

Aplicaciones odontológicas de las células madre pulpares de dientes temporales y permanentes. Revisión de estudios *in vivo*.

Dental applications of pulpal stem cells of temporary and permanent teeth. Review of in vivo studies.

Odette Guadarrama Plata,* Luis Javier Guadarrama Quiroz,** Norma Leticia Robles Bermeo***

RESUMEN

La terapia con células madre ha atraído la atención médica como una alternativa al trasplante de órganos considerando las características que presentan estas células *in vivo*. En los últimos años la odontología ha despertado gran interés en el potencial terapéutico de las células madre obtenidas del tejido pulpar dental. La principal característica de estas células es su gran capacidad de proliferación, multidiferenciación, autorrenovación y la habilidad de diferenciarse en varios tipos de células como los odontoblastos, osteoblastos, adipocitos, condrocitos y células neurales. Acerca de las células multipotenciales existe una alta probabilidad en la regeneración de tejidos dentales así como la sustitución de materiales, los cuales son utilizados actualmente en odontología por materiales biológicos. Estudios y experimentos científicos *in vivo* han demostrado la utilidad y viabilidad de las células madre pulpares para el tratamiento de lesiones bucales así como el potencial terapéutico y la regeneración de nuevos tejidos. En la revisión se incluyen estudios *in vivo* sobre la aplicación odontológica de las células madre pulpares de los órganos dentarios temporales y permanentes. También se muestra el potencial de regeneración tisular, beneficios y aplicaciones clínicas con la finalidad de proporcionar información puntual a los lectores acerca de la seguridad y los alcances de la terapia con estas células enfocadas en la regeneración, reparación o reemplazo de tejidos y órganos de la cavidad oral.

Palabras clave: Células madre pulpares, terapia celular, odontología regenerativa, ensayos clínicos.

ABSTRACT

Stem cell therapy had attracted the medical attention as an alternative to organ transplantation, considering the characteristics these cells have in vivo. In recent years, dentistry has aroused great level of interest in the potential therapeutic of stem cells derived from dental pulp tissue. The main characteristic of dental pulp stem cells is the high capacity of proliferation, multidifferentiation, self-renewal and the ability to differentiate into other cell types such as odontoblasts, osteoblasts, adipocytes, chondrocytes and neural cells. In regard to multipotential cells there is a high probability about dental tissue regeneration as well as the material substitution, which are currently used in dentistry by biological materials. Therefore scientific studies and experiments in vivo have proved the usefulness and feasibility of pulp stem cells for treatment of buccal lesions, as well as therapeutic potential and tissue regeneration. In this review are included in vivo studies about the dental applications of stem cells from primary and permanent teeth. The potential tissue regeneration, benefits and clinical applications are shown, aimed to provide punctual and complete information to readers about the safety and therapeutic scope with dental pulp stem cells, focused on regeneration, replacement of tissues and organs of the oral cavity.

Key words: Dental pulp stem cell, stem cell therapy, regenerative dentistry, clinical trial.

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano se compone de alrededor de 200 tipos de células que se desarrollan a partir de

células madre. Éstas son células indiferenciadas con la capacidad de convertirse en cualquier tipo de tejido del organismo. Cuentan con cuatro propiedades generales: no son especializadas, tienen un alto potencial de autorrenovación (dividirse continuamente y dar lugar a células progenitoras),¹⁻⁴ presentan gran proliferación y diferenciación, dando lugar a células especializadas.⁴⁻⁷ Existen dos tipos de células madre según su origen:^{3,7} embrionarias y postnatales (adultas); dependiendo la fase en la que se encuentran se diferencian en totipotenciales, pluripotenciales y multipotenciales.^{3,4,8-10}

* Pasante de Cirujano Dentista. Egresada.

** Especialista en Estomatología Pediátrica. Profesor de tiempo completo.

*** Maestría en Ciencias de la Educación. Profesor de tiempo completo.

Facultad de Odontología, Universidad Autónoma del Estado de México.

Recibido: 06 Junio 2017. Aceptado para publicación: 24 Mayo 2018.

Las células embrionarias son producidas a partir de la fecundación,¹¹ son consideradas totipotenciales porque originan un embrión. Al formarse el blastocisto se identifican células pluripotenciales, diferenciándose en las tres líneas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo).^{12,13}

Las células adultas son multipotenciales, encontrándose entre las células de un órgano y su rol principal es reparar y mantener los tejidos del área.^{5,14} Están presentes en médula ósea, tejido graso, músculos, sangre y órganos dentarios.^{6,15} Las células madre derivadas de los dientes destacan por su elevado potencial de multidiferenciación y la capacidad de diferenciarse en tejidos osteo/odontogénicos, adipogénicos y neurogénicos.^{4,5,16-18} Estas células residen en nichos específicos en el complejo dental, como: DPSCs (células troncales de la pulpa dental), SHED (células troncales de dientes temporales recientemente exfoliados), PDLSCs (células troncales del ligamento periodontal), ABSCs (células troncales de la papila dental), SCAP (células troncales de la papila apical) y PAFSCs (células troncales del folículo periapical).^{4,6}

En esta investigación se presentan los estudios más representativos *in vivo* que han evaluado las posibilidades de las células madre de la pulpa para la odontología regenerativa.

