues vs those from other sources: Their Biology and regenerative medicine. *Journal of Dental Research* 2009 ;88(9).
32. Lui H, Cas T. Dental application potential of mesenchymal stromal cells and embryonic stem cells. *J Den Res.* 2010;13(2).
33. Morsczech C, Gotz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kuhn U, Mohl C, et al. Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol* 2005;24(2):155–65.
34. Diekwisch T G. The developmental biology of cementum. *Int J Dev Biol* 2001;45(5–6):695–706.
35. Xiong J, Mrozik K, Gronthos S, Bartold PM. Epithelial cell rests of Malassez contain unique stem cell populations capable of undergoing epithelial–mesenchymal transition. *Stem Cells Dev* 2012;21(11):2012–25.
36. Juuri E, Saito K, Ahtiainen L, Seidel K, Tummers M, Hochedlinger K, et al. Sox2+ stem cells contribute to all epithelial lineages of the tooth via sfrp5 + progenitors. *Dev Cell* 2012;23(2):317–28.
37. Avilion A A, Nicolis S K, Pevny L H, Perez L, Vivian N, Lovell-Badge R. Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function. *Genes Dev* 2003;17(1):126–40.
38. Arnold K, Sarkar A, Yram M A, Polo J M, Bronson R, Sengupta S, et al. Sox2(+) adult stem and progenitor cells are important for tissue regeneration and survival of mice. *Cell Stem Cell* 2011;9(4):317–29.
39. Lukinmaa P L, Jensen B L, Thesleff I, Andreasen J O, Kreiborg S. Histological observations of teeth and periodontal tissues in cleidocranial dysplasia imply increased activity of odontogenic epithelium and abnormal bone remodeling. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1995;15(4):212–21.
40. Smith M M, Fraser G J, Mitsiadis T A. Dental lamina as source of odontogenic stem cells: evolutionary origins and developmental control of tooth generation in gnathostomes. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2009;312B(4):260–80.
41. Juuri E, Jussila M, Seidel K, Holmes S, Ping W, Richman J, et al. Sox2 marks epithelial competence to generate teeth in mammals and reptiles. *Development* 2013;140(7):1424–32.

42. Handrigan GR, Leung KJ, Richman JM. Identification of putative dental epithelial stem cells in a lizard with life-long tooth replacement. *Development* 2010;137(21):3545–9.
43. Wu P, Wu X, Jiang TX, Elsey RM, Temple BL, Divers SJ, et al. Specialized stem cell niche enables repetitive renewal of alligator teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(22):E2009–18.

CONTRIBUCIÓN DEL AUTOR

Barzallo S: Recolección de datos, revisión bibliográfica y escritura del manuscrito, con lectura y aprobación de la versión final.

INFORMACIÓN DEL AUTOR: Odontólogo del Centro de Especialidades NOUDENT. Cuenca-Ecuador

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no reporta conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO.

Autofinanciado por el autor.

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Barzallo S. Células madre en odontología. Nuevos paradigmas. *Rev. Med Ateneo* 2019; 21 (1): 93 - 103