



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

CELULAS MADRE DE ORIGEN DENTAL

TRABAJO DE TITULACIÓN

PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ODONTÓLOGA

AUTORA: Mónica Gisella Herrera González

DIRECTOR: Dra. Cristina Crespo Crespo Mg.

AZOGUES – ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

DECLARACIÓN:

Yo, Mónica Gisella Herrera González declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado la totalidad de las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento; y eximo expresamente a la UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales.

La UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA, puede hacer uso de los derechos correspondientes a este trabajo, según lo establecido por la ley de propiedad intelectual, por su reglamento y normatividad institucional vigente.



.....
Autor/a: Mónica Gisella Herrera González

C.I.: 0350005377

CERTIFICACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

Od. Esp. PhD Priscilla Medina Sotomayor

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN ODONTOLOGÍA

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado “**CELULAS MADRE DE ORIGEN DENTAL**”, realizado por **Mónica Gisella Herrera González** ha sido inscrito y es pertinente con las líneas de investigación de la Carrera de Odontología, de la Unidad Académica de Salud y Bienestar y de la Universidad, por lo que está expedito para su presentación.

Azogues, 30 de noviembre del 2020



.....

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

Dra. Cristina Mercedes Crespo Crespo Mg.

DOCENTE DE LA CARRERA DE ODONTOLOGÍA AZOGUES

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado “CÉLULAS MADRE DE ORIGEN DENTAL, realizado por Mónica Gisella Herrera González, ha sido revisado y orientado durante su ejecución, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Azogues, 30 de noviembre del 2020

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'C' followed by a series of loops and a final vertical stroke, positioned above a horizontal line.

.....
Tutor/a: Dra. Cristina Crespo

DEDICATORIA.

La dedico a Dios, por acompañarme desde el inicio de mi carrera, me ha levantado en los momentos más difíciles y hoy gracias a él he culminado el inicio de un gran sueño.

A mis padres por ser incondicionales, apoyarme en cada momento, aconsejarme y sé que sin ellos nada de esto hubiese sido posible.

A mi hermana por estar conmigo siempre.

EPÍGRAFE.

No hay secretos para el éxito, este se alcanza preparándose,
trabajando arduamente y aprendiendo del fracaso.

Colin Powell

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a Dios, por darme salud, ser mi fuerza en todos los momentos
y brindarme una vida llena de bendiciones.

También debo agradecer a Santiago por ser una persona especial en mi vida, gracias
por tu apoyo, cariño y por siempre recordarme que todo lo que uno se propone lo
debe cumplir.

A mi mejor amiga Andrea que ha estado conmigo en todo momento, ya que mientras
nos tengamos la una a la otra, todo estará bien.

Mi agradecimiento más sincero, a la Dra. Cristina Crespo por sus enseñanzas como
docente permitiéndome crecer profesionalmente además de la dedicación, entrega
y tiempo para la realización de este artículo que con gran esfuerzo ha sido
culminado de manera exitosa.

A mis profesores por el conocimiento impartido en las aulas, sabiduría y experiencia
que transmiten día a día.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. METODOLOGÍA.....	14
3. ESTADO DE ARTE.....	16
3.1 Concepto de Células Madre.....	16
3.2 Clasificación de Células Madre.....	16
3.3 Tipos de Células Madre.....	16
3.3.1 Células de Pulpa Dental (DPSC).....	17
3.3.2 Células del Ligamento Periodontal (PDLSC).....	41
3.3.3 Células Progenitoras del Folículo Dental (DFPC).....	49
3.3.4 Células de la Papila Apical (SCAP).....	52
3.3.5 Células de Dientes Caducos Exfoliados (SHED).....	56
3.3.6 Células Mesenquimales Derivadas de la Encía (GMSC).....	62
4. RESULTADOS.....	64
5. DISCUSIÓN.....	70
6. CONCLUSIÓN.....	74
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75

CELULAS MADRE DE ORIGEN DENTAL

RESUMEN

OBJETIVO: el propósito de esta investigación fue proporcionar una visión general de las Células Madre Dentales para la aplicación en Odontología y áreas afines como la medicina regenerativa, genética a través de la ingeniería de tejidos. **MATERIALES Y MÉTODOS:** se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica a través de EBSCOhost, PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, no hubo restricciones en relación al idioma, se consideraron artículos desde el año 2000 hasta la fecha actual, se tomaron en consideración publicaciones de revisión de literatura, estudios in vitro, estudios in vivo, con un total de 93 artículos considerados para la realización del presente trabajo. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES :** de los artículos revisados, la mayor fuente que se ha reportado para las diferentes aplicaciones constituyen las de célula madre de pulpa dental, utilizadas para procesos reparativos y regenerativos de células y tejidos dentales así como de tejidos oculares, superficies articulares, óseas, y defectos cráneo faciales; en menor proporción se encontraron artículos que describían la utilidad de células madre de ligamento periodontal, células de la papila apical y de dientes deciduos, con una aplicación dirigida en mayor proporción a la reparación de los tejidos periodontales y estructuras de soporte; se puede concluir que las Células Madre Dentales han adquirido gran importancia durante los últimos años debido a las diversas propiedades que poseen, convirtiéndose en células prometedoras para diferentes áreas de la salud, especialmente en Odontología ya que estudios experimentales y clínicos validan su uso en especialidades como Cirugía Oral y Endodoncia.

PALABRAS CLAVE: células madre dental, célula madre de pulpa dental, célula madre del ligamento periodontal, célula madre de folículo dental, célula madre de papila apical, célula madre de dientes caducos exfoliados, células mesenquimales derivada de la encía.

STEM CELLS FROM DENTAL

ABSTRACT

OBJECTIVE: the purpose of this research was to provide an overview of Dental Stem Cells to application in Dentistry and related areas such as regenerative medicine, genetics through tissue engineering. **MATERIALS AND METHODS:** it has been made a bibliographic review of the scientific literature through EBSCOhost, PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, there were no restrictions in relation to language, the articles were considered from the year 2000 to the present date, it were taken consideration literature review publications, in vitro studies, in vivo studies, with a total of 93 articles considered for the realization of this work. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** From the articles, the greater source that has been reported for the different applications is those of dental pulp stem cells, used to reparative and regenerative processes of dental cells and tissues, as well as ocular tissues, articular surfaces, bone , and facial skull defects; To a lesser extent, articles were found describing the usefulness of stem cells from the periodontal ligament, cells from the apical papilla and from deciduous teeth, with an application directed in a greater proportion to the repair of periodontal tissues and support structures; ; It can conclude that Dental Stem Cells have acquired great importance in recent years due to the various properties it possess, becoming promising cells for different areas of health, especially in Dentistry, since experimental and clinical studies validate their use in specialties such as Oral Surgery and Endodontics.

KEYWORDS: stem cells dental, dental pulp stem cells, Periodontal Ligament Stem Cells, dental follicle stem cells, Stem Cells from the Apical Papilla, cells from human exfoliated deciduous teeth, human gingiva derived mesenchymal stem cells.

1. INTRODUCCIÓN

El inicio de la vida humana se origina con la formación del cigoto, luego se divide en dos células iguales, después en cuatro, prontamente en ocho y progresivamente hasta que se forme la mórula; luego se producen millones de divisiones celulares que permite la formación del embrión. El potencial de diferenciación de las células y su especialización incrementan sucesivamente durante su desarrollo. A lo largo de este proceso, tejidos adultos como músculos esqueléticos, médula ósea y grasa poseen células madre¹.

Las Células Madre son células no especializadas que poseen propiedades de autorrenovación o pueden obtener una nueva identidad celular para especializarse en otros tipos de células. Se han identificado células madre en tejidos como la piel, tejidos adiposos, sangre periférica, médula ósea, intestino, cerebro y piezas dentales².

Por más de tres décadas de investigación sobre células madre, a la fecha se está culminando en resultados clínicos exitosos, destacando no solo su extensa aplicabilidad sino las extraordinarias perspectivas futuras en terapia celular y genética usando células madre adultas y derivados somáticos celulares³.

Los tejidos dentales son fuentes alternativas de células madre ya que la recolección de tejidos para el aislamiento requiere de procesos no invasivos a diferencia de fuentes convencionales como la médula ósea y el tejido adiposo, ni problemas éticos como el caso de estudio en embriones. Hoy en día se han podido aislar, caracterizar y clasificar varios tipos de células madre dentales de acuerdo a su origen y las características del tejido como: células madre de la pulpa dental, células madre del ligamento periodontal, células madre progenitoras del folículo dental, células madre de la papila apical, células madre de dientes caducos exfoliados humanos⁴.

Las células madre dentales poseen un potencial que les permite diferenciarse en adipocitos, células neurales, osteocitos, condrocitos y miocitos; también han demostrado que tienen la capacidad de regenerar dentina, pulpa, ligamento periodontal y cemento. Se estima que las células madre combinadas con estrategias de ingeniería tisular suministren enfoques terapéuticos que no solo permitan regenerar dientes o tejidos sino ayudar en reparaciones de defectos periodontales y óseos⁵.

Potdar et al. (2015), mencionan que las Células Madre de la Pulpa Dental poseen la capacidad de originar un tejido conectivo muy rico en fibras colágenas. Los estudios han demostrado que las Células Madre de la Pulpa Dental (DPSC), se diferencian en neuronas

activas en condiciones de cultivo, por lo que se están usando en terapias regenerativas para tratar trastornos neurológicos principalmente cuando existe una lesión cerebral. También se ha descubierto que las DPSC son potentes inmunomoduladores y pueden ser útiles en la regeneración de tejidos. Se ha confirmado que las células madres aisladas de la pulpa dental, el folículo dental y ligamento periodontal pueden usarse en el tratamiento de defectos óseos alveolares en humanos².

Botelho y cols, en el año 2017 en el estudio sobre Células Madre Dentales mencionan que: se han formulado varias estrategias en endodoncia regenerativa con andamios, factores de crecimiento y células madre destacando aspectos importantes relacionados con la desinfección y acondicionamiento de la dentina⁶.

Existen además ciertos estudios previos como un ensayo clínico que demuestra que las DPSC son seguras y efectivas para la regeneración pulpar en piezas dentales con pulpectomía; a pesar de que el estudio se realizó con una muestra pequeña, las evaluaciones clínicas y de laboratorio muestran que no existe toxicidad al realizar este procedimiento y que los resultados muestran respuestas pulpares positivas⁶.

El estudio realizado por Mao y cols. (2017), manifiesta que: se ha confirmado que la regeneración periodontal basada en el uso de células madre es muy posible que cause efectos confiables y seguros en el manejo de defectos periodontales, en especial los defectos de tejidos grandes producidos por una enfermedad periodontal⁷.

Otras Investigaciones muestran que una estructura similar a la del cemento - ligamento periodontal fue regenerada con Células Madre del Ligamento Periodontal (PDLSCs), en ratones.

Aunque son limitados los estudios en humanos algunos ya realizados demuestran que el uso de PDLSCs autólogos para tratar defectos intraóseos periodontales son seguros y mostraron un aumento significativo en la altura del hueso alveolar o una disminución del defecto óseo con el pasar del tiempo⁷.

A más de las aplicaciones en odontología las células madre dentales se están utilizando en otras áreas; se ha investigado la capacidad de las células madre de la pulpa dental en la producción de factores neurotróficos para la recuperación de neuronas motoras en lesiones de médula espinal; de otro lado en trastornos neurodegenerativos como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington se están tratando con terapias basadas en distintos tipos de células madre dentales⁸.

Teniendo en cuenta lo anterior, este artículo de revisión tiene como objetivo proporcionar una visión general de las Células Madre Dentales para la aplicación no sólo en Odontología, sino en la medicina regenerativa y genética a través de la ingeniería de tejidos.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema Células Madre de Origen Dental, la búsqueda se efectuó en bases de datos como: EBSCOhost, PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, se incluyeron artículos publicados desde el año 2000 hasta el presente año, sin restricción de idioma. Las palabras clave se usaron tomando en cuenta los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y los de Medical Subject Headings (MeSH) con la ayuda de los operadores booleanos AND y OR; las cuales fueron: células madre dental, célula madre de pulpa dental, célula madre del ligamento periodontal, célula madre de folículo dental, célula madre de papila apical, célula madre de dientes caducos exfoliados, células mesenquimales derivada de la encía, de la misma forma se usaron palabras claves en inglés como: stem cells dental, dental pulp stem cells, Periodontal Ligament Stem Cells, dental follicle stem cells, Stem Cells from the Apical Papilla, cells from human exfoliated deciduous teeth, human gingiva derived mesenchymal stem cells.

Con las palabras claves anteriormente mencionadas la búsqueda determinó 200 artículos afines, pero considerando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 93 artículos científicos.

Criterios de inclusión:

Los artículos científicos de Células madre de Origen dental fueron incluidos si cumplían los siguientes requisitos:

- Disponibilidad de texto completo.
- Fecha de publicación: 2000 a 2020.
- Artículos sobre: ensayo clínico, metaanálisis, ensayo controlado aleatorizado, revisión de la literatura, revisión sistemática.
- Afinidad: células madre, células madre mesenquimales, ingeniería tisular, células de diferenciación y regeneración ósea.

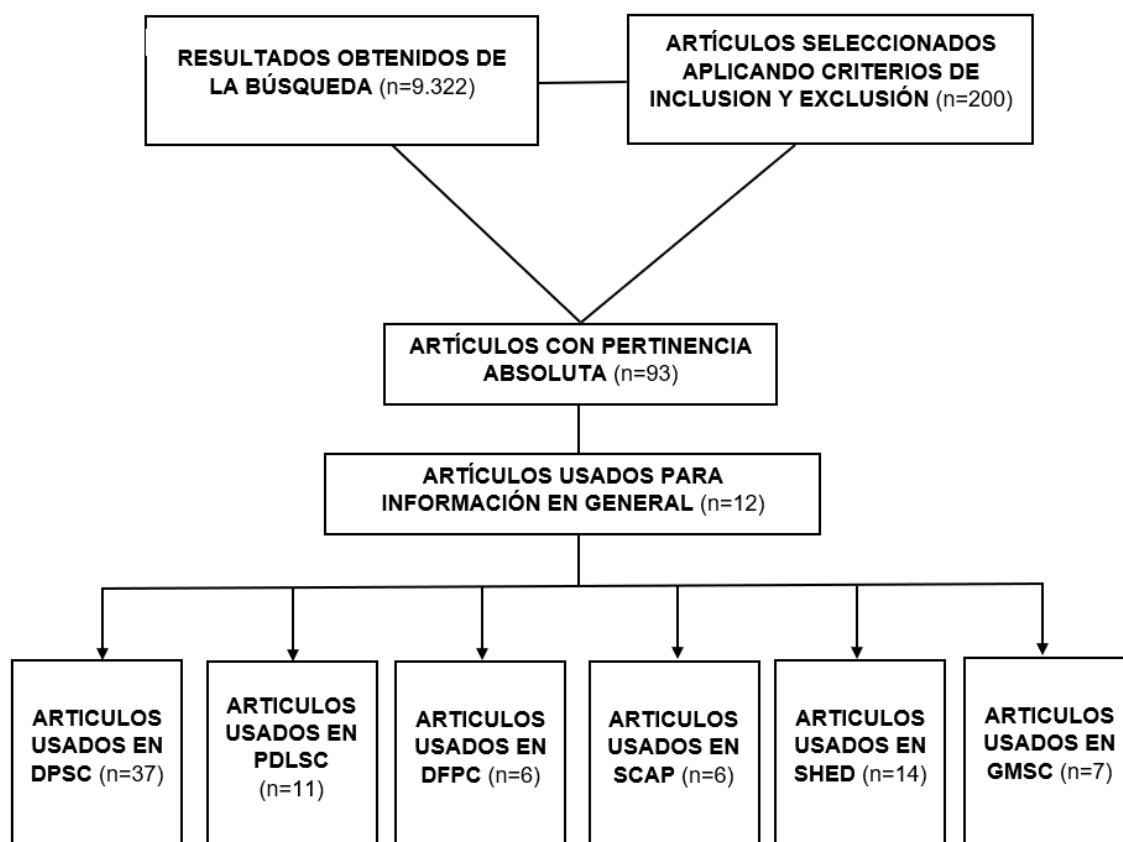
Criterios de exclusión:

Los artículos científicos fueron excluidos por razones como:

- Artículos no relacionados con el tema.
- Publicaciones que no fueron accesibles o incompletas.
- Artículos que se encontraron fuera del año establecido.

Luego de la selección de los artículos se efectuó una clasificación de las Células Madre de Origen dental en las distintas subcategorías como son: Células Madre de la Pulpa Dental, Células Madre del Ligamento Periodontal, Células Progenitoras del Folículo Dental, Células Madre de la Papila Apical, Células Madre de Dientes Caducos Exfoliados Humanos, Células Madre Mesenquimales Derivada de la encía.