ANTECEDENTES

Origen embriológico

Los tejidos dentales se originan a partir de células que se desarrollan entre la tercera y cuarta semana de vida intrauterina. Durante este periodo se forman las tres capas germinativas y comienza el proceso de formación del estomodeo, donde se origina la cresta neural, que adquiere características mesenquimales y diferenciándose en células neuronales, melanocitos y odontoblastos.¹² La característica más importante del desarrollo dental es durante la sexta semana, manifestándose la formación de la lámina dental, originando 10 crecimientos epiteliales dentro del ectomesénquima de cada maxilar (futuros órganos dentales deciduos). Las células ectomesenquimales proliferan, se diferencian en ameloblastos formando el esmalte y en odontoblastos en la papila dental. Al mineralizarse estos tejidos se forma la dentina y la porción central de la papila se convierte en la pulpa dental, asimismo se diferencian las células de tejidos de soporte del diente.¹³

Pulpa dental

Es un tejido conectivo, vascularizado e inervado que se constituye por 75% de agua y 25% de materia orgánica; esta última formada por odontoblastos, fibroblastos, célu-

las mesenquimales indiferenciadas (DPSCs y SHEDs), entre otras.^{13,19} Presenta el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), poderoso estimulante de proliferación y diferenciación de células vasculares,¹³ siendo el factor angiogénico más eficaz que juega un papel importante en el control de la permeabilidad vascular durante eventos fisiológicos y patológicos,²⁰ respondiendo ante la progresión de alguna patología dental.

Las células madre de dientes permanentes (DPSCs) fueron identificadas en el año 2000 por Gronthos y cols., basándose en sus rasgos de autorrenovación *in vivo*.¹ En 2003 Miura y cols. encontraron que los dientes primarios sanos con exfoliación normal también presentan células madre (SHEDs)¹⁶⁻¹⁸ y se pueden caracterizar, aislar, criopreservarse y guardarse por un periodo largo de tiempo.⁴ Las células pulpares son multipotenciales por la diferenciación en células angiogénicas, osteogénicas, odontogénicas, adipogénicas, condrogénicas, neurogénicas y miogénicas (Cuadro I).

INGENIERÍA TISULAR

Es un campo interdisciplinario que aplica los principios de ingeniería a la biología y a la medicina desarrollando estrategias para la regeneración de órganos o tejidos dañados. Se basa en tres componentes: células madre, andamios y factores de crecimiento. Los trasplantes celulares se realizan a través de los andamios, siendo estructuras tridimensionales que regulan las actividades celulares,^{21,22} evitando patrones aberrantes en el organismo y son utilizados como vehículo, ya que proporcionan la siembra, la adhesión, la proliferación y la distribución de células. Las principales propiedades de un andamio ideal son: la biocompatibilidad, que optimiza la regeneración del tejido sin efectos secundarios de respuesta inmune y la biodegradabilidad, para poder ser absorbido con el crecimiento celular.²³ Cuando las células madre pulpares se trasplantan en andamios de porción dental, generan un tejido muy similar a la pulpa, se diferencian en odontoblastos funcionales que originan dentina nueva y en células vasculares, encargadas del proceso de angiogénesis.²⁴⁻²⁶

APLICACIONES CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS

Células pulpares (DPSCs y SHEDs)

Las DPSCs se obtienen de dientes permanentes, supernumerarios y ectópicos.¹⁵ Estudios *in vivo* demuestran que tienen mayor capacidad odontogénica,²⁷ alto potencial angiogénico, neurogénico y osteogénico comparadas con las células de la médula ósea.^{15,28} Se ha comprobado

Cuadro I. Potencial de diferenciación de las células madre pulpares (DPSCs y SHEDs).

Potencial de diferenciación	Líneas de diferenciación	Tejido desarrollado
Angiogénico	VEGF y *VEGFR2 ^{17,18,20,24-26,44,55-58}	Angiogénesis y homeostasis
Osteogénico	Osteoblastos, ^{1,3,4,19,20,36,59-61} osteocalcina, osteonectina, osteopontina, fosfatasa alcalina ^{18,20}	Pulpa dental Osteogénesis Hueso alveolar ¹⁸ y hueso compacto ³⁶ Cristales similares al esmalte ^{4,36,44}
Odontogénico	Odontoblastos, ^{8,13,14,16,26,55} colágeno, ¹⁸ fibroblastos, cementoblastos ¹⁹	Odontogénesis Predentina, dentina similar (dentinogénesis) Complejo dentino-pulpar ^{1,15,17,19} Tejidos periodontales (ligamento periodontal, cemento dental y raíz dental)
Adipogénico	Adipocitos ^{1,4,17,18,20,26,44,62}	
Condrogénico	Condrocitos ^{1,4,16,20,26,44,60}	
Neurogénico	Células neuronales ^{3,4,36,59,60-62} (oligodendrocitos y neuronas activas), factores neurotróficos ^{17,28,54}	
Miogénico	Miocitos ^{4,44,60}	

*VEGFR2 = receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular. Responde a la señalización por VEGF.

que maduran en diferentes grados, demostrando una jerarquía progenitora; por lo tanto, algunas células son más eficientes que otras en la reparación de tejidos.²⁹

Las SHEDs se encuentran en dientes temporales, presentan gran proliferación celular³⁰ y mayor autorrenovación. Se diferencian en odontoblastos, pero son incapaces de regenerar un complejo dentino-pulpar por sí solas como lo hacen las DPSCs.^{7,16-18} Cuentan con niveles altos de fosfatasa alcalina y osteocalcina,^{18,20} pero no se diferencian directamente en osteoblastos, sino que son osteoinductoras,^{7,16,30} también son importantes durante la erupción.¹⁸ Por la característica angiogénica y adiposa son capaces de dar lugar a sangre funcional y regenerar una pulpa vital.

Entre las características de las DPSCs y las SHEDs destacan el alto potencial de crecimiento,¹⁸ la capacidad de diferenciarse en tejidos del ectodermo y del mesodermo,¹⁸ así como regenerar dentina y pulpa *in vivo*.^{1,16,20,24,26} Las SHEDs son distintas a las DPSCs en la diferenciación odontogénica, la inducción osteogénica y a la capacidad regenerativa de células endoteliales.^{31,32}

Biomateriales regenerativos

Los andamios son un factor importante para el éxito de la regeneración tisular. Actualmente los andamios inyec-

tables son considerados atractivos para la ingeniería de tejidos dentales y craneofaciales al ser mezclados con células pulpares. Debido a la forma pequeña e irregular del conducto radicular del diente, estos biomateriales son esenciales para la regeneración del complejo dentino-pulpar. Por ejemplo, las microesferas de heparina con células dentales al ser trasplantadas en el espacio radicular promueven la regeneración pulpar en los dos tercios apicales, además de un gran número de vasos sanguíneos dentro del conducto radicular gracias a la proliferación de DPSCs, fibras de colágeno y una gran liberación de VEGF.³³ Asimismo se ha realizado la evaluación *in vivo* de un biomaterial que presenta características bactericidas, utilizando un vidrio bioactivo (BG) con una solución de plata (Ag) en un hidrogel de matriz extracelular natural (ECM), demostrando que mejora la proliferación de DPSCs, disminuye la muerte celular, aumenta la diferenciación celular y presenta marcadores odontogénicos; además inhibe el crecimiento de *S. mutans* y *L. casei*.³⁴

Estudios en animales *in vivo*

Antes de poder ser aplicados los componentes de ingeniería tisular en ensayos clínicos controlados, deben evaluarse en modelos animales para comprobar la bio-

compatibilidad y eficacia del tratamiento. Los ratones son la especie más utilizada en los experimentos debido a que su genoma es 99% similar al genoma humano.⁴⁶ Muchos estudios dentales se han realizado en perros porque presentan ambas denticiones y cuentan con una composición dental similar a la del hombre, además de las grandes similitudes en anatomía, factores de crecimiento y fisiopatología. Se han realizado estudios con cerdos en el área médica debido a la cercanía que tiene con el hombre desde el punto de vista anatómico y fisiológico. Los diseños de los modelos animales se clasifican en trasplantes ectópicos (fuera del lugar de origen) y ortotópicos (en el lugar de origen) (Cuadro II).^{21,35}

Estudios en seres humanos *in vivo*

Existen muy pocos ensayos clínicos reportados debido a que la investigación con células madre se ha expandido a gran ritmo, pero sus aplicaciones terapéuticas han pro-

gresado lentamente, ya que la mayoría de los estudios se continúan realizando en modelos animales.²³

En Italia, en 2009 se realizó el primer ensayo clínico por D'Aquino y cols. demostrando radiográfica e histológicamente la formación ósea tras el trasplante de DPSCs junto con un andamio de colágeno dentro del alveolo donde fueron extraídos los terceros molares del paciente; tres meses después la porción alveolar estaba completamente regenerada.¹⁹

Este estudio reafirmó la capacidad que tienen estas células para diferenciarse exitosamente en osteoblastos y que son grandes estimulantes de VEGF, siendo factor esencial en la maduración ósea. En 2012 Giuliani y cols. le dieron seguimiento mediante radiación sincrotrónica revelando que la porción regenerada era hueso compacto uniformemente vascularizado.³⁶ Gracias a los resultados óptimos se demostró la posibilidad de utilizar las DPSCs como regenerador de defectos óseos en seres humanos, bajo una terapia eficaz y de bajo riesgo.