DIAGRAMA DE FLUJO



3. ESTADO DEL ARTE

3.1. CONCEPTO DE CÉLULAS MADRE

Las células madre son células altamente especializadas, que se encuentran en todos los órganos y tejidos del cuerpo. Son responsables de reemplazar las células y tejidos que se van perdiendo día a día, entre ellas las de la sangre, cabello, piel e intestino. Poseen dos características principales: la capacidad de autorrenovación y la capacidad de diferenciarse originando células maduras que habitan en diferentes órganos y tejidos.⁹

3.2. CLASIFICACIÓN DE CELULAS MADRE

Se clasifican por la fuente de origen en: Células madre embrionarias que se derivan de la masa celular interna del blastocisto antes de la implantación y forman las 3 capas embrionarias (ectodermo, endodermo y mesodermo)^{10,11} y en Células Madre Adultas que están presentes en tejidos, órganos y pueden reproducir un tipo de progenie funcional diferenciada.¹⁰

Según el potencial de diferenciación pueden ser: Totipotentes, Pluripotentes, Multipotentes y Unipotentes. Las Células Madre Totipotentes pueden dividirse y diferenciarse en células de todo el organismo, permitiendo que formen estructuras embrionarias y extraembrionarias; un ejemplo constituye el cigoto que se forma después de que un espermatozoide fertiliza un óvulo, y se puede desarrollar en cualquiera de las tres capas germinativas o formar una placenta. Luego de 4 días la masa celular interior del blastocito se convierte en pluripotente.^{9,12}

Las Células Madre Pluripotentes originan células de todas las capas germinales excepto de estructuras extraembrionarias, un ejemplo son las Células Madre Embrionarias que se derivan de la masa celular interna (EMBRIOBLASTO) de los embriones de preimplantación.¹²

Las células Madre Multipotentes solo pueden formar células dentro de una determinada capa germinal; como por ejemplo las de un tejido ectodérmico no podrían originar células de una capa germinal diferente a la del mesodermo o endodermo.⁹

Finalmente, las Unipotentes se caracterizan por formar un solo tipo de célula y poseen una propiedad especial de división repetida; convirtiéndolas en células prometedoras para el uso terapéutico en medicina regenerativa.¹²

3.3 TIPOS DE CÉLULA MADRE DENTAL

Se han podido aislar, caracterizar y clasificar a las células madre dentales de acuerdo a su origen y las características del tejido como: Células Madre de la Pulpa Dental (DPSC), Células Madre del Ligamento Periodontal (PDLSC), Células Progenitoras del Folículo Dental (DFPC), Células Madre de la Papila Apical (SCAP), Células Madre de Dientes Caducos Exfoliados Humanos (SHED), Células Madre Mesenquimales Derivada de la encía (GMSC).¹

3.3.1 CÉLULAS DE PULPA DENTAL (DPSC)

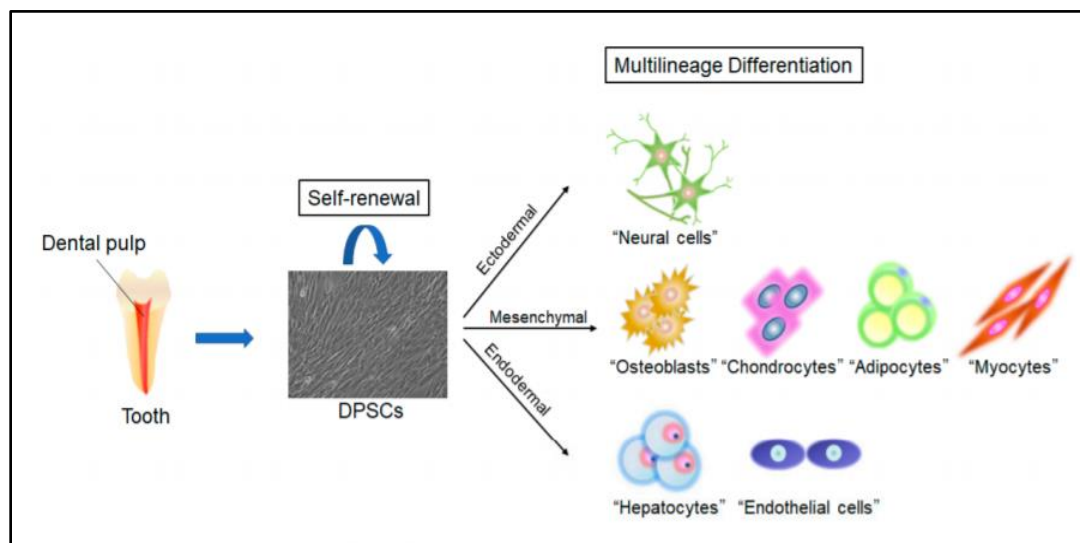
La presencia de células madre en la pulpa dental se reportó por primera vez en 1985, se pueden obtener fácilmente mediante extracción dental conservando las propiedades y potencial para una regeneración total. El procedimiento que se efectúa es indoloro y no invasivo en comparación con las células madre de sangre del cordón umbilical y bancos de células de la médula ósea, ya que al ser de origen del ectodermo y mesodermo poseen propiedades claves para regenerar un diente completamente nuevo.⁵ Las DPSC son idóneas para trasplantes y cura inmunosupresora contra enfermedades autoinmunes e inflamatorias debido a características de inmunomodulación y capacidad de diferenciación.¹³

La pulpa dental es un tejido conectivo blando originado en el ectomesénquima derivándose de las células madre de la cresta neural durante el desarrollo, contiene tejido conectivo, células mesenquimales, fibras neurales, vasos sanguíneos y linfáticos, teniendo como funciones principales producir dentina, mantener la vitalidad biológica y fisiológica de la dentina¹³.

A pesar de ser estructuras complejas que proporcionan rigidez y estabilidad, las piezas dentales son vulnerables al daño causado por traumas químicos, mecánicos, infecciones y cáncer. Gronthos y col, aislaron y caracterizaron las Células Madre de Pulpa Dental, sugiriendo que estas tendrían una capacidad de crear nuevos odontoblastos a lo largo de la vida en respuesta a daños.¹⁴

Las DPSC se pueden obtener fácilmente a partir del tejido pulpar y poseen un potencial de autorrenovación y diferenciación multilínea.¹⁵ (Figura No 1)

Figura 1. Características de las células de la pulpa dental: DPSC puede obtenerse del tejido de la pulpa dental y poseen potencial de autorrenovación y diferenciación multilínea

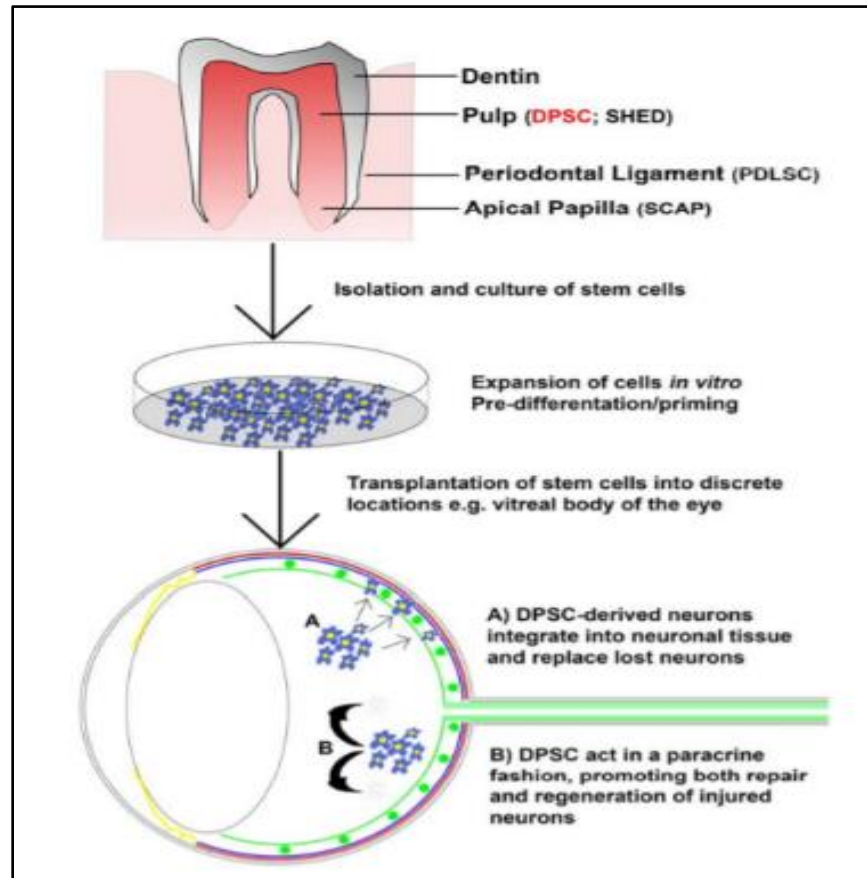


Fuente: Yamada Y, Nakamura S, Kusano K, Baba S. *Clinical Potential and Current Progress of Dental Pulp Stem Cells for Various Systemic Diseases in Regenerative Medicine: A Concise Review. Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(5). Doi:10.3390/ijms20051132.

Las DPSC poseen una amplia gama de aplicaciones en investigaciones, existen varios informes sobre las propiedades de DPSC de estudios in vitro e in vivo acerca del crecimiento celular, capacidad de diferenciación, competencias en ensayos y potencial para funciones pioneras de células madre.¹⁶

La revisión de la literatura demuestra que las DPSC son una terapia celular novedosa en la reparación de la retina; para la aplicación se requiere extraer las DPSC del interior de la pulpa adulta. El aislamiento se realiza en dientes adultos extraídos mediante procedimientos fáciles y no invasivos, posteriormente las DPSC permiten la expansión y manipulación potencial antes de un trasplante. Luego del trasplante las DPSC pueden actuar: reemplazando neuronas perdidas a través de la integración y diferenciación del tejido afectado o promoviendo la regeneración endógena del tejido lesionado por medio de factores de crecimiento.¹⁷ (Figura No 2)

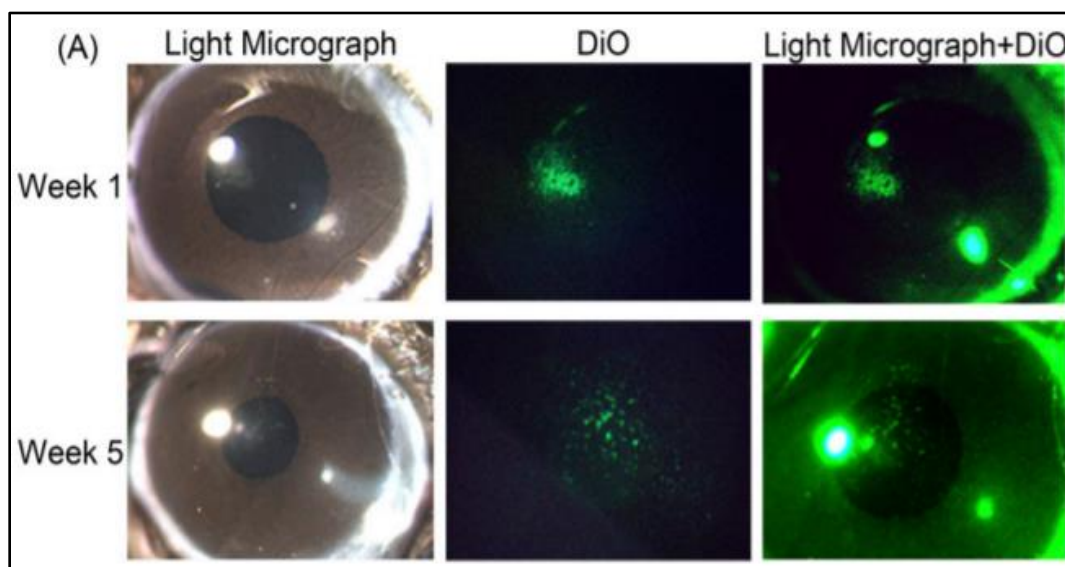
Figura 2. Diagrama esquemático que muestra la aplicación de células madre dentales en la reparación de la retina neural.



Fuente: Mead B, Logan A, Berry M, Leadbeater W, Scheven B. Concise Review: Dental Pulp Stem Cells: A Novel Cell Therapy for Retinal and Central Nervous System Repair. *Stem Cells*. 2017;35 (1):61–67. Doi: 10.1002 / stem.2398.

El mayor número de investigaciones realizadas con DPSC se refiere a estudios in vitro mediante procedimientos de laboratorio para observar la capacidad de regeneración, tal es el caso de Syed-Picard et al. (2015)¹⁸ en donde para tratar la ceguera corneal se usaron DPSC que fueron cultivadas en sustratos de nanofibras generados a partir de diferentes polímeros con propiedad físicas y potenciales de aplicación formando estructuras similares al estroma corneal, luego de la inyección in vivo en el estroma corneal de un ratón las DPSC formaron una matriz extracelular que contenía colágeno y queratocan tipo I, por lo que no provocaron un rechazo inmunológico permaneciendo las DPSC en la córnea durante 1 y 5 semanas. (Figura No 3)

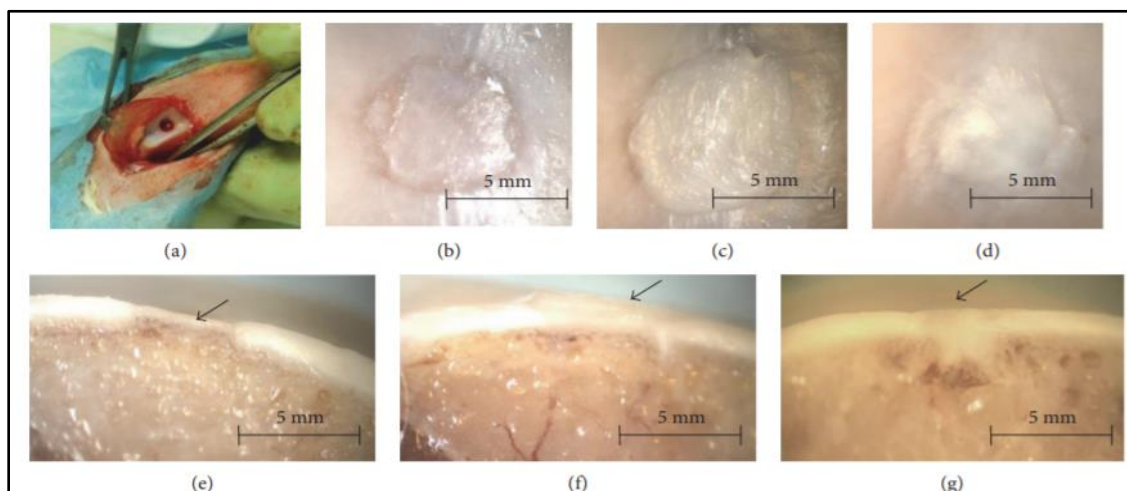
Figura 3. Las células de la pulpa dental no alteraron la transparencia o el volumen de la córnea luego de la inyección en el estroma corneal del ratón: micrografía de luz que muestra las córneas de los ratones claras después de la inyección y las DPSC marcadas con fluorescencia (verdes) permanecieron en la córnea 1 y 5 semanas después de la inyección. Imágenes representativas in vivo de córneas de ratón obtenidas con tomografía de coherencia óptica (OCT) de córnea de ratón de control sin DPC



Fuente: Syed-Picard F. et al. Dental Pulp Stem Cells: A New Cellular Resource for Corneal Stromal Regeneration. Stem Cells Translational Medicine. 2015; 4(3):276–285. Doi: 10.5966 / sctm.2014-0115.

El uso de las DPSC constituye una terapia novedosa en la reparación del cartílago articular ya que en diferentes estudios se han usado animales pequeños como: ratones, ratas, conejos; provocando defectos en articulaciones o cartílagos para evaluar la calidad y seguridad de las DPSC debido a la baja inmunogenicidad e inmunosupresión ya que estos modelos son idóneos para recopilar información preliminar y ejecutar experimentos iniciales.¹⁹ Es así que, en la investigación de Mata et al. (2017)²⁰ evaluaron la efectividad de las DPSC cultivadas en un andamio de alginato (soporte) para la regeneración del cartílago articular in vivo. Las DPSC se aislaron, caracterizaron y se cultivaron con condrocitos, siendo colocadas en un modelo experimental de conejo en el que se provocó un defecto en la articulación condral. Al ser un estudio preliminar se demostró que las DPSC desarrollaron una capacidad condrogénica regenerando el cartílago articular y se pueden usar en enfermedades sistémicas como la osteoartritis. (Figura No 4)

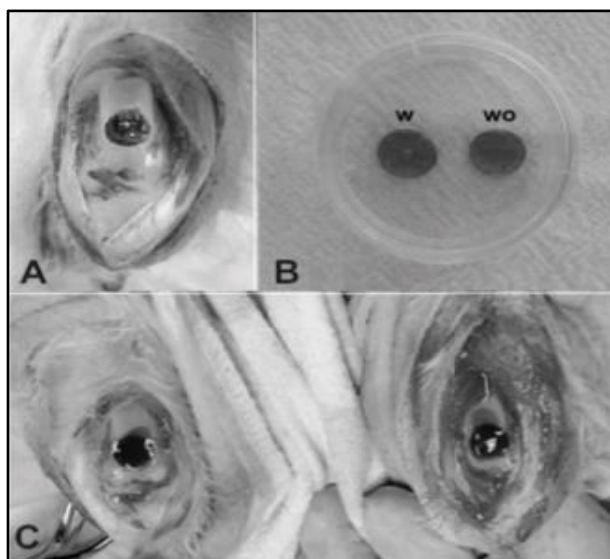
Figura 4. Se generaron defectos osteocondrales de 3 mm en las rodillas de los conejos (a) y se cubrieron con alginato solo (b, e), alginato que contenía 2×10^6 condrocitos primarios de conejo (c, f) o alginato que contenía 2×10^6 DPSC (d, g). Los animales se sacrificaron 3 meses después de la cirugía. Imágenes macroscópicas representativas de los animales.



Fuente: Mata M. et al. *In Vivo Articular Cartilage Regeneration Using Human Dental Pulp Stem Cells Cultured in an Alginate Scaffold: A Preliminary Study. Stem Cells International. 2017; 2017. Doi: 10.1155 / 2017/8309256.*

Otro estudio in vitro mostró el potencial de regeneración de las DPSC al ser usadas en un defecto generado en el surco troclear del fémur. El xenotrasplante se realizó mediante un andamio de gel de DPSC con plasma rico en plaquetas restaurando el defecto del cartílago de espesor completo y reduciendo signos de sinovitis y grosor de la capa de revestimiento celular demostrando su uso terapéutico en defectos del cartílago articular.²¹ (Figura No 5)

Figura 5. Procedimiento quirúrgico. (A) Vista macroscópica del defecto de espesor total en el surco troclear del fémur. (B) Vista del andamio de gel de PRP con (w) y sin (wo) células madre. (C) Vista macroscópica de los defectos rellenos con andamio de gel PRP con y sin células madre. (PRP: plasma rico en plaquetas)



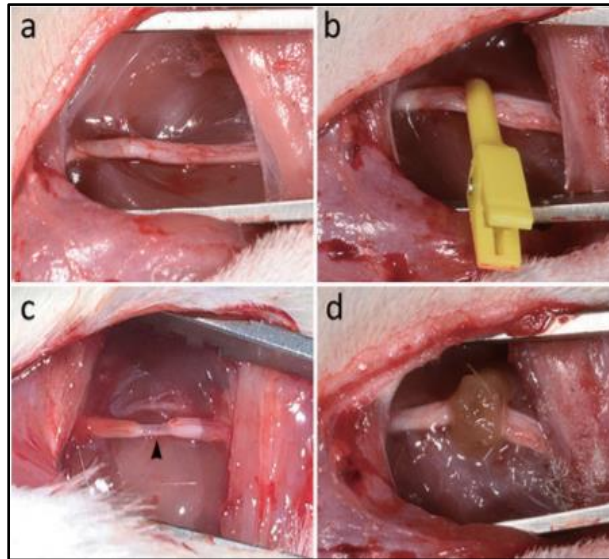
Fuente: Yanasse R. et al. *Xenotransplantation of human dental pulp stem cells in platelet-rich plasma for the treatment of full-thickness articular cartilage defects in a rabbit model. Exp Ther Med. 2019;17 (6): 4344-4356. Doi: 10.3892 / etm.2019.7499.*

Se ha comprobado que las DPSC al originarse en la cresta neural presentan un potencial neurogénico in vivo permitiendo expresar una gran variedad de marcadores celulares neurales compatibles con la regeneración nerviosa. El estudio in vitro de Saez y col. (2019), demostró que las células madre de la pulpa dental inmadura (iDPSC) promueven un efecto positivo en la regeneración del tronco del nervio facial, creando un microambiente favorable para la supervivencia de las células neurales y migrando células endógenas al sitio de la lesión contribuyendo en la regeneración nerviosa.²²

Para tratar de regenerar lesiones del nervio periférico se han usado DPSC, demostrando que son similares a Células de Schwann mejorando la vascularización y promoviendo el crecimiento de neuritas en reparaciones nerviosas grandes ejerciendo un efecto positivo en la regeneración del tejido nervioso in vivo.²³

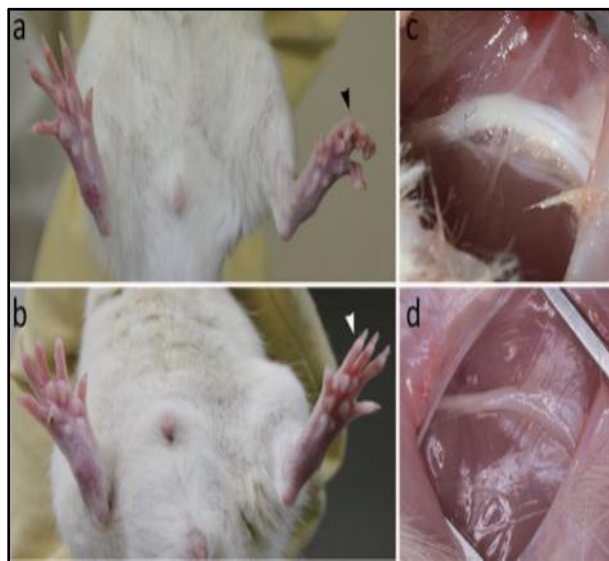
Okuwa et al. (2018)²⁴, estudiaron los efectos de las DPSC trasplantadas en la regeneración de nervios periféricos en una lesión por aplastamiento del nervio ciático en un modelo de rata comprobando que las DPSC promovieron la regeneración nerviosa periférica al presentar una mejora en la función motora luego del trasplante, evidenciando la presencia de ellas alrededor o en el nervio ciático; constituyendo una demostración para la reparación de nervios periféricos. (Figura No 6, 7)

Figura 6. Preparación del modelo de lesión por aplastamiento del nervio ciático de rata. (a) Nervio ciático izquierdo. (b) El nervio ciático izquierdo se aplastó por 30 min con un clip microvascular. (c) Nervio ciático aplastado después del recorte (punta de flecha). (d) Se sembraron células derivadas de pulpa dental ($3,0 \times 10^5$ células) en $10 \mu\text{l}$ de solución de colágeno mixto en celulosa oxidada y el complejo se envolvió alrededor de la porción aplastada del nervio en el grupo de trasplante de células.