Cuadro II. Odontología regenerativa y estudios *in vivo* con células madre pulpares en animales.

Autor	Célula	Extra	Animal	Ectópico/ ortotópico	Resultado
2000 2002 Gronthos et al. ^{1,44}	DPSCs	Hidroxiapatita/ fosfato tricálcico	Ratones inmuno- comprometidos	Ectópico: superficie dorsal subcutánea	Complejo dentino-pulpar similar: odontoblastos, valvas sanguíneas, fibras de colágeno, osteoblastos, ¹ tejido pulpar similar, fibroblastos similares, adipocitos, marcadores neuronales y autorrenova- ción, ⁴⁴ VEGF, dentina de reparación similar, dentinogénesis ⁸
2003 Batouli et al. ⁸					
2003 Miura et al. ¹⁶	SHEDs	Hidroxiapatita/ fosfato tricálcico	Ratones inmuno- comprometidos	Ectópico: cerebro	Mayor proliferación, incremento en la duplicación celular, se diferencian en odontoblastos No pueden regenerar un complejo dentino- pulpar similar, pero inducen a la formación ósea (osteoinductor) Expresan marcadores de células neuronales
2005 Shi et al. ⁴⁹	DPSCs SHEDs PDLSCs	Hidroxiapatita/ fosfato tricálcico	Ratones inmuno- comprometidos	Ectópico: superficie dorsal subcutánea	Marcadores asociados a células mesen- quimales, dentina, hueso, músculo, tejido nervioso y endotelio Odontoblastos, matriz dental Cemento, tejido conectivo, tejido similar al ligamento periodontal
2008 Cordeiro et al. ²⁴	SHEDs	Andamio bio- degradable de porción dental	Ratones inmuno- comprometidos	Ectópico: superficie dorsal subcutánea	Tejido pulpar similar, valvas sanguíneas, células endoteliales

Continúa Cuadro II. Odontología regenerativa y estudios *in vivo* con células madre pulpares en animales.

Autor	Célula	Extra	Animal	Ectópico/ ortotópico	Resultado
2010 Sakai et al. ²⁵	SHEDs	Andamio bio-degradable de porción dental con tetraciclina	Ratones inmunocomprometidos	Ectópico: superficie subcutánea	Tejido pulpar similar: valvas sanguíneas, células endoteliales, odontoblastos Angiogénesis (VEGFR2) Dentina tubular nueva
2010 Huang et al. ²⁶	DPSCs	Andamio de porción radicular con MTA	Ratón inmunocomprometido	Ortotópico: fragmento radicular con canal radicular vacío	Tejido conectivo y adiposo en la zona del canal radicular, regeneración de tejido pulpar similar, formación de dentina y odontoblastos Marcadores odontogénicos
2010 Yamada et al. ⁴⁵	DPSCs SHEDs	Plasma rico en plaquetas (PRP) Células madre de la médula ósea Hidroxiapatita	Perros con implantes dentales	Ortotópico: hueso alveolar de la mandíbula	Maduración ósea Vascularización
2011 Rosa et al. ²⁰	SHEDs	Hidrogel inyectable (PuraMatrix) tetraciclina	Ratón inmunocomprometido	Ortotópico: canal radicular dental	Tejido pulpar similar Dentina nueva
2012 Khorsand et al. ⁵²	DPSCs PDLSCs	Esponja de sustituto óseo (Bio-Oss)	Perros con periodontitis	Ortotópico: hueso alveolar y tejidos periodontales	Regeneración de cemento, hueso y ligamento periodontal
2013 Rosa et al. ⁶³	SHEDs	Andamio de porción radicular con hidrogel inyectable (PuraMatrix) y con colágeno	Ratón inmunocomprometido	Ortotópico: canal radicular dental Ectópico: superficie dorsal subcutánea	Marcadores de diferenciación odontoblastica Tejido conectivo con valvas sanguíneas (pre-dentina) Mayor densidad de vasos sanguíneos Dentina nueva a lo largo del canal radicular
2015 Dis-sanayaka et al. ³¹	DPSCs	Andamio de hidrogel inyectable (PuraMatrix) Células madre del cordón umbilical (HUVECs)	Ratón inmunocomprometido	Ortotópico: canal radicular dental Ectópico: superficie dorsal subcutánea	VEGF-angiogénesis Mayor organización de valvas sanguíneas Pulpa similar Pre-dentina Osteoblastos
2016 Kim et al. ³²	SHEDs	Matriz celular (Matrigel) Células madre del cordón umbilical (HUVECs)	Ratón inmunocomprometido	Ectópico: superficie subcutánea	Eritrocitos Leucocitos Valvas sanguíneas Mayor proliferación de células endoteliales Vascularización Angiogénesis VEGF
2016 Hu et al. ⁵³	DPSCs PDLSCs	Hidroxiapatita/ fosfato tricálcico	Porcino con periodontitis	Ortotópico: hueso alveolar	Regeneración de hueso alveolar Cemento similar

Recientemente Nakashima y cols. realizaron un estudio piloto, en el cual trasplantaron DPSCs en el espacio radicular de dientes permanentes en pacientes que presentaban pulpitis irreversible, sellando la cavidad con una gelatina absorbible (spongel). El resultado fue que el tratamiento con células pulpares es seguro y eficaz para la regeneración completa pulpar en seres humanos.³⁷

Durante el proceso de esta revisión se encontraron nuevos ensayos clínicos registrados alrededor del mundo. Japón se destaca por la variedad de estudios *in vivo* y actualmente tiene en proceso un estudio que consiste en demostrar la regeneración ósea³⁸ después del trasplante de DPSCs. En China se enfocan en el efecto que tienen las DPSCs en la regeneración periodontal³⁹ y las SHEDs en la revitalización de órganos dentarios.⁴⁰ En la India se dirige la oseointegración de implantes dentales tras el trasplante de células madre pulpares.⁴¹ En América Latina, Brasil se ha enfocado en la ingeniería tisular de hueso alveolar con el uso de SHEDs en pacientes con labio y paladar hendido;⁴² México está realizando un estudio para evaluar los efectos de las DPSCs en la enfermedad periodontal, así como su relación con marcadores de estrés oxidativo e inflamación.⁴³ En el momento en que se expongan los resultados, las células madre pulpares se considerarán una nueva fuente en la terapia celular y se desarrollarán nuevas técnicas para el uso en odontología regenerativa.

Odontología regenerativa

Con base en los estudios *in vivo* mencionados, las células madre pulpares tienen alto potencial en la regeneración de tejidos dentales y maxilofaciales, considerándose como parte de la terapéutica regenerativa de tejidos duros y blandos. Además, avances en la investigación con animales han identificado estrategias factibles para regenerar los siguientes tejidos:

Regeneración de tejido óseo. La región craneofacial sufre defectos óseos en pacientes con síndromes, enfermedades degenerativas, enfermedad periodontal, maloclusiones esqueléticas, traumatismos, necrosis tisular y labio y paladar hendido.⁴⁴ La pérdida alveolar causada por la enfermedad periodontal limita la capacidad de restaurar los dientes faltantes con implantes dentales, pero la regeneración de hueso alveolar se muestra tras el trasplante de DPSCs y SHEDs en presencia de implantes de titanio.^{45,46} El estudio realizado por D'Aquino ha sido la primera terapia de regeneración de tejido óseo empleada en seres humanos.¹⁹

Regeneración dental. Las células pulpares regeneran tejidos ectomesenquimales por su origen en la cresta neural. A partir de esto se desarrolló un método de bioingeniería tridimensional para formar un germen dental, con la finalidad de replicar la odontogénesis en las primeras etapas de desarrollo y se obtuvo la regeneración completa de un órgano dentario.^{47,48}

Complejo dentino-pulpar. La mayoría de los estudios *in vivo* señalan que los andamios con hidroxiapatita han traído resultados óptimos en la regeneración dental;^{1,8,16,44,49} asimismo se han utilizado células madre del cordón umbilical (HUVECs), presentando una mayor regeneración endotelial.^{31,35} Nakashima ha demostrado la regeneración pulpar en seres humanos tras el primer trasplante de DPSCs en dientes con pulpitis irreversible.⁵⁴ Estos resultados representan un tratamiento ideal para la endodoncia regenerativa.³⁰

Regeneración radicular y periodontal. Se ha inducido el proceso de apicogénesis tras el trasplante de SHEDs en dientes permanentes inmaduros o con pulpa necrótica, obteniendo tejido pulpar similar, que conlleva al cierre apical.⁵⁰ Se han generado raíces biológicas que cuentan con menor resistencia a la compresión, pero con la capacidad de soportar una corona de porcelana.⁵¹ Además de la capacidad de secretar factores de crecimiento y citocinas antiinflamatorias, las células pulpares inducen la formación de cemento, hueso y ligamento periodontal,^{52,53} por lo tanto son consideradas como una fuente para el tratamiento de la periodontitis.⁵³

Regeneración neuronal. Las células pulpares adultas pueden inducir la neuroplasticidad dentro del sistema nervioso de un huésped.⁵⁴

DISCUSIÓN

Se tiene gran expectativa en los futuros tratamientos dentro del campo odontológico, ya que los datos más relevantes fueron presentados en esta revisión y concierne a las DPSCs como células dominantes en cuestión de regeneración de tejidos mineralizados y a las SHEDs como células candidatas para la regeneración vascular y nerviosa. La importancia de su aplicación radica en la combinación de andamios biológicos, conjugados con factores de crecimiento y otras células que acelerarán el proceso de regeneración tisular.