Fuente: Okuwa Y. et al. Transplantation effects of dental pulp-derived cells on peripheral nerve regeneration in crushed sciatic nerve injury. *Journal of Oral Science*. 2018; 60(40): 526-535. Doi: 10.2334/josnurd.17-0462

Figura 7. Observaciones macroscópicas de la extremidad posterior y el nervio ciático en el día 14 posoperatorio (a, b) Extremidad posterior en el lado lesionado en el aplastamiento (a, punta de flecha negra) y trasplante de células (b, blanco puntas de flecha) grupos. (c, d) Vista macroscópica del nervio ciático triturado (c) y trasplante celular (d).

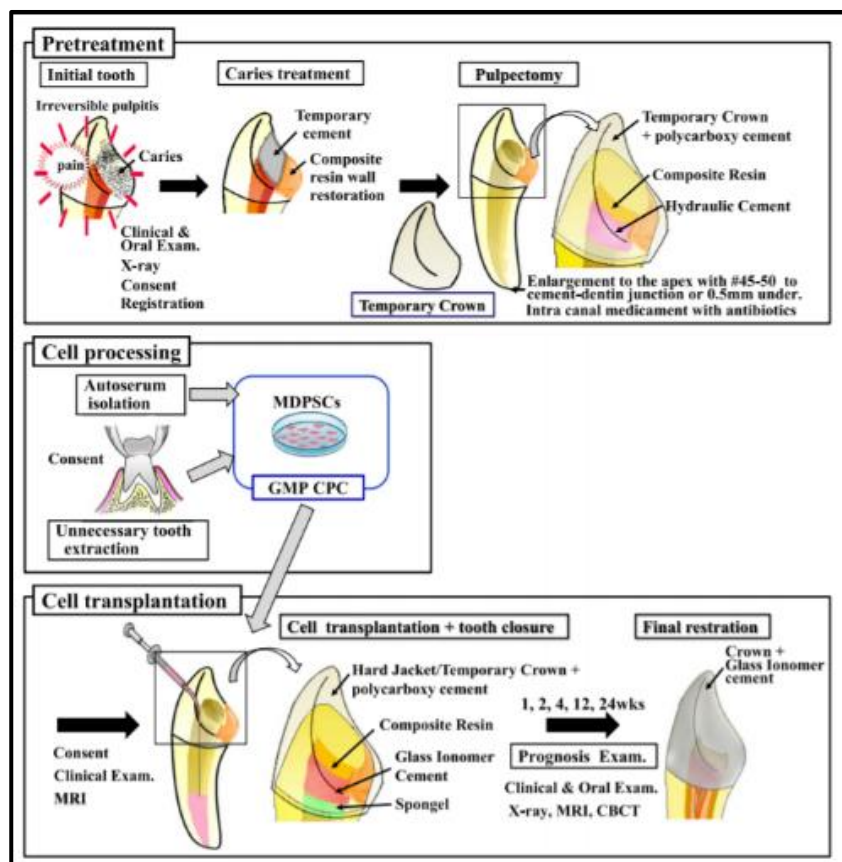


Fuente: Okuwa Y. et al. Transplantation effects of dental pulp-derived cells on peripheral nerve regeneration in crushed sciatic nerve injury. *Journal of Oral Science*. 2018; 60(40): 526-535. Doi: 10.2334/josnurd.17-0462

Los avances recientes en biología de las células madre han permitido regenerar el complejo dentino pulpar para la conservación, restauración estructural y funcional de la pieza dental; tal es el caso del estudio clínico piloto de Nakashima y col. (2017) ²⁵ al evaluar la seguridad, eficacia, y la viabilidad del trasplante autólogo de Células Madre de la Pulpa dental humana

aislada (MDPSC) con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en la regeneración pulpar. Se inscribieron 5 pacientes con pulpitis irreversible (3 masculinos y 2 femeninos) en un rango de edad de 42 y 44 años, donde se efectuó como tratamiento endodóntico una pulpectomía para el posterior trasplante de MDPSC. (Figura No 8)

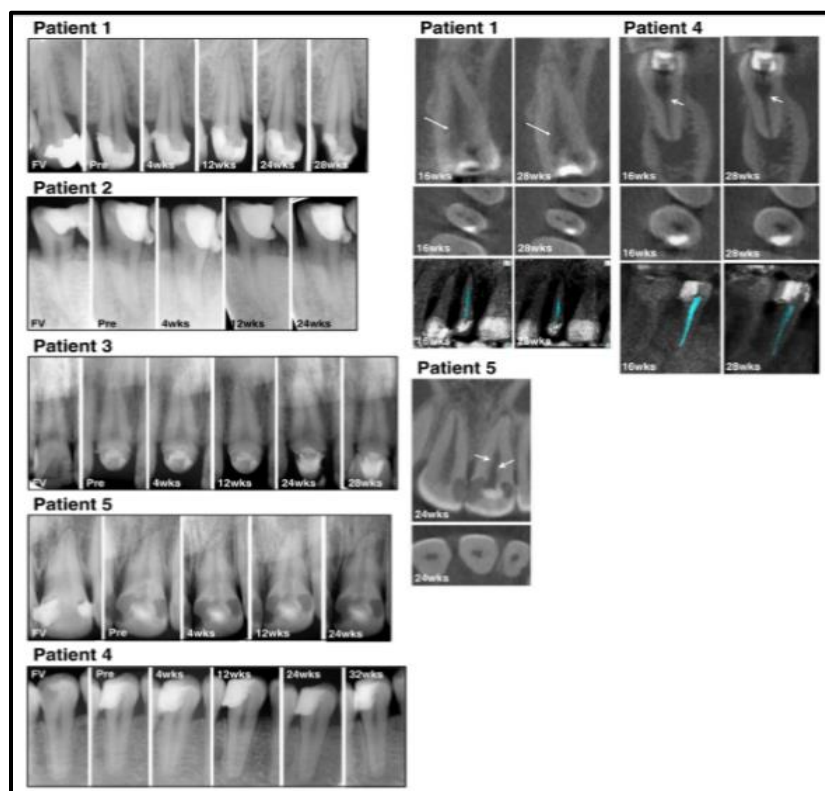
Figura 8. Secuencia de ilustración que describe paso a paso el estudio clínico, incluido el tratamiento de caries con una restauración de resina compuesta, seguido de pulpectomía, procesamiento celular, trasplante celular y la restauración final.



Fuente: Nakashima M. et al. *Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. Stem Cell Research & Therapy. 2017; 8 (1):61. Doi: 10.1186 / s13287-017-0506-5.*

El estudio demostró que la regeneración pulpar permitió la formación de dentina apical o lateral en el conducto radicular, una reacción positiva a la prueba eléctrica y la intensidad de la señal de la resonancia magnética del tejido regenerado en el conducto radicular luego de 24 semanas fue similar a la de una pulpa dental normal, detectando que el tejido pulpar pudo transmitir señales sensoriales y recuperar el suministro vascular.²⁵ (Figura No 9)

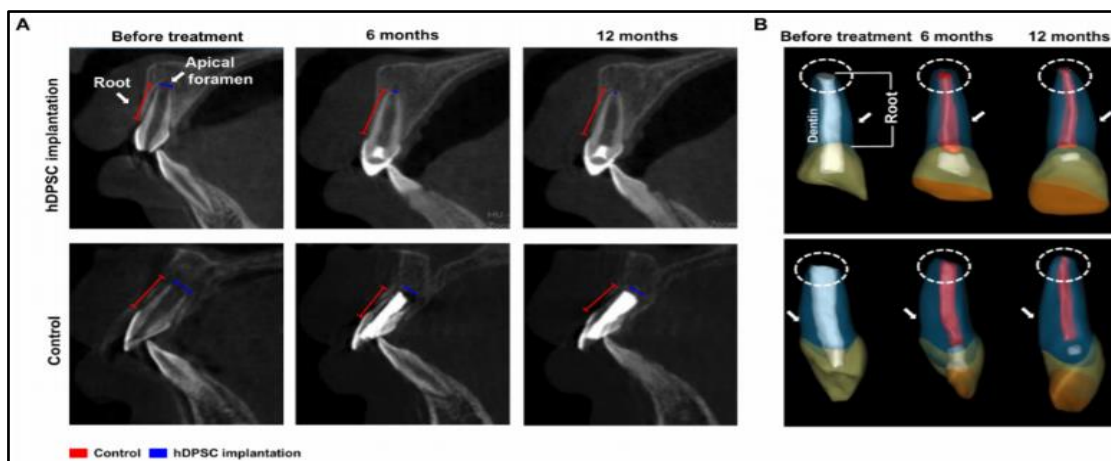
Figura 9. Análisis radiológicos que muestra los cambios y la evolución de los tejidos periapicales y apical y / o lateral formación de dentina en el conducto radicular en la primera visita (FV), antes del trasplante justo antes del trasplante de células (Pre), y 4, 12 y 24/28 semanas después del autotrasplante de MDPSC con G-CSF en dientes pulpectomizados en cinco pacientes.



Fuente: Nakashima M. et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Research & Therapy*. 2017; 8 (1):61. Doi: 10.1186 / s13287-017-0506-5.

El estudio de Xuan et al. (2018)²⁶ sugieren que las DPSC pueden regenerar tejido pulpar y ser de gran utilidad en lesiones ocasionadas por traumatismo ya que al realizar la implantación se origina la formación de vasos sanguíneos y nervios sensoriales, la longitud radicular aumenta y se reduce el ancho del agujero apical. (Figura No 10)

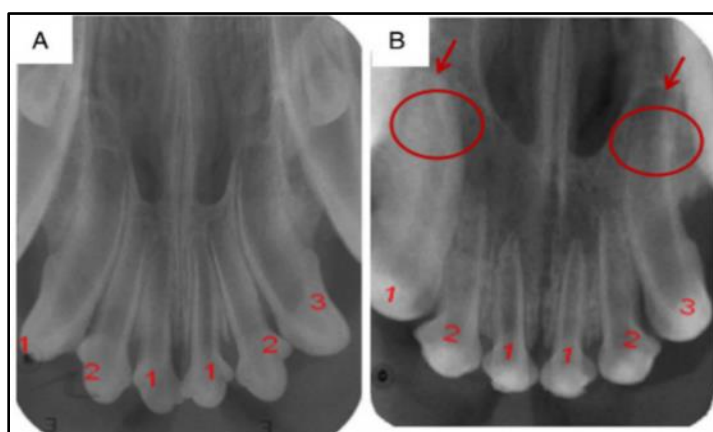
Figura 10. Regeneración pulpar en los incisivos de pacientes tras la implantación de hDPSC. (A) Imágenes representativas de CBCT de dientes incisivos implantados con hDPSC a los 6 y 12 meses después del tratamiento. La longitud de la raíz (línea roja) aumentó a los 6 y 12 meses después de la implantación de hDPSC. El foramen apical (línea azul) se cerró 12 meses después de la implantación de hDPSC. En el grupo de control, la longitud de la raíz no se incrementó y el foramen apical no se cerró a los 12 meses después del tratamiento de apexificación. (B) Imágenes 3D representativas de un diente incisivo humano permanente inmaduro traumatizado antes y después de la implantación de hDPSC. Las imágenes frontales (arriba) y las laterales (abajo) se construyeron usando el sistema interactivo de control de imágenes médicas de Materialise (Mimics). Las raíces se alargaron a los 6 y 12 meses después de la implantación de hDPSC en comparación con antes del tratamiento (círculos punteados blancos). Además, la cantidad de dentina aumentó a los 6 y 12 meses después del tratamiento en el grupo de implantación de hDPSC (flechas blancas).



Fuente: Xuan K. et al. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10 (455): eaaf3227. Doi: 10.1126 / scitranslmed.aaf3227.

Wang et al. (2013), realizaron un estudio preliminar sobre la regeneración pulpar mediada por DPSC en dientes caninos permanentes inmaduros, obteniendo resultados positivos que señalan que las cDPSC fueron aisladas exitosamente con rápida proliferación, capacidad de diferenciación y fueron idóneas para regenerar tejidos similares a la pulpa dental que contenían vasos sanguíneos y tejido equivalente a la dentina. Por lo que es viable utilizar la ingeniería de tejidos mediada por células madre para realizar la regeneración pulpar en dientes inmaduros, de acuerdo a la revisión de los autores.²⁷ (Figura No 11)

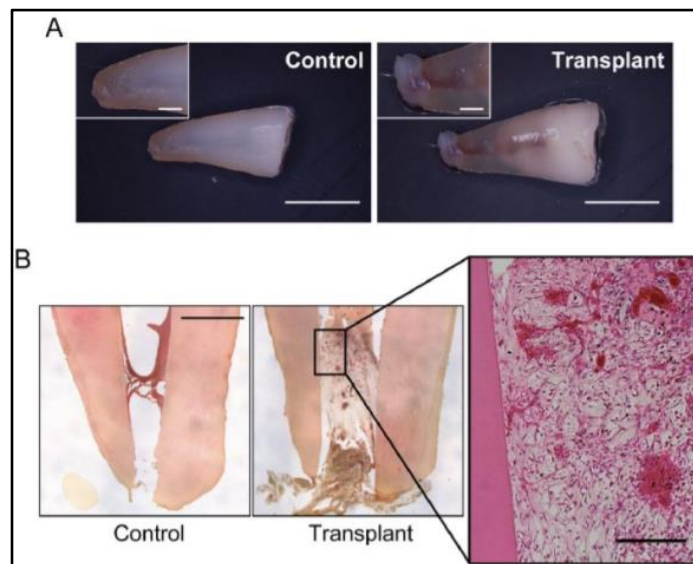
Figura 11. (A) a las 24 semanas de la operación se completó el desarrollo de las raíces en el grupo 1, se cerró el foramen apical y se engrosó la pared dentinaria. (B) se observaron hallazgos similares en los grupos 2 y 3, como lo indican las flechas.



Fuente: 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. Doi: 10.1016/j.joen.2012.10.002.

La tecnología ha permitido la formación de tejidos similares a la pulpa dental por lo que Itoh et al. (2018)²⁸, validaron la viabilidad de construir células tridimensionales (3D) sin andamios, compuestas de células madre de pulpa dental (DPSC) para la regeneración pulpar mediante estudios in vitro e in vivo; demostrando que las construcciones 3D DPSC lograron formar tejidos similares a los de la pulpa con la presencia de vasos sanguíneos al interior del conducto radicular, las DPSC trasplantadas se diferenciaron en células mineralizadas similares a odontoblastos en sitios cercanos a la dentina y células endoteliales positivas para CD31 (marcador tumoral) en el centro del tejido regenerado, siendo las construcciones 3D DPSC útiles en la regeneración del tejido pulpar en una pieza dental sin pulpa. (Figura No 12)

Figura 12. Regeneración de la pulpa con construcciones de células madre de la pulpa dental tridimensionales (DPSC) in vivo. Se implantaron raíces de dientes humanos trasplantados con DPSC en el espacio subcutáneo de ratones inmunodeficientes. (A) Después de 6 semanas, se extrajo el diente implantado y se observó con estereomicroscopio. (B) Tinción con hematoxilina-eosina del conducto DPSC - raíz del diente trasplantado. El panel derecho muestra imágenes ampliadas del área encerrada en la caja de la muestra trasplantada. Barras de escala: (A) 5 mm (1 mm en imagen ampliada), (B) 1 mm (200 μ m en imagen ampliada).

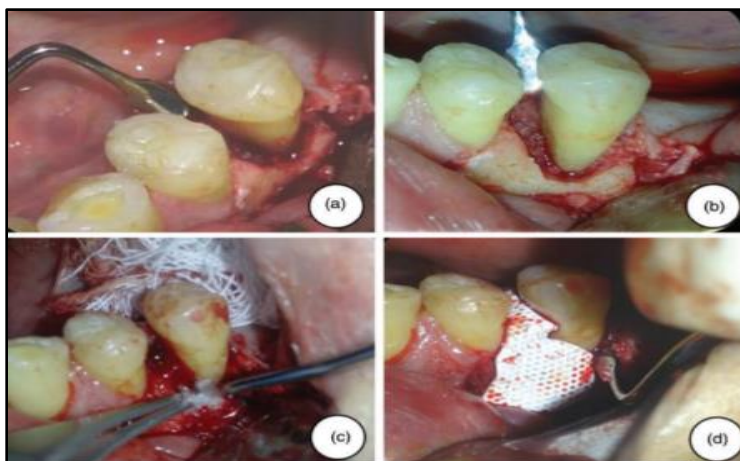


Fuente: Itoh Y, Sasaki J, Hashimoto M, Katata C, Hayashi M, Imazato S. Pulp Regeneration by 3-dimensional Dental Pulp Stem Cell Constructs. *J Dent Res.* 2018; 97 (10): 1137-1143. Doi: 10.1177 / 0022034518772260.