Se deben considerar los próximos ensayos clínicos para ampliar las aplicaciones terapéuticas de las células madre pulpares, las cuales pueden ser utilizadas en la regeneración ósea y beneficiar el tratamiento en traumatismos maxilofaciales, síndromes congénitos y labio

y paladar hendido. Actualmente la ingeniería de tejido pulpar se ha vuelto una realidad al inducir la formación de dentina, la apicogénesis en un diente joven y al devolver la vitalidad a un diente necrótico; este descubrimiento realizado en seres humanos abre la posibilidad de una nueva aplicación de tratamiento en la endodoncia regenerativa.

En un futuro no muy lejano podrían ser sustituidos los implantes de titanio por una raíz biológica, asimismo la regeneración de tejido neural sería una alternativa para la neuralgia trigeminal. Esta terapéutica celular podría ser aplicada en especialidades como: endodoncia, periodoncia, cirugía maxilofacial, implantología y prostodoncia.

CONCLUSIONES

Para implementar el uso de células madre en los tratamientos odontológicos se necesita una intensa investigación que lleve a las terapéuticas clínicas por especialidades y que la evidencia científica resultante pueda ser utilizada para ofrecer beneficios objetivos a largo plazo para los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PC, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97 (25): 13625-13630.
- Stem Cells: Scientific progress and Future research Directions. National Institutes of Health and Human Services Appendix. Glossary and Terms. 2001.
- Rendón J, Jiménez LP, Urrego PA. Células madre en odontología. *Rev CES Odont*. 2011; 24 (1): 51-58.
- Valencia-Hitte R, Espinosa-Fernández R, Saadia M, Velasco NJ, Nario H. Panorama actual de las células madre de la pulpa de dientes primarios y permanentes. *RODYB*. 2013; 2 (2): 1-33.
- Mérida I. Bioingeniería y su aplicación en la Ortodoncia. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría*. 2011; 6: 1-19.
- Romero-Jasso G, Aldape-Barrio B. Bioingeniería dental, ¿El futuro de la terapia en odontología? *Rev ADM*. 2011; 68 (4): 169-174.
- Telles PD, Machado MA, Sakai VT, Nör JE. Pulp tissue from primary teeth: new source of stem cells. *J Appl Oral Sci*. 2011; 19 (3): 189-194.
- Batouli S, Miura M, Brahim J, Tsutsui TW, Fisher LW, Gronthos S et al. Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. *J Dent Res*. 2003; 82 (12): 976-981.
- Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod*. 2007; 33 (4): 377-390.
- Huang GT. A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration. *J Dent*. 2008; 36 (6): 379-386.
- Stem Cells: Scientific progress and Future research Directions. Chapter 1. The stem cells. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services. 2001.
- Sadler TW, Langman J. Embriología médica con orientación clínica. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007. pp. 33-46.
- Gómez de Ferraris ME, Campos-Muñoz A. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. México: Médica Panamericana; 2009. pp. 28-135.
- Rose FR, Oreffo RO. Bone tissue engineering: hope vs hype. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 292 (1): 1-7.
- Nakashima M, Iohara K, Murakami M. Dental pulp stem cells and regeneration. *Endodontic Topics*. 2013; 28 (1): 38-50.
- Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100 (10): 5807-5812.
- Estrela C, Alencar AH, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. *Braz Dent J*. 2011; 22 (2): 91-98.
- Kashyap R. SHED - basic structure for stem cell research. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9 (3): ZE07-ZE09.
- d'Aquino R, De Rosa A, Lanza V, Tirino V, Laino L, Graziano A et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge biocomplexes. *Eur Cell Mater*. 2009; 18: 75-83.
- Rosa V, Botero TM, Nör JE. Regenerative endodontics in light of the stem cell paradigm. *Int Dent J*. 2011; 61 Suppl 1: 23-28.
- Demarco FF, Conde MC, Cavalcanti BN, Casagrande L, Sakai VT, Nör JE. Dental pulp tissue engineering. *Braz Dent J*. 2011; 22 (1): 3-13.
- Gong T, Heng BC, Lo EC, Zhang C. Current advance and future prospects of tissue engineering approach to dentin/pulp regenerative therapy. *Stem Cells Int*. 2016; 2016: 9204574.
- La Noce M, Paino F, Spina A, Naddeo P, Montella R, Desiderio V et al. Dental pulp stem cells: state of the art and suggestions for a true translation of research into therapy. *J Dent*. 2014; 42 (7): 761-768.
- Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S et al. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. *J Endod*. 2008; 34 (8): 962-969.
- Sakai VT, Zhang Z, Dong Z, Neiva KG, Machado MA, Shi S et al. SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. *J Dent Res*. 2010; 89 (8): 791-796.
- Huang GT, Yamaza T, Shea LD, Djouad F, Kuhn NZ, Tuan RS et al. Stem/progenitor cell-mediated de novo regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an *in vivo* model. *Tissue Eng Part A*. 2010; 16 (2): 605-615.
- Yu J, Wang Y, Deng Z, Tang L, Li Y, Shi J et al. Odontogenic capability: bone marrow stromal stem cells versus dental pulp stem cells. *Biol Cell*. 2007; 99 (8): 465-474.
- Jung J, Kim JW, Moon HJ, Hong JY, Hyun JK. Characterization of neurogenic potential of dental pulp stem cells cultured in xeno/serum-free condition: *in vitro* and *in vivo* assessment. *Stem Cells Int*. 2016; 2016: 6921097.
- Lacerda-Pinheiro S, Dimitrova-Nakov S, Harichane Y, Souyri M, Petit-Cocault L, Legrès L et al. Concomitant multipotent and unipotent dental pulp progenitors and their respective contribution to mineralised tissue formation. *Eur Cell Mater*. 2012; 23: 371-386.
- Dhillon H, Kaushik M, Sharma R. Regenerative endodontics-creating new horizons. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2016; 104 (4): 676-685.
- Dissanayaka WL, Hargreaves KM, Jin L, Samaranyake LP, Zhang C. The interplay of dental pulp stem cells and endothelial cells in an injectable peptide hydrogel on angiogenesis and pulp regeneration *in vivo*. *Tissue Eng Part A*. 2015; 21 (3-4): 550-563.
- Kim JH, Kim GH, Kim JW, Pyeon HJ, Lee JC, Lee G et al. *In vivo* angiogenic capacity of stem cells from human exfoliated deciduous