Cada vez las DPSC son una fuente regenerativa viable de fácil acceso que se pueden recolectar mediante un protocolo no invasivo y expandirse rápidamente in vitro; Hernández et al. (2018)²⁹ reportaron un caso de un injerto alogénico tratado con células madre mesenquimales de pulpa dental (DPSC) en un paciente con enfermedad periodontal,

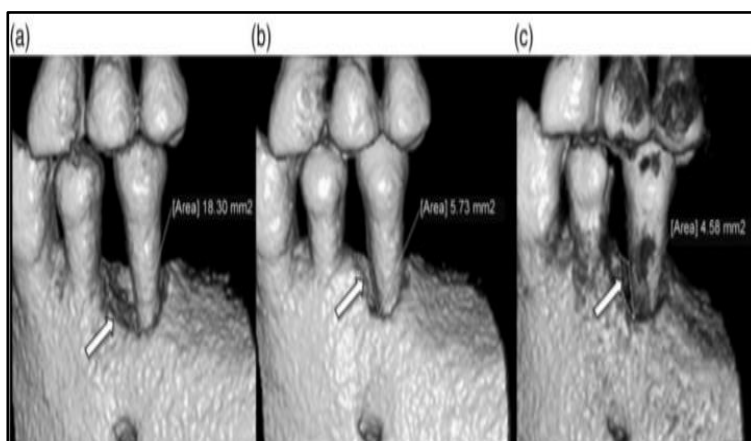
demonstrando que la terapia periodontal regenerativa no generó ningún rechazo inmunológico e impulsó a la formación de tejido óseo para reparar activamente el defecto ayudando a reducir el tamaño de la bolsa periodontal e induciendo a que las DPSC regeneren tejido en pacientes con enfermedad periodontal. (Figura No 13,14)

Figura 13. Vistas clínicas representativas del área del premolar inferior izquierdo de un paciente masculino de 61 años con enfermedad periodontal, que muestran: (a) el defecto óseo circunferencial mesial durante la cirugía periodontal; (b) desbridamiento y colocación de un andamio seco de esponja de colágeno-polivinilpirrolidona liofilizada; (c) siembra de células madre de la pulpa dental y (d) adaptación de membrana no reabsorbible.



Fuente: Hernández B, Osorio E, Ledesma E, Alcauter A, Mendoza V. Retrieval of a periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp: A case report. *J Int Med Res.* 2018;46(7):2983-2993. Doi: 10.1177/0300060518773244.

Figura 14. Imágenes de tomografía volumétrica de haz cónico del área del premolar inferior izquierdo que muestra: (a) límite del área inicial del defecto óseo de 18,30 mm² (flecha) en la línea de base; (b) el área del defecto óseo se redujo a 5,73 mm² (flecha) a los tres meses después del injerto de células madre de la pulpa dental; y (c) el área del defecto óseo se redujo a 4,58 mm² (flecha) seis meses después del injerto de células madre de la pulpa dental.



Fuente: Hernández B, Osorio E, Ledesma E, Alcauter A, Mendoza V. Retrieval of a periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp: A case report. *J Int Med Res.* 2018;46(7):2983-2993. Doi: 10.1177/0300060518773244.

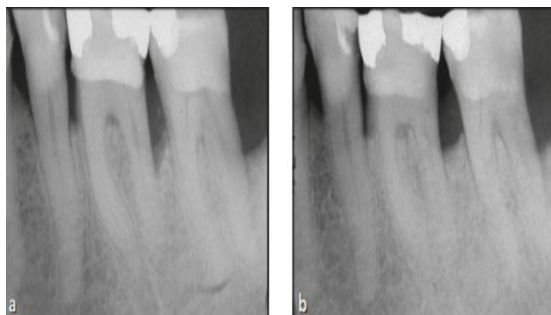
Aimetti y col. (2018) analizaron una serie de casos para explorar los beneficios clínicos de la aplicación de células madre de pulpa dental (DPSC) en el tratamiento regenerativo de defectos intraóseos periodontales, estableciendo que el uso de DPSC permitió una ganancia en el nivel de inserción clínica, estabilidad del margen gingival y cierre de bolsas periodontales sugiriendo que este enfoque se podría convertir en un tratamiento prometedor para el área periodontal.³⁰ (Figura No 15,16)

Figura 15. (a) Vista radiográfica preoperatoria de defectos intraóseos en la cara mesial y distal (sitio experimental) del primer premolar. (b) Profundidad de sondaje de referencia en el sitio experimental. (c) Vista intraoperatoria. (d) Aplicación de células madre de la pulpa dental sembradas en una esponja de colágeno. (e) Sutura. (f) Profundidad de sondaje en el sitio experimental a los 12 meses. (g) Vista radiográfica a los 12 meses. (h) Procedimiento de reentrada que muestra un tejido similar a un hueso que llena el defecto.



Fuente: Aimetti M, Ferrarotti F, Gamba M, Giraudi M, Romano F. Regenerative Treatment of Periodontal Intrabony Defects Using Autologous Dental Pulp Stem Cells: A 1-Year Follow-Up Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2018; 38 (1): 51-58. Doi: 10.11607/prd.3425.

Figura 16. Radiografías de control (a) de 1 año (b) que muestran el defecto en la cara distal del primer molar y la resolución de 1 año del componente intraóseo del defecto.



Fuente: Aimetti M, Ferrarotti F, Gamba M, Giraudi M, Romano F. *Regenerative Treatment of Periodontal Intraony Defects Using Autologous Dental Pulp Stem Cells: A 1-Year Follow-Up Case Series. Int J Periodontics Restorative Dent. 2018; 38 (1): 51-58. Doi: 10.11607/prd.3425.*

Otro reporte de caso efectuado por Aimetti et al. (2014) sobre el uso de las DPSC para la regeneración periodontal con evaluación clínica, radiográfica y reentrada quirúrgica indica que la aplicación de DPSC crea en el defecto un tejido con aspecto de hueso siendo clínicamente relevante este procedimiento en el tratamiento de defectos intraóseos profundos.³¹ (Figura No 17,18)

Figura 17. Segundo premolar inferior derecho que presenta con una profundidad de sondaje preoperatorio de 9 mm y un nivel de inserción clínica de 12 mm. Radiografía preoperatoria que muestra la presencia de un defecto intraóseo amplio y profundo; presencia de un defecto intraóseo estrecho y poco profundo en la cara mesial del molar adyacente.



Fuente: Aimetti M, Ferrarotti F, Cricenti L, Mariani G, Romano F. *Autologous Dental Pulp Stem Cells in Periodontal Regeneration: A Case Report. Int J Periodontics Restorative Dent. 2014;34(3): 27-33. Doi: 10.11607/prd.1635*

Figura 18. El examen clínico al año muestra ausencia de inflamación, profundidad de sondaje residual de 3 mm y LAC de 6 mm. No se produjo ninguna recesión gingival. En la radiografía de control se observa el cierre completo del defecto mesial al segundo molar. Durante el procedimiento de reentrada, un tejido parecido a un hueso llenó completamente el defecto.



Fuente: Aimetti M, Ferrarotti F, Cricenti L, Mariani G, Romano F. *Autologous Dental Pulp Stem Cells in Periodontal Regeneration: A Case Report. Int J Periodontics Restorative Dent. 2014;34(3): 27-33. Doi: 10.11607/prd.1635*

También se ha evaluado la eficacia de usar las células madre de la pulpa dental (DPSC) en un andamio de colágeno para ser colocadas en defectos intraóseos mediante microinjertos, provocando una reducción significativamente en la profundidad de sondaje, ganancia de nivel de inserción clínica y relleno de defectos óseos mejorando significativamente los parámetros clínicos en la regeneración periodontal.³² (Figura No 19)

Figura 19. Sitio de prueba tratado con técnica quirúrgica mínimamente invasiva y microinjertos de pulpa dental autólogos / biocomplejo de esponja de colágeno. Vista radiográfica preoperatoria de un defecto intraóseo en la cara distal del primer molar superior (a), elevación del colgajo y sondaje del defecto intraóseo (b), vista intraoperatoria del defecto antes de elevar la papila interdental (c), disociación mecánica de la pulpa dental (d), colocación de una esponja de colágeno con microinjertos de pulpa dental (e), sutura (f), aspectos clínicos (g) y radiográficos (h) a los 12 meses del tratamiento (h)

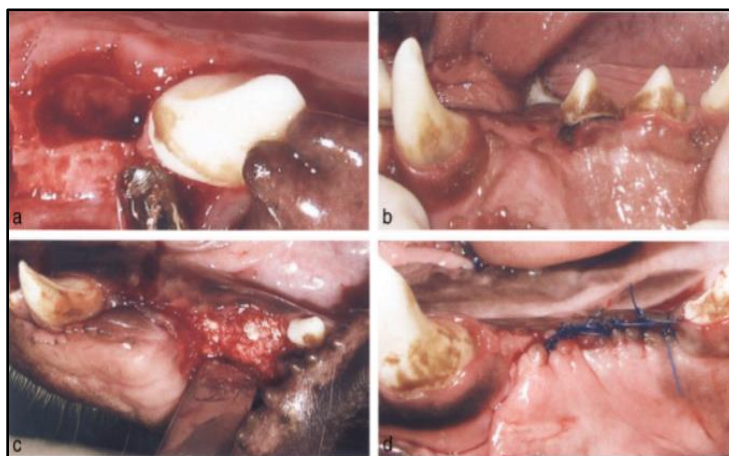


Fuente: Ferrarotti F. et al. *Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2018; 45 (7): 841-850. Doi: 10.1111 / jcpe.12931*

Un estudio in vitro investigó los efectos de las células madre de la pulpa dental (DPSC) en la regeneración de un defecto creado experimentalmente en el periodonto de un modelo canino. Señalando que las DPSC fueron capaces de promover la regeneración periodontal

mediante un biocomplejo formado por DPSC y la combinación de gránulos de Bio-Oss (hueso bovino), permitiendo una reconstrucción significativa del cemento, ligamento periodontal y regeneración alveolar logrando ser una terapia alentadora en el tratamiento de enfermedades periodontales.³³ (Figura No 20)

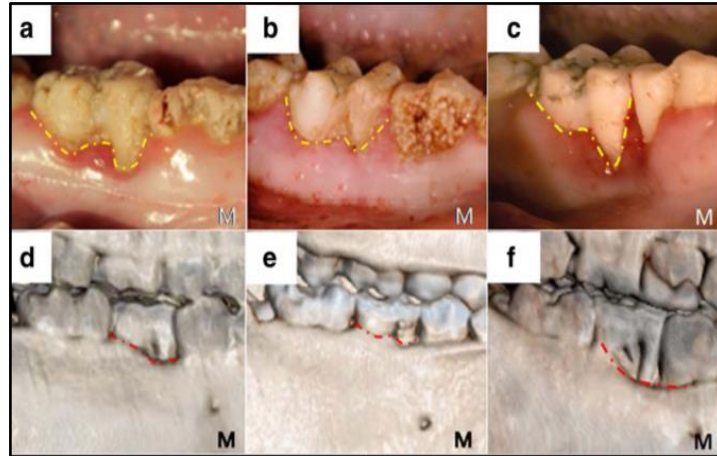
Figura 20. Creación de periodontitis e implantación de biomaterial. (a) Fotografía del defecto quirúrgico en la porción mesial del premolar inferior del perro. (b) Ligadura alrededor de la porción cervical del diente para la creación de periodontitis. (c) Segunda fase de la cirugía: La implantación de biomaterial se realizó 4 semanas después de la creación del modelo. (d) Sutura con hilo de nailon 3-0.



Fuente: Khorsand A. et al. Autologous Dental Pulp Stem Cells in Regeneration of Defect Created in Canine Periodontal Tissue. *J Oral Implantol.* 2013; 39 (4): 433-43. Doi: 10.1563 / AAID-JOI-D-12-00027.

Hu et al. (2016), efectuaron un estudio in vitro sobre regeneración periodontal en cerdos después de una inyección celular y trasplante de células madre de pulpa dental humana demostrando que se recuperaron tejidos blandos periodontales y mediante el trasplante de DPSC se generó la formación de hueso.³⁴ (Figura No 21)

Figura 21. Curación de defectos periodontales mediados por hDPSC. a – c Fotografías intraorales que indican: 12 semanas después del trasplante, se encontró una marcada formación de tejido blando periodontal en el grupo de inyección de hDPSC (la inyección se realizó sin elevación del colgajo), pero no pudo restaurar los tejidos blandos a niveles saludables línea). La cicatrización del tejido blando periodontal mediada por hDPSC (b) estuvo cerca del nivel del tejido normal (línea de puntos amarilla). Solo se recuperaron tejidos blandos periodontales limitados en el grupo de control (c) (línea de puntos amarilla). d – f Las imágenes de TAC tridimensionales revelaron marcadas formación de hueso en el grupo de inyección de hDPSC (d), grupo de láminas de hDPSC (e) después del trasplante de células y regeneración ósea limitada en el grupo de control (f) (líneas de puntos rojas)



Fuente: Hu 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. Doi: 10.1186 / s13287-016-0362-8.

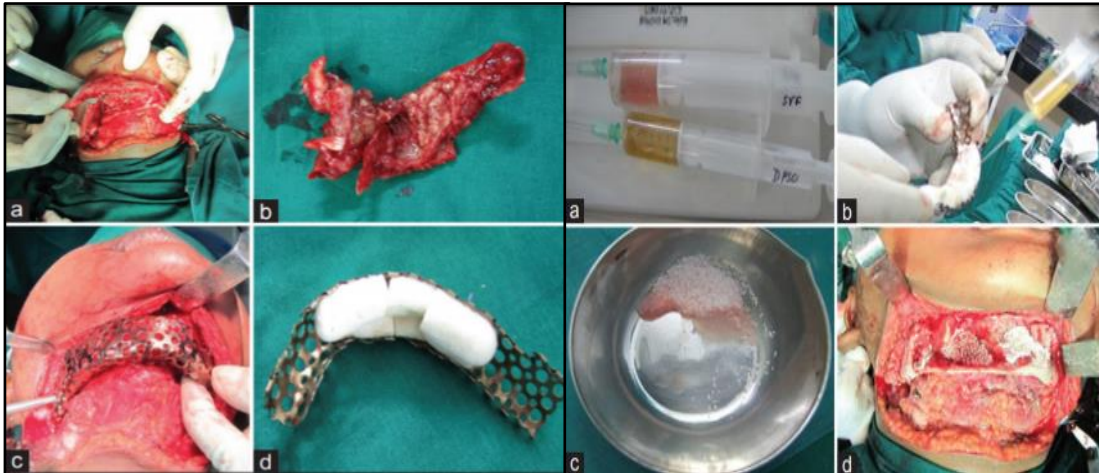
Las aplicaciones de las DPSC son muy amplias, permitiendo reportar un estudio in vivo de la regeneración de un defecto de ameloblastoma mandibular mediante células madre de pulpa dental autóloga y tejido adiposo de Bichat. Este caso demostró el uso potencial de DPSC y células madre de la fracción vascular estromal de la almohadilla de grasa bucal para casos de defectos mandibulares mayores. Pero se propone que más casos sean tratados con estas técnicas para analizar las implicaciones futuras y el potencial terapéutico.³⁵ (Figuras No 22,23,24)

Figura 22: Imagen clínica extraoral e intraoral. Preoperatorio (a) ortopantomografía (b) tomografía computarizada (expansión labial) (c) tomografía computarizada - perforación lingual mandibular (d) tomografía computarizada - vista lateral de la mandíbula



Fuente: Manimaran K, Sharma R, Sankaranarayanan S, Perumal S. Regeneration of mandibular ameloblastoma defect with the help of autologous dental pulp stem cells and buccal pad of fat stromal vascular fraction. Ann Maxillofac Surg. 2016; 6:97-100. Doi: 10.4103 / 2231-0746.147130

Figura 23. (a) curación la lesión (b) remoción mandibular (c) colocación de malla (d) malla que lleva SyboGrafts. Procedimiento intraoperatorio (a) jeringas con fracción vascular estromal y célula madre de la pulpa dental (b) colocación de la fracción vascular estromal y célula madre de la pulpa dental en SyboGraft. (c) Fracción vascular estromal mixta con gránulos. (d) Colocación de gránulos mixtos sobre la corteza lingual



Fuente: Manimaran K, Sharma R, Sankaranarayanan S, Perumal S. Regeneration of mandibular ameloblastoma defect with the help of autologous dental pulp stem cells and buccal pad of fat stromal vascular fraction. *Ann Maxillofac Surg.* 2016; 6:97-100. Doi: 10.4103 / 2231-0746.147130

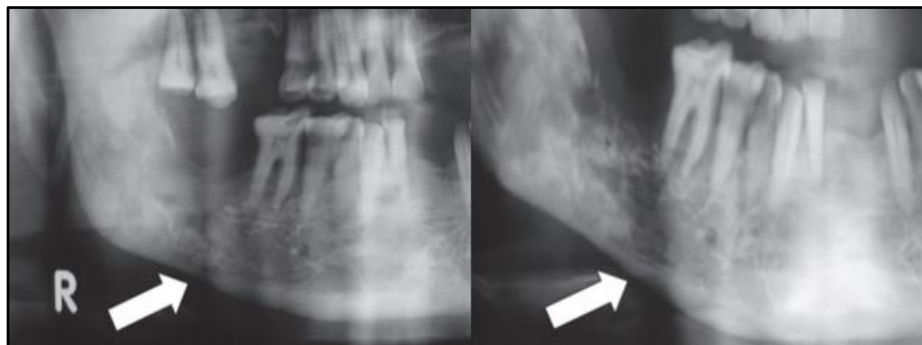
Figura 24. Ortopantomograma posoperatorio (a) décimo mes (b) tomografía de mandíbula en el décimo mes (c) Vista lateral de la mandíbula



Fuente: Manimaran K, Sharma R, Sankaranarayanan S, Perumal S. Regeneration of mandibular ameloblastoma defect with the help of autologous dental pulp stem cells and buccal pad of fat stromal vascular fraction. *Ann Maxillofac Surg.* 2016; 6:97-100. Doi: 10.4103 / 2231-0746.147130

Manimaran et al. (2014), presentaron otro caso clínico sobre el tratamiento de Osteorradionecrosis de la mandíbula tratada con un concentrado autólogo aspirado de Médula ósea (BMAC) y células madre de pulpa dental alogénica (DPSC) demostrando que luego de seis meses de la intervención quirúrgica se produjo la formación de hueso.³⁶ (Figura No 25,26)

Figura 25. Radiografía preoperatoria que muestra hueso necrosado con sospecha de fractura capilar. Matriz de células madre en su lugar



Fuente: Manimaran K, Sankaranarayanan S, Ravi V, Elangovan S, Chandramohan M, Perumal S. Treatment of osteoradionecrosis of mandible with bone marrow concentrate and with dental pulp stem cells. *Ann Maxillofac Surg* 2014; 4:189-92. Doi: 10.4103 / 2231-0746.147130

Figura 26. Formación de hueso 2 meses después de la operación. Seis meses postoperatorios mostrando formación ósea



Fuente: Manimaran K, Sankaranarayanan S, Ravi V, Elangovan S, Chandramohan M, Perumal S. Treatment of osteoradionecrosis of mandible with bone marrow concentrate and with dental pulp stem cells. *Ann Maxillofac Surg* 2014; 4:189-92. Doi: 10.4103 / 2231-0746.147130

Los defectos óseos en la región oral y craneofacial son el resultado de traumatismo, resección tumoral y trastornos congénitos por lo que Collignon et al.(2019), utilizaron células madre que se obtuvieron de pulpa de roedores miomorfos derivadas de multicolonias (mDPSC) a partir de molares de crías postnatales de ratón Wnt1-CRE-RosaTomato que

fueron implantados para la formación de hueso calvarial en un defecto de tamaño crítico demostrando una contribución eficiente pero recomiendan que las DPSC se deben estudiar en otras áreas para saber si tiene un comportamiento similar en otros sitios óseos como la mandíbula.³⁷

Se ha aislado y caracterizado las DPSC de terceros molares permanentes en un estudio in vitro y se determinó que las DPSC poseen un gran potencial ya que al diferenciarse en odontoblastos se podrían aplicar en reparaciones de tejido como una caries dental, y en osteoblastos permiten la recuperación de tejidos óseos siendo de gran utilidad en el área periodontal, implantología y patología.³⁸ Tal es el caso del estudio in vitro de Raspini et al.(2018) que al aislar DPSC de terceros molares combinadas con un andamio de vidrio bioactivo y expuestas a un medio osteogénico in vitro demostraron que las DPSC son una terapia prometedora para tratar defectos óseos en la regeneración del tejido duro del esqueleto craneomaxilofacial.³⁹

La lesión condral es una patología con alta prevalencia, pero a pesar de que hoy en día se usan muchas técnicas no se ha podido tratar completamente los daños o efectos del cartílago por lo que Fernandes et al. (2018), mostraron una remodelación con DPSC en un modelo de cerdo en miniatura exponiendo que las DPSC fueron bien toleradas durante el procedimiento, no mostraron rechazo clínico o histológico y poseen la capacidad para diferenciarse en condroblastos y osteoblastos in vitro, sugiriendo que dichas células son útiles para la bioingeniería de tejidos consiguiendo tratar defectos y lesiones de cartílago.⁴⁰ (Figura No 27, 28)

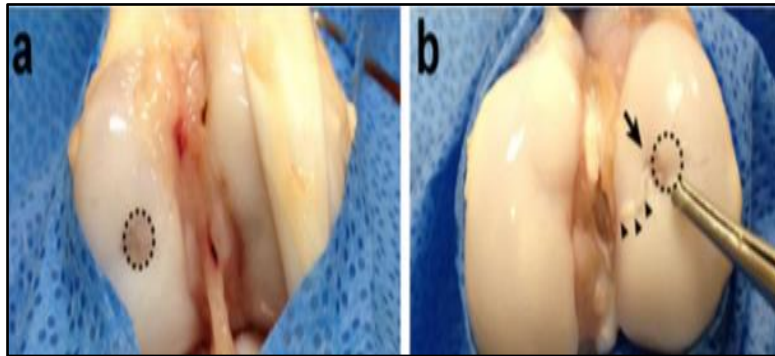
Figura 27. Defecto de cartílago (6 mm de diámetro) en el cóndilo femoral inferior después de la extracción de la capa de cartílago calcificado. Andamio con células madre mesenquimales suturadas en el defecto



Fuente: Fernandes T. et al. Development of a Novel Large Animal Model to Evaluate Human Dental Pulp Stem Cells for Articular Cartilage Treatment. Stem Cell Rev Rep. 2018; 14 (5): 734-743. Doi: 10.1007 / s12015-018-9820-2.

Figura 28. Examen macroscópico de los defectos del cóndilo después de 6 semanas en una rodilla tratada con un andamio que no contiene DPSC (a) y andamio Plus DPSC (b). Círculo punteado: área del defecto original; Flecha:

Cobertura irregular del defecto en la muestra tratada con DPSC; Puntas de flecha: crecimiento de tejido sobre el cartílago.



Fuente: Fernandes T. et al. Development of a Novel Large Animal Model to Evaluate Human Dental Pulp Stem Cells for Articular Cartilage Treatment. Stem Cell Rev Rep. 2018; 14 (5): 734-743. Doi: 10.1007 / s12015-018-9820-2.

Las DPSC poseen un alto potencial osteogénico siendo usadas para la formación de hueso mediante DPSCs purificadas por Clasificación celular activada magnéticamente (MACS) demostrando que pueden reparar defectos óseos parietales de tamaño crítico en ratas inmunocomprometidas.⁴¹

Ito et al. (2011) indicaron en un estudio in vitro que un gel hecho de células madre de pulpa dental y plasma rico en plaquetas fueron aplicados en un defecto en perros y poseen excelentes características osteogénicas, demostrando que las DPSC pueden ser una fuente celular útil para el hueso diseñado por tejidos alrededor del implante dental.⁴²

En el estudio in vitro de Chen et al. (2016), informaron que las DPSC expresan marcadores tendinosos de baja carga mecánica y son una fuente celular potencial para la ingeniería de tejidos similar al tejido del tendón mediante la incorporación de DPSC con andamios de ácido poliglicólico alineados en 3D bajo estimulación mecánica permitiendo optimizar resultados en el tratamiento de las lesiones del tendón.⁴³ (Figura No 29)

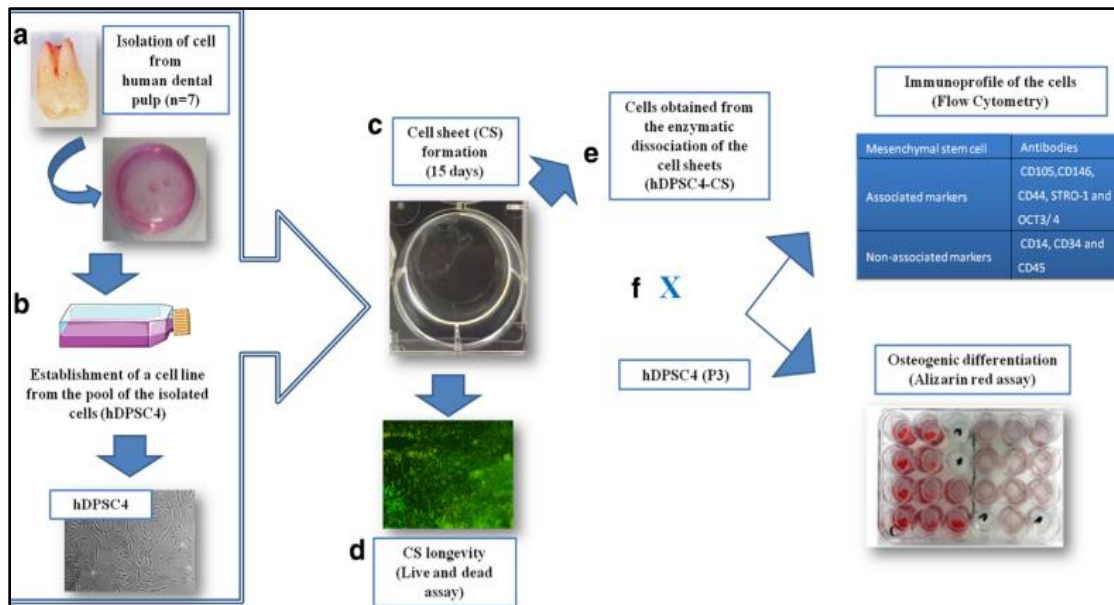
Figura 29. Análisis de vista general y dimensión de tendones diseñados in vivo. (a) Vista general de los complejos tendinosos diseñados con DPSC en las semanas 8 y 14 después de la implantación. Después de 2 semanas de estiramiento estático in vitro, el tendón diseñado se trasplantó a los ratones con (a1, a2) y sin (a3, a4) carga mecánica durante 8 y 14 semanas.



Fuente: Chen Y. et al. *Dental pulp stem cells express tendon markers under mechanical loading and are a potential cell source for tissue engineering of tendon-like tissue.* *Int J Oral Sci.* 2016; 8 (4): 213–222. Doi: 10.1038 / *ijos.2016.33*

Fagundes et al. manifestaron mediante un estudio in vitro que las láminas celulares de DPSC presentan características compatibles para la reconstrucción ósea con alta capacidad osteogénica que podrían usarse como estructuras tridimensionales para tratar defectos óseos en enfermedades que deterioran la regeneración ósea siendo un nuevo enfoque que permitirá reemplazar tejido por láminas celulares.⁴⁴ (Figura No 30)

Figura 30. Ilustración esquemática de la secuencia de los experimentos realizados. a Aislamiento de las células de la pulpa dental humana. b Establecimiento del linaje hDPSC denominado hDPSC4. c Formación de las láminas celulares (CS). d Análisis de la longevidad del CS. e Los CS se trataron enzimáticamente para aislar sus células, que se denominaron hDPSC4-CS. f Comparación de las características de la hDPSC4 original en P3 y las células obtenidas del CS (hDPSC4-CS) mediante análisis del inmunoperfil y diferenciación osteogénica de las células.



Fuente: Pedroni A, Sarra G, Oliveira N, Moreira M, Zindel M, Marques M. Cell sheets of human dental pulp stem cells for future application in bone replacement. *Clinical Oral Investigations*.2019;23 (6):2713–2721. Doi: 10.1007 / s00784-018-2630-8.

Los tratamientos existentes para la polineuropatía diabética consisten en el manejo del dolor neuropático y reducir el riesgo de ulceración o amputación, pero dichos tratamientos no han sido efectivos por lo que Omi et al. (2017), examinaron a ratas inducidas a diabetes por estreptozotocina (acción citotóxica sobre las células del páncreas) tratadas con DPSC pasando un periodo de observación de 48 semanas a largo plazo. Las DPSC indujeron la recuperación neurofisiológica y neuropatológica, mejorías en el trastorno sensorial, velocidad de conducción del nervio motor, sensorial, flujo sanguíneo del nervio ciático y la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas indicando que estos hallazgos podrían ser una estrategia prometedora para diabéticos con polineuropatía.⁴⁵

Se han propuesto varias terapias clínicas para tratar la cistitis intersticial, pero muchos de los tratamientos empleados como la administración sistémica de fármacos no han tenido efecto alguno, sin embargo, la inyección de DPSC promovió la curación del tejido de la vejiga y generó la renovación del epitelio tratado en ratas; lo que produjo mejoras significativas pudiendo convertirse en una nueva opción terapéutica para el futuro.⁴⁶

La Enfermedad de Alzheimer (EA) se considera una enfermedad neurodegenerativa que requiere con urgencia la identificación de nuevos medicamentos y terapias para prevenir o retrasar la aparición, progresión o mejorar los síntomas; en un estudio in vitro se evaluó el potencial terapéutico del secretoma obtenido a partir de cultivos de DPSC que contenían

una serie de factores neurotróficos y citocinas que podrían tener el potencial para tratar afecciones neurodegenerativas especialmente EA. Los resultados mostraron que el secretoma DPSC fue capaz de reducir el efecto tóxico de las células de neuroblastoma, exhibiendo propiedades antiapoptóticas y se encuentran en concentraciones más altas que en otros secretomas de Células Madre Mesenquimales. Lo que hace que las DPSC sean candidatos prometedores para la terapia basada en secretoma para la EA proporcionando un nuevo enfoque terapéutico contra una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes.⁴⁷

El accidente cerebrovascular es una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo, una vez que se establece el daño celular se puede hacer poco para restablecer las condiciones de la persona. La administración Intravenosa de DPSC después de un accidente cerebrovascular confiere una recuperación funcional y una reducción superior del tamaño del infarto después de una inducción de la arteria cerebral media en un modelo de rata; promoviendo la recuperación de la discapacidad motora y redujo el volumen del infarto migrando a lo largo de las zonas adyacentes a la lesión demostrando que las DPSC pueden proporcionar una estrategia nueva y efectiva para la terapia basada en células en el tratamiento de enfermedades isquémicas.⁴⁸

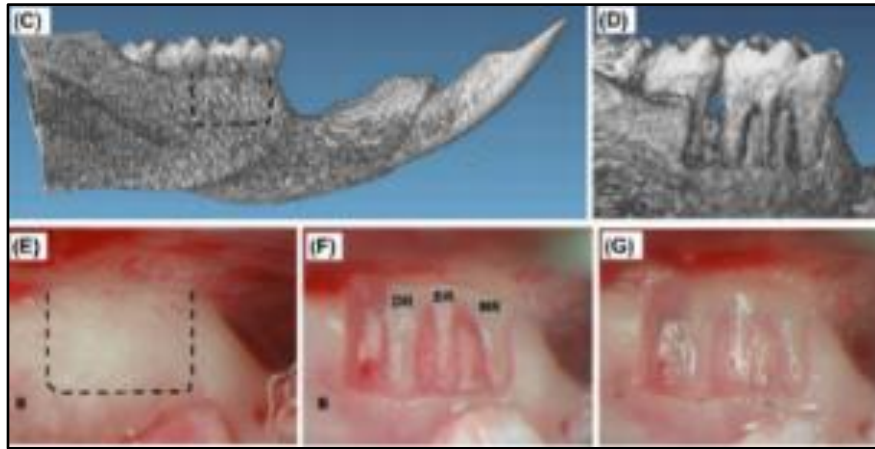
3.3.2 CÉLULAS DEL LIGAMENTO PERIODONTAL (PDLSC)

El ligamento periodontal (PDL) es un tejido especializado ubicado entre el cemento y el hueso alveolar, la regeneración continua que posee involucra progenitores mesenquimales que surgen del folículo dental. Las Células Madre del Ligamento Periodontal (PDLSC), son un subconjunto de fibroblastos unitarios formadores de colonias (CFU-F) ubicados dentro del PDL que poseen capacidades de diferenciaciones osteogénicas, adipogénicas y condrogénicas cuando se cultivan en el medio adecuado^{49,50}.

Las PDLSC poseen propiedades de autorenovación, multipotencia e inmunomodulación por lo que deberían ser prometedoras en los tratamientos periodontales.⁵¹ La capacidad de autorenovación de las PDLSC mediante el uso de trasplantes xenogénicos proporcionan una evidencia de supervivencia a largo plazo ya que son una población muy potente de células progenitoras que conservan sus propiedades originales.⁵²

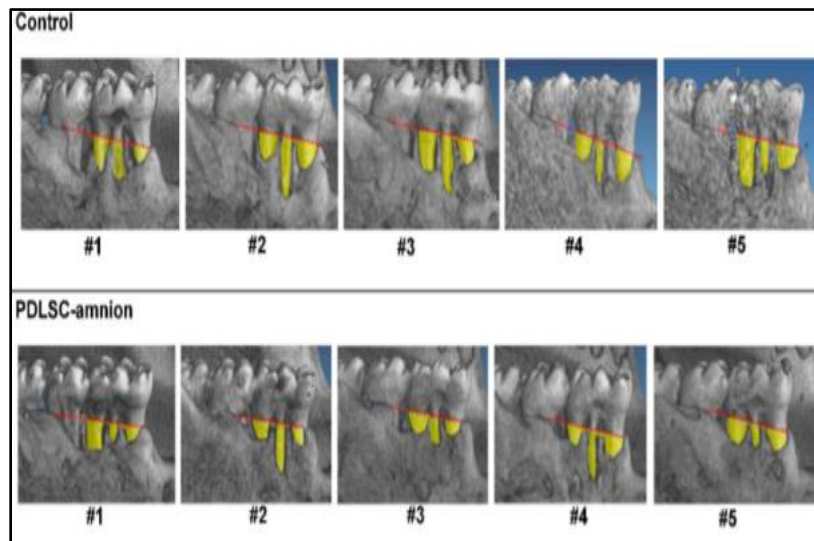
Iwasaki et al. (2019)⁵³ efectuaron un estudio in vitro para determinar la eficacia del uso de las PDLSC trasplantadas en defectos periodontales que fueron creados quirúrgicamente en ratas; demostrando que las PDLSC permitieron la formación de cemento, ligamento periodontal y hueso en los defectos siendo una nueva estrategia para tratar la enfermedad periodontal utilizando la tecnología de transferencia celular. (Figura No 31,32)

Figura 31. Transferencia de PDLSC en amnios usando la tecnología de transferencia celular y trasplante en defectos periodontales. (C) Imagen de TAC del lado bucal de la mandíbula de una rata. La línea punteada describe el defecto periodontal. (D) Imagen de TAC de un defecto periodontal. Al eliminar hueso, PDL, cemento y dentina, se creó un defecto periodontal de 2 × 3 mm. (E) Fotografía de una superficie ósea antes de la creación del defecto periodontal. La línea punteada describe el defecto periodontal. (F) Fotografía del defecto periodontal. El defecto se creó desde la raíz mesial del primer molar inferior hasta la raíz mesial del segundo molar. La exposición de las raíces mesial, bucal y distal del primer molar es evidente en el defecto. (G) Fotografía del defecto periodontal después de la colocación de PDLSC-amnios. Se recortó PDLSC para cubrir el defecto con un bisturí y se colocó sobre el defecto periodontal con la superficie celular orientada para adherirse a la raíz desnuda.



Fuente: Iwasaki K. et al. *The Fate of Transplanted Periodontal Ligament Stem Cells in Surgically Created Periodontal Defects in Rats*. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(1): 192. Doi:10.3390/ijms20010192.

Figura 32. Regeneración periodontal en defectos periodontales de rata. Imágenes de micro-TC de defectos periodontales cuatro semanas después del trasplante. El área bucal del primer molar mandibular de rata se demostró a partir de cinco ratas en cada grupo de prueba. El área amarilla muestra el área de la superficie de la raíz desnuda debajo de la línea roja, que conecta las crestas del hueso alveolar mesial y distal.