- teeth with human umbilical vein endothelial cells. *Mol Cells*. 2016; 39 (11): 790-796.
33. Chang B, Ahuja N, Ma C, Liu X. Injectable scaffolds: Preparation and application in dental and craniofacial regeneration. *Mater Sci Eng R Rep*. 2017; 111: 1-26.
 34. Wang YY, Chatzistavrou X, Faulk D, Badylak S, Zheng L, Papagerakis S et al. Biological and bactericidal properties of Ag-doped bioactive glass in a natural extracellular matrix hydrogel with potential application in dentistry. *Eur Cell Mater*. 2015; 29: 342-355.
 35. Kim S, Shin SJ, Song Y, Kim E. *In vivo* experiments with dental pulp stem cells for pulp-dentin complex regeneration. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 409347.
 36. Giuliani A, Manescu A, Langer M, Rustichelli F, Desiderio V, Paino F et al. Three years after transplants in human mandibles, histological and in-line holotomography revealed that stem cells regenerated a compact rather than a spongy bone: biological and clinical implications. *Stem Cells Transl Med*. 2013; 2 (4): 316-324.
 37. Nakashima M, Iohara K, Murakami M, Nakamura H, Sato Y, Arijii Y et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther*. 2017; 8 (1): 61.
 38. Yamada Y. A clinical study of bone regeneration using autologous dental pulp stem cells. NIPH Clinical Trials Search. 2015. Disponible en: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019174
 39. Wang S. Periodontal regeneration of chronic periodontal disease patients receiving stem cells injection therapy. *ClinicalTrials.gov*. A service of the U.S. National Institutes of Health. 2015. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02523651>
 40. Yan J. Revitalization of immature permanent teeth with necrotic pulps using SHED cells. *ClinicalTrials.gov*. A service of the U.S. National Institutes of Health. 2013. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01814436>
 41. Sai S. Effect on allogenic mesenchymal stem cells on osseointegration of dental implants. *ClinicalTrials.gov*. A service of the U.S. National Institutes of Health. 2016. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02731586>
 42. Franco D. Use of mesenchymal stem cells for alveolar bone tissue engineering for cleft lip and palate patients. *ClinicalTrials.gov*. A service of the U.S. National Institutes of Health. 2013. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01932164>
 43. Mendoza NVM. Human dental pulp stem cells (DPSCs) as treatment on periodontal disease in adults in ageing and its relation to markers of oxidative stress and inflammation. *World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform*. 2016. Disponible en: <http://www.isrctn.com/ISRCTN12831118>
 44. Gronthos S, Brahimi J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*. 2002; 81 (8): 531-535.
 45. Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Sugito T, Yoshimi R, Nagasaka T et al. A feasibility of useful cell-based therapy by bone regeneration with deciduous tooth stem cells, dental pulp stem cells, or bone-marrow-derived mesenchymal stem cells for clinical study using tissue engineering technology. *Tissue Eng Part A*. 2010; 16 (6): 1891-1900.
 46. Ito K, Yamada Y, Nakamura S, Ueda M. Osteogenic potential of effective bone engineering using dental pulp stem cells, bone marrow stem cells, and periosteal cells for osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011; 26 (5): 947-954.