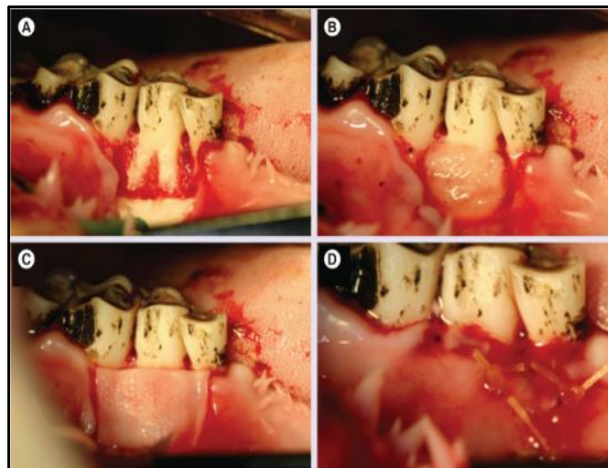
Fuente: Iwasaki K. et al. *The Fate of Transplanted Periodontal Ligament Stem Cells in Surgically Created Periodontal Defects in Rats*. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20 (1): 192; doi:10.3390/ijms20010192.

Otro estudio in vitro evaluó el potencial de regeneración de las PDLSC en un defecto de fenestración periodontal en ratas y comprobaron que las PDLSC alogénico poseen una capacidad para reparar defectos periodontales mediante la formación de tejido óseo, ligamento periodontal y cemento in vivo.⁵⁴

De la misma forma, Mrozik et al. (2013)⁵⁵, usaron PDLSC alogénico para regenerar tejidos periodontales utilizando un modelo de defecto periodontal ovino. Las PDLSC alogénico

fueron sembradas en un andamio de Gelfoam ya que fueron bien toleradas por los animales receptores cumpliendo el rol de acelerar la regeneración de los defectos periodontales y descubrieron que las PDLSC alogénico estimularon la formación de hueso alveolar in vivo, esto es un paso importante en el desarrollo de una modalidad terapéutica que se podría usar en pacientes con periodontitis grave. (Figura No 33)

Figura 33. Modelo de defecto periodontal ovino e implantación de células madre alogénicas del ligamento periodontal unidas al andamio Gelfoam. (A) Se levantó un colgajo mucoperióstico y se crearon defectos de dehiscencia rectangulares en la placa vestibular del hueso alveolar mandibular revelando las raíces mesial y distal del segundo premolar. Luego se retiró el ligamento periodontal y el cemento de las superficies radiculares y se crearon muescas de referencia en la base de las raíces expuestas adyacentes a la base del defecto periodontal. (B) A continuación, los defectos se rellenaron con células madre del ligamento periodontal alogénicas unidas a Gelfoam (n = 7) o solo a Gelfoam (n = 7) o se dejaron sin rellenar (n = 6). (C) Los defectos se cubrieron luego con una membrana de barrera reabsorbible y (D) se suturó el colgajo mucoperióstico para cubrir el sitio operatorio.

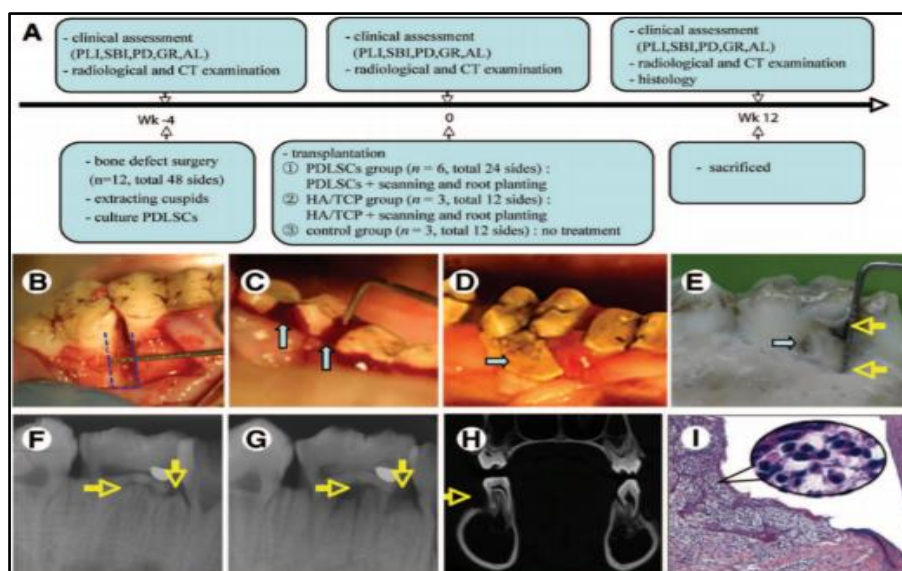


Fuente: Mrozik K. et al. *Regeneration of periodontal tissues using allogeneic periodontal ligament stem cells in an ovine model. Regen Med.* 2013;8(6):711-23. Doi: 10.2217/rme.13.66.

Liu et al. (2008), revelaron que las PDLSC al ser trasplantadas en las áreas de los defectos periodontales creados quirúrgicamente en cerdos miniatura fueron capaces de regenerar los tejidos periodontales, lo que condujo a un tratamiento favorable para la periodontitis, garantizando la viabilidad de utilizar la ingeniería de tejidos mediada por células madre para tratar enfermedades periodontales.⁵⁶ (Figura No 34,35)

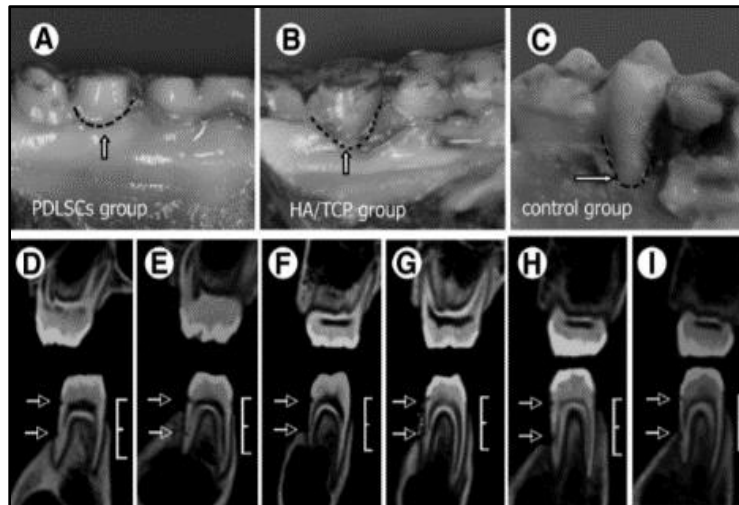
Figura 34. Generación de modelo de periodontitis en cerdos en miniatura. (A): Ilustración esquemática del cronograma de los procedimientos realizados para este estudio. (B): Se creó un defecto óseo de 3 mm de ancho, 7 mm de largo y 5 mm de profundidad en la región mesial del maxilar o primer molar mandibular (línea de puntos, flecha). (C): 4 semanas después de la creación del defecto óseo mediante cirugía y posterior ligamento de seda, se observó la inflamación de los tejidos periodontales (flechas). (D, E): Hallazgos clínicos típicos de periodontitis presentados en este modelo. Doce semanas después de la cirugía, la encía estaba enrojecida e inflamada. Se podía ver cálculo alrededor del margen de la encía ([D], flecha), la inflamación se extendió a la zona de furca y se expuso toda la raíz mesial-vestibular del primer molar permanente ([E], flechas). (F – H): Manifestaciones de imagen de este

modelo de periodontitis. La imagen de rayos X mostró que la densidad mineral del hueso alveolar disminuyó en las regiones de furca y el lado mesial del primer molar permanente ([G], flechas) en comparación con la densidad de control del hueso alveolar ([F], flechas). La imagen coronal de TC mostró un defecto óseo evidente en la región alveolar vestibular ([H], flecha). (I): Fotomicrografía histológica que muestra una periodontitis típica manifestaciones histopatológicas, que incluyen una marcada reducción del tejido periodontal y una infiltración inflamatoria.



Fuente: Liu Y. et al. Periodontal Ligament Stem Cell-Mediated Treatment for Periodontitis in Miniature Swine. *Stem Cells*. 2008; 26(4): 1065–1073. Doi: 10.1634/stemcells.2007-0734.

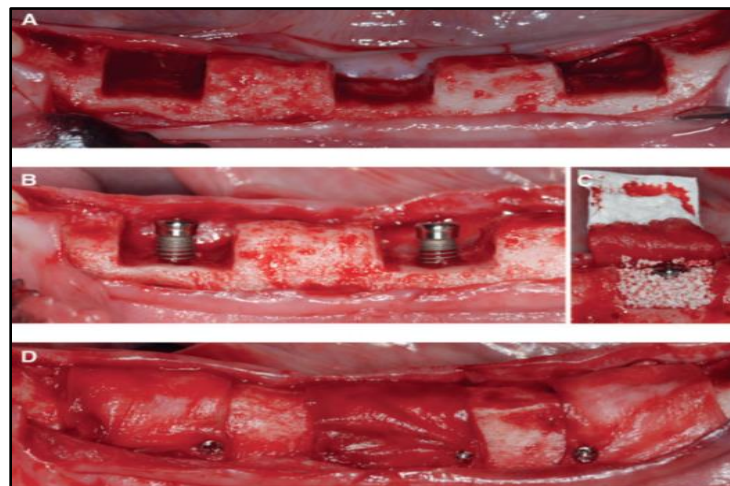
Figura 35. Evaluación macroscópica y por imágenes para la regeneración de tejido periodontal mediada por PDLSC. (A – C): Las manifestaciones generales mostraron que 12 semanas después del trasplante, la regeneración de tejido periodontal mediada por PDLSC estuvo cerca del nivel normal ([A], línea de puntos, flecha). Solamente se regeneró tejido periodontal limitado en el grupo hidroxiapatita / fosfato tricálcico (HA / TCP) ([B], línea de puntos, flecha) y el grupo de control ([C], línea de puntos). (D – I): La tomografía computarizada mostró que el defecto óseo alveolar era obvio y al mismo nivel antes del trasplante de PDLSC. (D, F, H). Altura entre las dos flechas 7 mm; soporte 10 mm. Doce semanas después del trasplante de PDLSC, las PDLSC mediaron una regeneración de tejido periodontal casi completa ([E], flechas) se notó una regeneración limitada y partículas de HA / TCP en la Grupo HA / TCP ([G], flechas). Se encontró muy poca alteración en el grupo de control no tratado en el mismo período ([I], flechas).



Fuente: Liu Y. et al. *Periodontal Ligament Stem Cell-Mediated Treatment for Periodontitis in Miniature Swine. Stem Cells.* 2008; 26(4): 1065–1073. Doi: 10.1634/stemcells.2007-0734.

La ingeniería de tejidos basada en células madre adultas ha demostrado que las PDLSC y las células madre de la médula ósea (BMSC) al ser trasplantadas en un modelo de defecto periimplantario canino fueron un método eficaz para la regeneración ósea, pero deben llevarse a cabo estudios adicionales para evaluar más a fondo la caracterización de las PDLSC y la capacidad de regeneración tisular.⁵⁷(Figura No 36)

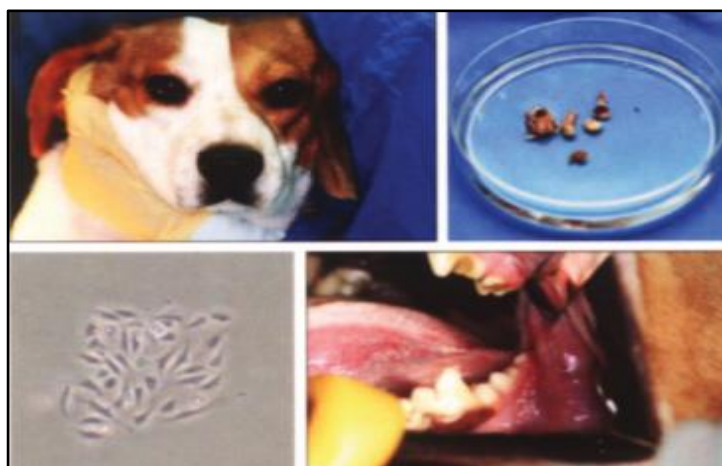
Figura 36. Procedimiento quirúrgico. A) Se crearon tres defectos transversales, rectangulares, en forma de silla de montar. B) Se instaló un implante en el centro de cada defecto. C) Se injertó hidroxiapatita / fosfato tricálcico (HA / TCP) con o sin células. D) Se colocaron membranas de colágeno para cubrir los implantes y defectos. Los tornillos para huesos aseguraron las membranas en su lugar.



Fuente: Kim S. et al. *Alveolar Bone Regeneration by Transplantation of Periodontal Ligament Stem Cells and Bone Marrow Stem Cells in a Canine Peri-Implant Defect Model: A Pilot Study. J Periodontol.* 2009; 80 (11): 1815-23. Doi: 10.1902 / jop.2009.090249.

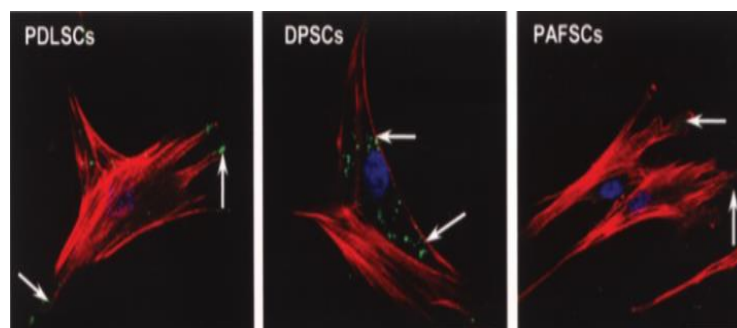
El estudio in vitro comparativo de Park y col (2011)⁵⁸ revelan que las PDLSC mostraron mejor capacidad de regeneración en el ligamento periodontal, hueso alveolar, cemento, nervios periféricos y vasos sanguíneos en relación a las DPSC, y células madre foliculares periapicales (PAFSC). Sugiriendo que el candidato más favorable para los tratamientos de periodontitis avanzada sería las PDLSC. (Figura No 37, 38)

Figura 37. Aislamiento y caracterización de células madre dentarias caninas. (A) Se aislaron células madre dentales primarias autólogas de los tres tipos de tejidos dentales, PDLSC, DPSC y PAFSC, en los terceros molares inferiores inmaduros o los segundos molares superiores. Las células madre dentales de una sola colonia mostraron células similares a fibroblastos bajo microscopio óptico.



Fuente: Park J, Jeon S, Choung P. Efficacy of Periodontal Stem Cell Transplantation in the Treatment of Advanced Periodontitis. *Cell Transplant.* 2011;20(2):271-85. Doi: 10.3727/096368910X519292

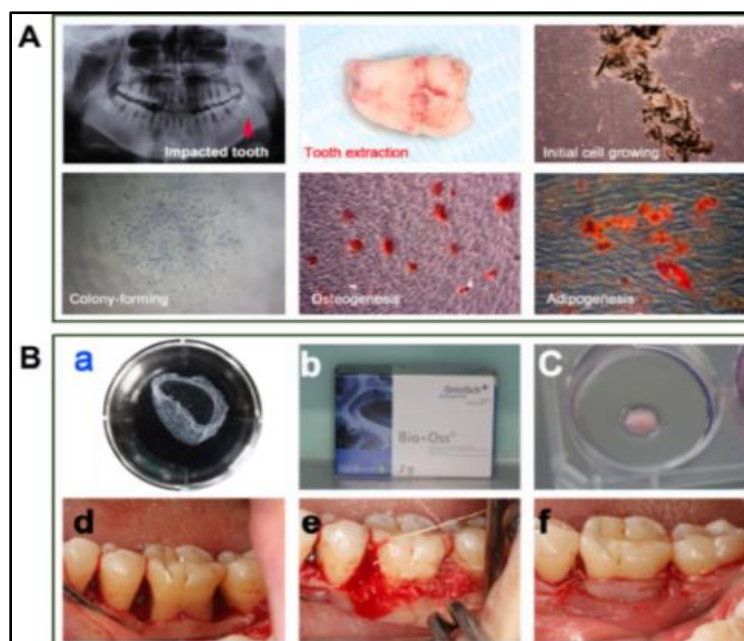
Figura 38. La tinción inmunocitoquímica con STRO-1, un marcador progenitor mesenquimal temprano, en tres tipos de células madre dentales fue positiva en verde (flechas). El citoesqueleto se visualizó con faloidina en rojo y los núcleos teñidos con DAPI se muestran en azul.



Fuente: Park J, Jeon S, Choung P. Efficacy of Periodontal Stem Cell Transplantation in the Treatment of Advanced Periodontitis. *Cell Transplant.* 2011;20(2):271-85. Doi: 10.3727/096368910X519292

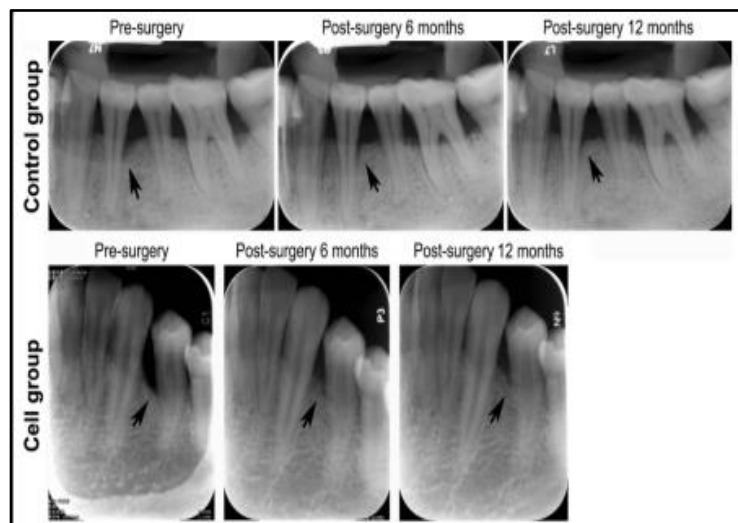
Un estudio in vivo evaluó la seguridad y viabilidad del uso de PDLSC como adyuvante de los materiales de injerto en la regeneración tisular guiada y comprobaron que el tratamiento autólogo basado en PDLSC para tratar defectos intraóseos periodontales es seguro; sin embargo, se recomiendan ensayos clínicos más rigurosos para evaluar la eficacia de esta terapia. Los esfuerzos clínicos futuros en la terapia periodontal basada en células deberían identificar materiales de andamio más adecuados y definir procedimientos de dosificación celular seguros y efectivos basados en ensayos controlados aleatorios bien diseñados.⁵⁹ (Figura No 39,40)

Figura 39. Aislamiento, caracterización y cirugía celular. A- El tercer molar impactado de los pacientes se extrajo y se sometió a aislamiento celular y caracterización celular para determinar la capacidad de formación de colonias celulares y la diferenciación osteogénica / adipogénica. B La producción de trasplantes de láminas celulares / andamios y trasplantes in vivo, que incluyen: (a) formación de láminas celulares; (b) partículas Bio-Oss; (c) trasplantes de láminas de células / andamios; (d) exposición de defectos óseos; (e) colocación de trasplante y (f) sutura



Fuente: Chen F. et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2016; 7: 33. Doi:10.1186/s13287-016-0288-1.

Figura 40. Evidencia radiográfica de aumento en la altura del hueso en el grupo de control y el grupo celular (las puntas de la flecha negras apuntan a los sitios del defecto de hueso en cada radiografía)



Fuente: *Chen F. et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. Stem Cell Res Ther. 2016; 7: 33. Doi:10.1186/s13287-016-0288-1*

3.3.3 CÉLULAS PROGENITORAS DEL FOLÍCULO DENTAL (DFPC)

El folículo dental es de origen ectomesenquimatoso y rodea al diente no erupcionado como saco protector, controla los procesos de osteoclastogénesis y osteogénesis durante la erupción dental. Las Células Progenitoras del Folículo Dental (DFPC) experimentan diferenciaciones osteogénicas, adipogénicas y neurogénicas⁵⁰.

La revisión de la literatura demuestra que las DFPC tienen el potencial de diferenciarse en células neuronales ya que se pueden obtener fácilmente de la extracción de terceros molares y ser almacenadas durante un largo periodo; por lo que un banco de células madre dentales debería ser necesario para el uso óptimo en ingeniería de tejidos, pero se requerirá de investigaciones que evalúen su potencial.⁶⁰

Las DFPC actúan como MSC y células precursoras de tejidos periodontales al proporcionar un microambiente favorable para optimizar la capacidad de autorrenovación y multidiferenciación de las PDLSC; además las DFPC mejoraron el deterioro biológico de pacientes diagnosticados de periodontitis causadas por inflamación pudiendo ser útiles en la regeneración periodontal.⁶¹

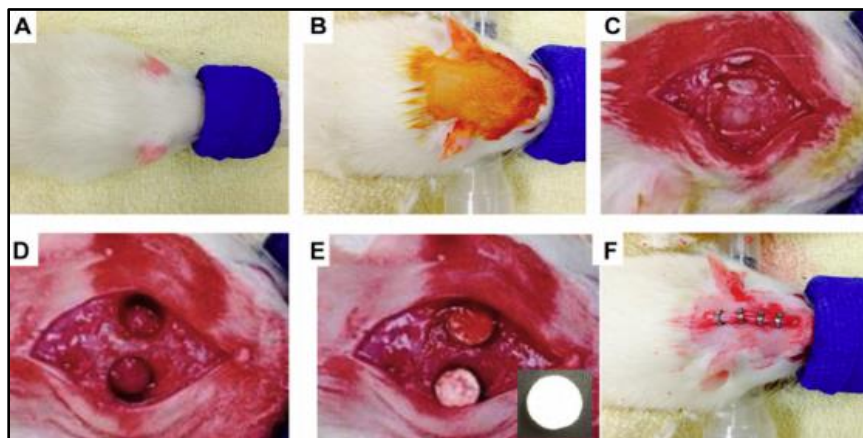
Handa et al. (2002), aislaron las DFPC bovinos y al valorarlas encontraron que dichas células contenían progenitores de cementoblastos que podían diferenciarse a cementoblastos in vivo y proporcionar un modelo útil para investigar los mecanismos moleculares de la cementogénesis.⁶²

Un estudio in vitro realizado por Lucaciu y col. (2015), demostraron que las DFPC de molares y caninos impactados desechados clínicamente o de un tratamiento ortodóntico pueden usarse para mejorar la regeneración ósea en la superficie de implantes de titanio ya que poseen un alto potencial osteogénico y de mineralización.⁶³

Rezai-Rad et al. (2015) ⁶⁴ evaluaron la capacidad de regeneración ósea de las DFPC en defectos craneofaciales y demostraron que las DFPC son un tipo celular prometedor en la reparación ya que sin una inducción previa pueden usarse directamente para reparar defectos óseos y parecen ser un material de andamio adecuado para la regeneración ósea. (Figura No 41,42)

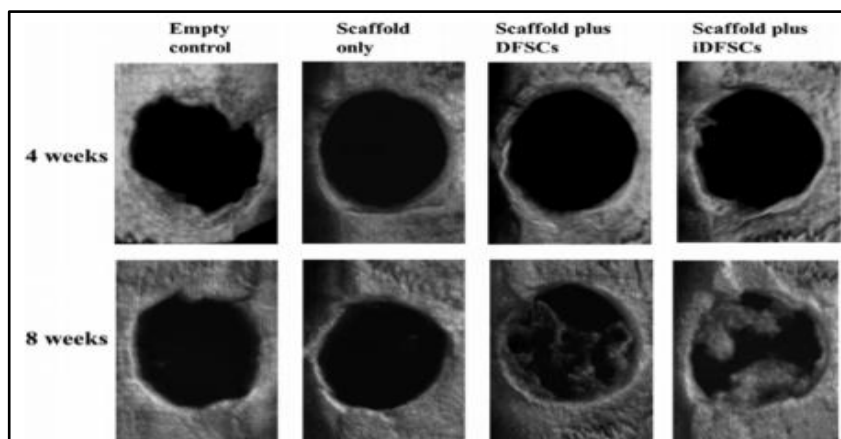
Figura 41. Procedimientos quirúrgicos para el trasplante de DFSC para tratar defectos de tamaño crítico en hueso calvarial de rata. (A) Se anestesió a la rata mediante inhalación de isoflurano. (B) La piel del área de la incisión se afeitó y se desinfectó con povidona yodada. (C) Se creó una incisión en la línea media desde el área nasofrontal hasta el área anterior de la protuberancia occipital. (D) Se crearon dos defectos de 5 mm de diámetro con el uso de

una fresa trefina. (E) Se colocaron implantes de andamio en los defectos. Se muestra la imagen del andamio en la esquina inferior derecha. (F) El cuero cabelludo se cerró con el uso de clips de Michael.



Fuente: Rezai-Rad M. et al. Evaluation of bone regeneration potential of dental follicle stem cells for treatment of craniofacial defects. *Cytotherapy*.2015 ;17(11): 1572-1581.Doi: 10.1016 / j.jcyt.2015.07.013

Figura 42. Exploración con micro-TC para evaluar la regeneración ósea después de 4 y 8 semanas de trasplante de DFSC (n = 4). Falta de regeneración ósea en los defectos de todos los grupos de tratamiento a las 4 semanas (panel superior). Por el contrario, la regeneración ósea apareció a las 8 semanas. No se observó formación de hueso en los controles sin DFSC, mientras que en los defectos tratados con PCL más DFSC o PCL más iDFSC, la formación de hueso nuevo llenó casi la mitad de los defectos.



Fuente: Rezai-Rad M. et al. Evaluation of bone regeneration potential of dental follicle stem cells for treatment of craniofacial defects. *Cytotherapy*.2015 ;17(11): 1572-1581.Doi: 10.1016 / j.jcyt.2015.07.013

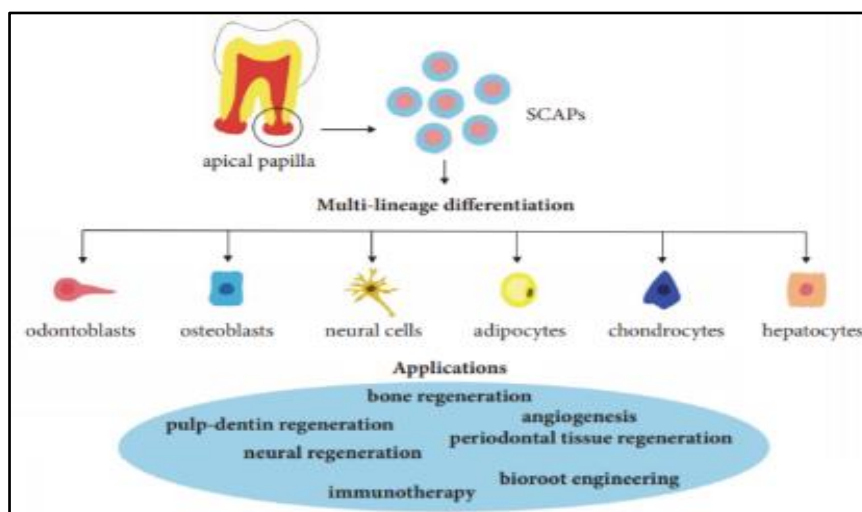
Yang et al. (2012), usaron una estrategia con una matriz de dentina tratada (TDM) con hojas de células de folículos dentales humanos (DFCS) para la regeneración de raíces. Los resultados del estudio determinaron que los andamios TDM proporcionan una biocompatibilidad superior y un mejor microambiente, mientras que los DFCS comprenden un gran número de células sembradas y proporcionan una excelente operatividad y

conveniencia. Los DFCS combinados con TDM pueden resultar una mejor estrategia para la construcción de la raíz del diente y es un enfoque prospectivo que podría utilizarse para el tratamiento de la raíz o el defecto o la pérdida del diente en el futuro.⁶⁵

3.3.4 CÉLULAS DE LA PAPILA APICAL (SCAP)

Las Células Madre de la Papila Apical (SCAP) residen en la papila apical de dientes permanentes inmaduros que poseen las propiedades de un alto potencial proliferativo, la capacidad de autorrenovación y baja inmunogenicidad. Las SCAP son capaces de dar lugar a varios linajes celulares tales como osteogénico, odontogénico, neurogénico, adipogénico, condrogénico y hepatogénico siendo una fuente prometedora para la terapia basada en las células madre, cuyo objetivo es reemplazar o reparar células y tejidos dañados en numerosas enfermedades.⁶⁶ (Figura No 43)

Figura 43. Fuente, capacidad de diferenciación multilínea y posibles aplicaciones de los SCAP.

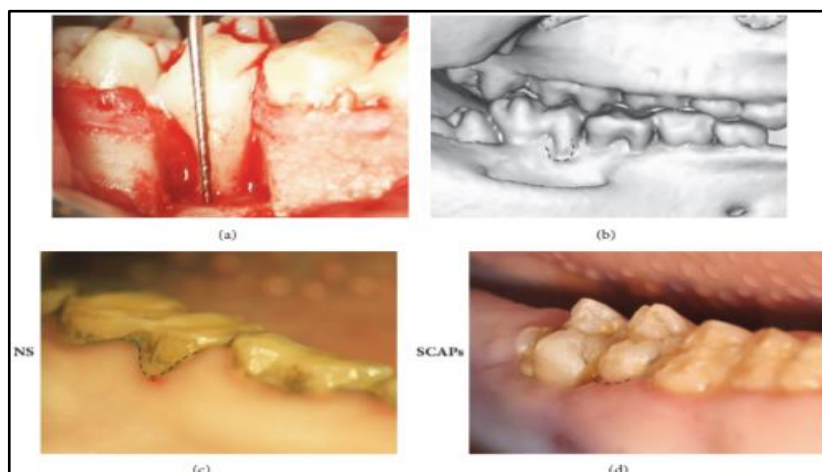


Fuente: Kang J, Fan W, Deng Q, Hongwen H, Huang F. Stem Cells from the Apical Papilla: A Promising Source for Stem Cell-Based Therapy. *BioMed Research International*. 2019;8. Doi: 10.1155/2019/6104738

El estudio in vitro de Saberi et al. (2016), valoraron que medicamento intraconducto mejora la supervivencia de SCAP y encontraron que un acondicionamiento de la dentina con Hidróxido de Calcio $\text{Ca}(\text{OH})_2$ promueve la supervivencia y la proliferación de SCAP.⁶⁷ Además se ha demostrado que el uso de cemento de mezcla enriquecida con calcio (CEM) genera menor toxicidad en las SCAP.⁶⁸

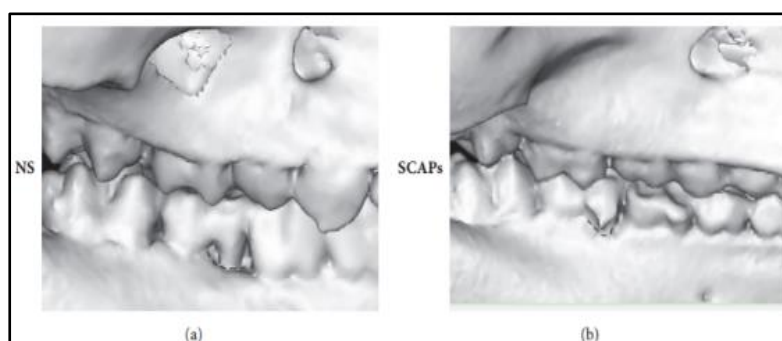
Se ha investigado los efectos de SCAP en la regeneración del tejido periodontal en cerdos mediante inyección local y se demostró que las SCAP restauraron eficazmente defectos tisulares provocados por periodontitis en un modelo porcino. Las SCAP son células de fácil acceso que podrían ser una alternativa en la regeneración del tejido periodontal en el futuro.⁶⁹ (Figuras No 44,45)

Figura 44. Aplicación local de SCAP para el tratamiento de la periodontitis en un modelo periodontal minipig. (a-b) Se generaron defectos óseos de 3 mm × 5 mm × 7 mm en la región mesial de los primeros molares mandibulares bilaterales (a). Las imágenes de TAC mostraron un defecto óseo evidente en la región experimental (b). (c-d) Manifestaciones intraorales que demuestran regeneración tisular en el grupo de cloruro de sodio (NaCl) al 0,9% (c) y en el grupo de SCAP 12 semanas después del tratamiento (d).



Fuente: Li G. et al. Local Injection of Allogeneic Stem Cells from Apical Papilla Enhanced Periodontal Tissue Regeneration in Minipig Model of Periodontitis. *Biomed Res Int.* 2018;12; 2018:3960798. Doi: 10.1155/2018/3960798.

Figura 45. La tomografía computarizada mostró tejido periodontal regenerativo superior en el grupo SCAP en comparación con el grupo de NaCl al 0,9%. (a, b) Las imágenes de TAC revelaron una formación ósea limitada en el grupo de NaCl al 0,9% 12 semanas después del trasplante (a). Regeneración ósea alveolar casi completa mediada por SCAP (b). El análisis de los resultados de la TAC mostró la eficiencia de la formación de hueso en el grupo SCAP fue significativamente mejor que en el grupo de NaCl al 0,9%

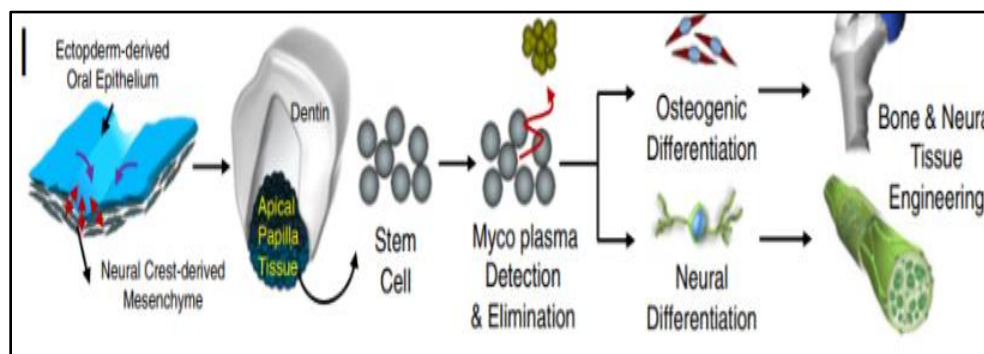


Fuente: Li G. et al. Local Injection of Allogeneic Stem Cells from Apical Papilla Enhanced Periodontal Tissue Regeneration in Minipig Model of Periodontitis. *Biomed Res Int.* 2018;12; 2018:3960798. Doi: 10.1155/2018/3960798.

Kim et al. (2015) ⁷⁰ demostraron en su estudio vitro que las SCAP estaban contaminadas por micoplasma y afecta a la proliferación celular, por lo que el proceso de detección y eliminación de micoplasmas debe considerarse como uno de los pasos esenciales antes

de la investigación con células madre y su potente aplicación clínica utilizando células madre postnatales de tejidos dentales. (Figura No 46)

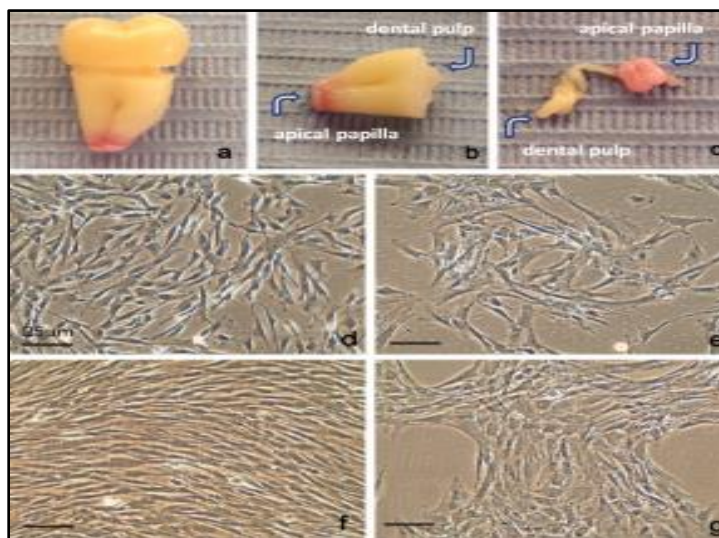
Figura 46. Ilustración esquemática de las aplicaciones de hSCAP a la ingeniería de tejido óseo y neural y caracterización de hSCAP de cultivo primario. I. Ilustración esquemática de la diferenciación ósea y neural de hSCAP eliminadas por micoplasma para tejido óseo y neural



Fuente: Kim B, Kim S, Kwon Y, Choe S, Han D, Hwang Y. *Mycoplasma detection and elimination are necessary for the application of stem cell from human dental apical papilla to tissue engineering and regenerative medicine. Biomater Res.2015; 19: 6. Doi: 10.1186/s40824-015-0028-0*

Bakopoulou et al. (2011), compararon el potencial de diferenciación osteo / odontogénica in vitro de las DPSC y de SCAP de dientes permanentes en desarrollo indicando que ambos tipos de MSC mostraron un potencial activo para la migración, organización y mineralización celular, produciendo estructuras mineralizadas en 3D. Sin embargo, SCAP presentaron una tasa de proliferación y un potencial de mineralización significativamente más altos, lo que podría ser importante para su uso en la ingeniería de tejidos óseos y dentales.⁷¹ (Figura No 47)

Figura 47. Los terceros molares impactados en etapa de desarrollo radicular de donantes sanos de 16 a 18 años se utilizaron para el establecimiento de cultivos celulares (n = 6) de la pulpa dental (DPSC) o de la papila apical adyacente (SCAP). (d) Cultivos de SCAP el día 3 después de la disociación enzimática (DE) y la siembra inicial. Las células son de menor tamaño en comparación con las DPSC, de forma similar a fibroblastos o estrellada, con numerosos procesos citoplasmáticos (barras de escala de 25 mm) (e) Cultivos de DPSC en el día 7 después (DE). Las células tienen forma polimórfica, en su mayoría cultivos confluentes de SCAP poligonales grandes (f) o similares a fibroblastos en el día 6 después de la siembra inicial. Estas células proliferaron rápidamente, dando lugar a densas monocapas (g) DPSC en el día 14 después de la siembra inicial. Los cultivos subconfluentes se componían principalmente de células cuboidales compactas.