 47. Nakao K, Morita R, Saji Y, Ishida K, Tomita Y, Ogawa M et al. The development of a bioengineered organ germ method. *Nat Methods*. 2007; 4 (3): 227-230.
 48. Ikeda E, Tsuji T. Growing bioengineered teeth from single cells: potential for dental regenerative medicine. *Expert Opin Biol Ther*. 2008; 8 (6): 735-744.
 49. Shi S, Bartold PM, Miura M, Seo BM, Robey PG, Gronthos S. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofac Res*. 2005; 8 (3): 191-199.
 50. Wang Y, Zhao Y, Jia W, Yang J, Ge L. Preliminary study on dental pulp stem cell-mediated pulp regeneration in canine immature permanent teeth. *J Endod*. 2013; 39 (2): 195-201.
 51. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One*. 2006; 1: e79.
 52. Khorsand A, Eslaminejad MB, Arabsofghar M, Paknejad M, Ghaedi B, Rokn AR et al. Autologous dental pulp stem cells in regeneration of defect created in canine periodontal tissue. *J Oral Implantol*. 2013; 39 (4): 433-443.
 53. Hu J, Cao Y, Xie Y, Wang H, Fan Z, Wang J et al. Periodontal regeneration in swine after cell injection and cell sheet transplantation of human dental pulp stem cells following good manufacturing practice. *Stem Cell Res Ther*. 2016; 7 (1): 130.
 54. Arthur A, Shi S, Zannettino AC, Fujii N, Gronthos S, Koblar SA. Implanted adult human dental pulp stem cells induce endogenous axon guidance. *Stem Cells*. 2009; 27 (9): 2229-2237.
 55. de Souza PV, Alves FB, Costa Ayub CL, de Miranda-Soares MA, Gomes JR. Human immature dental pulp stem cells (hIDPSCs), their application to cell therapy and bioengineering: an analysis by systematic revision of the last decade of literature. *Anat Rec (Hoboken)*. 2013; 296 (12): 1923-1928.
 56. Grando-Mattuelia L, Poli de Figueiredo JA, Nör JE, de Araujo FB, Medeiros-Fossati AC. Vascular endothelial growth factor receptor-2 expression in the pulp of human primary and young permanent teeth. *J Endod*. 2007; 33 (12): 1408-1412.
 57. Tatullo M, Marrelli M, Shakesheff KM, White LJ. Dental pulp stem cells: function, isolation and applications in regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015; 9 (11): 1205-1216.
 58. Yamazaki H, Tsuneto M, Yoshino M, Yamamura K, Hayashi S. Potential of dental mesenchymal cells in developing teeth. *Stem Cells*. 2007; 25 (1): 78-87.
 59. Téclès O, Laurent P, Zygouritsas S, Burger AS, Camps J, Dejou J et al. Activation of human dental pulp progenitor/stem cells in response to odontoblast injury. *Arch Oral Biol*. 2005; 50 (2): 103-108.
 60. Kerkis I, Ambrosio CE, Kerkis A, Martins DS, Zucconi E, Fonseca SA et al. Early transplantation of human immature dental pulp stem cells from baby teeth to golden retriever muscular dystrophy (GRMD) dogs: Local or systemic? *J Transl Med*. 2008; 6: 35.
 61. Lin NH, Menicanin D, Mrozik K, Gronthos S, Bartold PM. Putative stem cells in regenerating human periodontium. *J Periodontol Res*. 2008; 43 (5): 514-523.
 62. Hargreaves KM, Giesler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *J Endod*. 2008; 34 (7 Suppl): S51-S56.
 63. Rosa V, Zhang Z, Grande RH, Nör JE. Dental pulp tissue engineering in full-length human root canals. *J Dent Res*. 2013; 92 (11): 970-975.

Correspondencia:

Odette Guadarrama Plata

Ajusco Núm. 111,
Col. Xinantécatl, 52169,
Metepéc, Estado de México.
E-mail: odette.92@hotmail.com