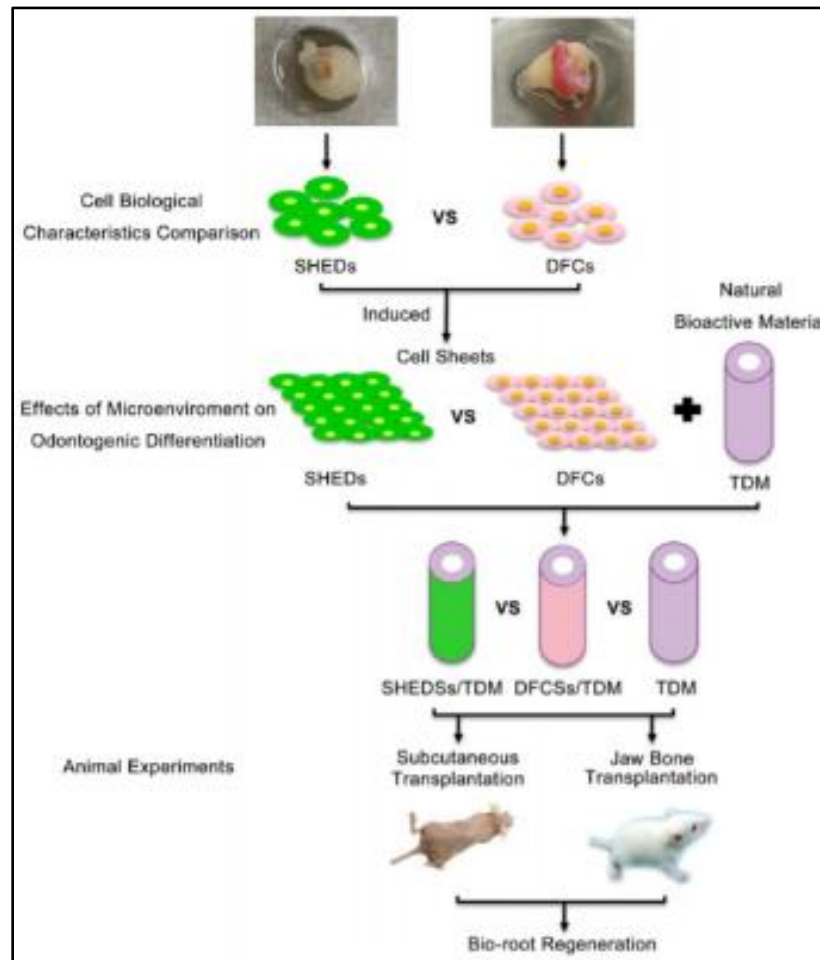
Fuente: Bakopoulou A. et al. Comparative analysis of in vitro osteo/odontogenic differentiation potential of human dental pulp stem cells (DPSCs) and stem cells from the apical papilla (SCAP). Arch Oral Biol. 2011;56(7):709-21. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.12.008.

3.3.5 CÉLULAS DE DIENTES CADUCOS EXFOLIADOS HUMANOS (SHED)

Las Células Madre de Dientes Caducos Exfoliados Humanos (SHED) fueron identificadas en el 2003, pueden obtenerse a partir de tejidos desechados de forma natural sin morbilidad significativa para el hospedador o luego de la exfoliación y con pocas consideraciones éticas presentando una oportunidad para que la odontología contribuya al desarrollo de la ingeniería de tejidos. Los estudios determinan que SHED puede diferenciarse en odontoblastos, neuronas, hepatocitos, células endoteliales, células β ; muestran una alta tasa de proliferación permitiéndoles dividirse en líneas celulares como: osteogénico, odontogénico, adipogénico y células neurogénicas. Todavía existe la necesidad de profundizar la comprensión de los mecanismos subyacentes a los procesos de diferenciación antes de que las terapias basadas en SHED puedan convertirse en una realidad clínica.^{72,73}

En un estudio comparativo se demostró que tanto las SHED como las Células del Folículo dental (DFC) poseían una capacidad de diferenciación odontogénica similar in vivo, pero las SHED se consideraron como una célula de siembra prospectiva para su uso en la regeneración de las raíces biológicas en el futuro.⁷⁴ (Figura No 48)

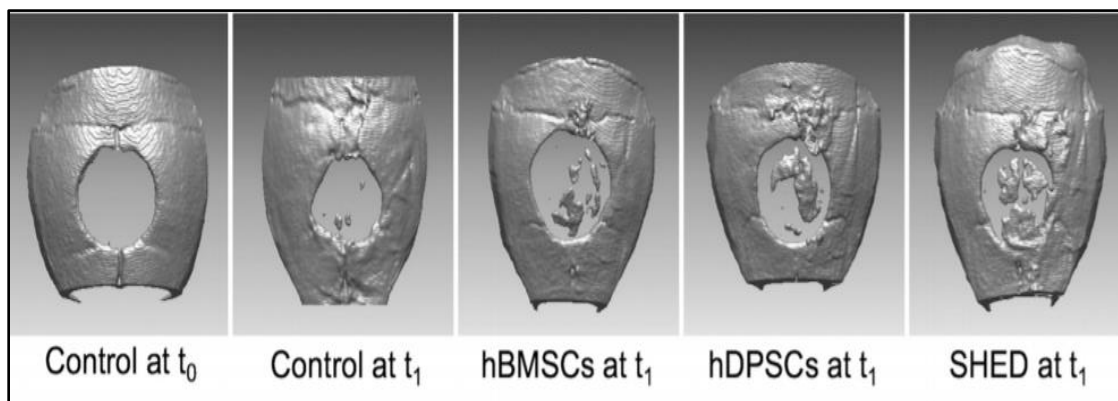
Figura 48. Esquema del diseño experimental. DFC: células del folículo dentario; DFCS: láminas de células foliculares dentales; DFC / TDM: DFC combinados con TDM; SHED: células madre de dientes deciduos exfoliados humanos; SHEDS: láminas de células madre de dientes deciduos exfoliados humanos; SHEDS / TDM: SHEDS combinados con TDM; TDM: matriz de dentina tratada



Fuente: Yang X, Yang X, Ma Y, Guo W, Yang B, Tian W. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an alternative cell source in bio-root regeneration. *Theranostics*. 2019;9(9):2694-2711. Doi: 10.7150/thno.31801.

Otro estudio comparativo efectuado por Nakajima et al. (2018)⁷⁵ explicaron la naturaleza de la regeneración ósea por SHED en comparación con la de las células madre de la pulpa dental humana (hDPSC) y las células madre mesenquimales de la médula ósea (hBMSC) verificando que SHED aislado con hDPSC comparten características con MSC, el trasplante de SHED y hDPSC indujeron la formación de hueso nuevo, el trasplante de SHED y hDPSCs dieron como resultado aproximadamente la misma cantidad de formación de hueso nuevo como trasplante de hBMSC. Los resultados indicaron que SHED puede ser una de las mejores fuentes de células candidatas para reconstruir una hendidura alveolar debido a la capacidad de regeneración ósea con menor invasión quirúrgica. (Figura No 49)

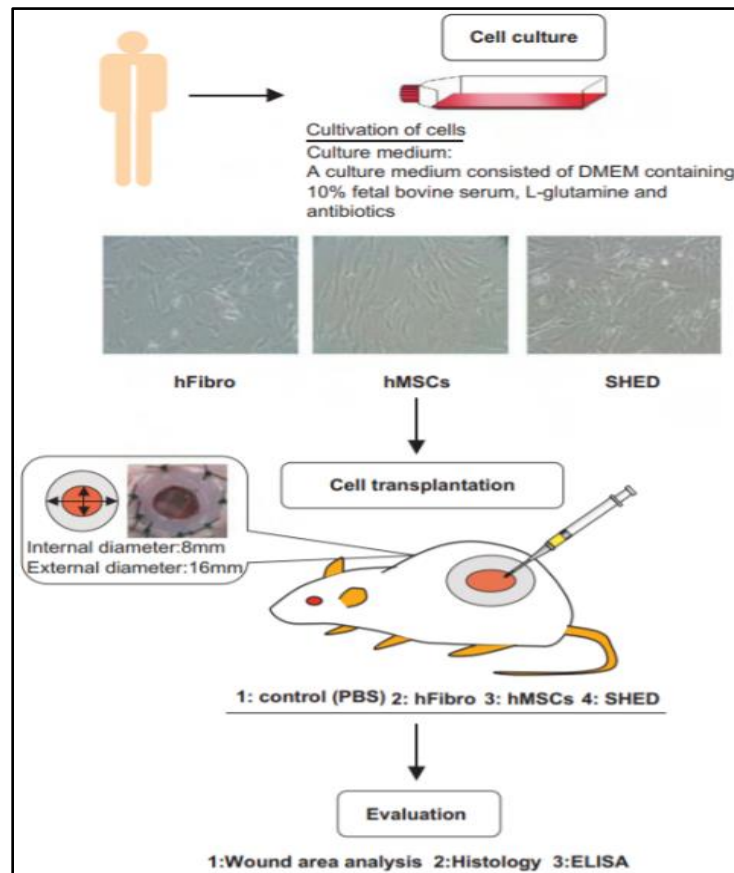
Figura 49. Análisis 3D de hueso regenerado. No se observaron diferencias claras entre los ratones en t_0 . El grupo de control en t_1 muestra una pequeña cantidad de tejido mineralizado. El grupo de hBMSC y el grupo de hDPSC mostraron la misma cantidad de tejido similar a hueso regenerado. Por lo tanto, el grupo SHED en t_1 reveló que algunos ratones mostraron una gran cantidad de hueso recién formado para reparar el defecto óseo.



Fuente: Nakajima K. et al. Comparison of the bone regeneration ability between stem cells from human exfoliated deciduous teeth, human dental pulp stem cells and human bone marrow mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;11;497(3):876-882. Doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.156.

En los últimos años las SHED han recibido gran atención como una nueva fuente de células madre con potencial multipotente. En un estudio comparativo se examinó el efecto sobre la promoción de la cicatrización de heridas con células madre únicas de dientes temporales como desecho médico. Se utilizó un modelo de ratón para ferulización de heridas por escisión y se evaluó el efecto de la cicatrización de heridas entre SHED, células estromales mesenquimales humanas (hMSC), fibroblastos humanos (hFibro) y un control (solución salina con fosfato) mediante macroscopía, histología y ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), y la expresión de hialuronano (HA), que está relacionada con la cicatrización de heridas; los resultados mostraron que las hMSC SHED tienen efectos similares de promoción de la cicatrización de heridas como hFibro y controles. Esto implica que SHED podría ofrecer un recurso de células madre único y la posibilidad de nuevas terapias celulares para la cicatrización de heridas en el futuro.⁷⁶ (Figura No 50)

Figura 50. Esquema del protocolo experimental.



Fuente: Nishino Y. et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) enhance wound healing and the possibility of novel cell therapy. *Cytotherapy*. 2011;13(5):598-605. Doi: 10.3109/14653249.2010.542462.

Las SHED tienen una proliferación y diferenciación extensa, convirtiéndose en una fuente de células madre para la regeneración, reparación de defectos craneofaciales, pérdida de dientes y regeneración ósea, por tal motivo Behnia et al. (2014), investigaron el efecto de las SHED trasplantados para la regeneración ósea en un defecto mandibular de perro y descubrieron que existió ausencia de reacción inmunitaria y de terapia inmunosupresora. Las SHED que habían sido aisladas y caracterizadas hace 5 años y almacenadas con bancos de criopreservación fueron capaces de proliferación y osteogénesis después de 5 años, pero no se observó respuesta inmune después de tres meses de SHED sembrados. El uso de células madre para reparar defectos óseos no es perfecto, la mayor desventaja de usar este método es la posibilidad de un crecimiento celular descontrolado y formación de tumores. Por tanto, se deberían realizar más estudios para evaluar el riesgo y el pronóstico del método terapéutico empleado.⁷⁷

Alkaisi et al.(2013), en un estudio comparativo evaluaron la capacidad de las células madre de los dientes caducos exfoliados humanos (SHED) para mejorar la osteogénesis de la distracción mandibular en conejos y demostraron que las SHED pueden servir como un recurso celular adicional para la mejora de la Osteogénesis por distracción debido a que se originan en la cresta neural craneal, lo que contribuye al desarrollo de la región craneofacial, pudiendo ser una mejor opción para la reconstrucción de defectos mandibulares en la cirugía maxilofacial.⁷⁸

La isquemia cerebral crónica (ICC) es una enfermedad neurológica cerebrovascular que se caracteriza por un deterioro cognitivo y conductual progresivo causado por una insuficiencia de perfusión sanguínea cerebral a largo plazo, de tal forma que el estudio in vitro de Zhu et al. (2020), investigaron si el trasplante de SHED ayudaba a mejorar la ICC y descubrieron que el trasplante protegía las células neuronales, mejoraba las funciones cognitivas, redujo la apoptosis neuronal y disminuyó la lesión neuronal en las ratas con ICC por lo que las SHED son una fuente prometedora en la terapia de enfermedades neurológicas.⁷⁹

Actualmente se ha informado que las SHED poseen un alto potencial de diferenciación y están enriquecidos con una matriz extracelular lo que sugiere que pueden ser una fuente potencial celular por esta razón Inoue et al.(2013), evaluó los efectos de las células madre de medio condicionado derivado de dientes deciduos exfoliados humanos (SHED-CM) en la oclusión de la arteria cerebral media permanente y demostraron que las SHED-CM mejoraron significativamente la función motora, el volumen del infarto, redujeron la lesión cerebral isquémica lo que indica que la administración intranasal de SHED-CM podría ayudar en la recuperación de los pacientes con accidente cerebrovascular agudo en el futuro.⁸⁰

Por otra parte, se ha estudiado el efecto terapéutico de un medio condicionado derivado de SHED (SHED-CM) en un modelo de rata con Enfermedad de Parkinson (EP) inducida por rotenona, la administración intravenosa de una dosis adecuada y única de SHED mejoró significativamente el estado neurológico en las ratas ya que posee componentes activos que pueden tener una eficacia prometedora para aliviar la EP, representando una nueva terapia potencial libre de células para usarse en el futuro.⁸¹

La fibrosis hepática es una enfermedad crónica grave debido al resultado de diversos trastornos hepáticos congénitos y adquiridos, desafortunadamente los actuales tratamientos farmacéuticos e inmunológicos son incapaces de curar dichas afecciones, por

lo tanto, Yamaza et al. (2015), investigaron la eficacia terapéutica de las SHED para los trastornos hepáticos en ratones con fibrosis hepática inducida. Las SHED al ser trasplantadas mejoraron la disfunción hepática, proponiendo que SHED pueden proporcionar una fuente celular viable para la regeneración del hígado, pero se necesitarán más estudios para dilucidar si este enfoque práctico y único se podría aplicar clínicamente a pacientes con trastornos hepáticos como: fibrosis hepática, enfermedades metabólicas o algunas coagulopatías.⁸²

En los próximos años la diabetes mellitus será la séptima causa principal de muerte específicamente la Diabetes Mellitus tipo 2 (T2DM) caracterizada por resistencia a la insulina y función secretora deficiente de las células β ; las SHED son células favorables debido a una alta tasa de proliferación y acceso más fácil por tal motivo Rao y col. (2013), estimaron el efecto de SHED en la Diabetes Mellitus tipo II en ratas Goto-Kakizaki. y encontraron que las SHED ofrecen una modalidad terapéutica potencialmente eficaz para mejorar la DM2, incluida la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, los islotes pancreáticos, daño hepático, disminución de la síntesis de glucógeno, la inhibición de la glucólisis y el aumento de la gluconeogénesis en el hígado.⁸³

Takahashi et al. (2019), mediante un estudio in vitro desarrollaron un nuevo método para fabricar tejidos microhepáticos basados en SHED y demostrar los efectos terapéuticos de los tejidos microhepáticos basados en SHED en modelos de enfermedades de ratón. Demostrando que los tejidos hepáticos microhumanos esféricos 3D fabricados con Células similares a hepatocitos convertidas en SHED (SHED-HLC) mejoraron la disfunción hepática y el sangrado potencialmente mortal en modelos de ratón de fibrosis hepática crónica y hemofilia A, respectivamente, lo que sugiere que los microtejidos hepáticos microhumanos esféricos 3D podrían ser un factible y nueva opción alternativa en el tratamiento de enfermedades pediátricas refractarias (Enfermedad de Kawasaki), como la atresia biliar y la hemofilia.⁸⁴

Las SHED han demostrado tener un efecto terapéutico sobre la Lesión Renal Aguda (LRA) inducida por lesión de isquemia reperusión ya que una administración de SHED atenuó la lesión tisular en la LRA isquémica. SHED ejerció actividad antiinflamatoria durante la etapa temprana de la inflamación y promovió la proliferación y migración de células epiteliales tubulares a través de un mecanismo paracrino. Por lo que podrían proporcionar un recurso novedoso de células madre, que podría aplicarse para el tratamiento de la lesión renal isquémica.⁸⁵

3.3.6 CÉLULAS MESENQUIMALES DERIVADA DE LA ENCÍA (GMSC)

Las Células Madre Mesenquimales derivadas de encías (GMSC), se han logrado aislar y han demostrado que poseen un potencial de diferenciación multipotente, propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.⁸⁶

Las GMSC se pueden recolectar fácilmente ya que se encuentran dentro de la lámina propia del tejido gingival, pueden aislarse de la encía adherida y libre, de los tejidos gingivales inflamados y de la encía hiperplásica. El uso clínico de GMSC en odontología regenerativa representa una atractiva modalidad terapéutica. Sin embargo, es necesario abordar numerosos desafíos biológicos y técnicos antes de considerar los enfoques de trasplante de GMSC como terapias clínicamente realistas para humanos.⁸⁷

Zhang et al. (2018), en un estudio in vitro exploraron si GMSC podrían ser inducidas de manera reproducible y fácil en Células Madre de Cresta Neural (NCSC) a través de enfoques no genéticos. El trasplante de NCSC derivadas de GMSC en combinación con un conducto nervioso mostró efectos beneficiosos significativos sobre la regeneración del nervio facial de rata. Las NCSC derivadas de GMSC pueden ser una fuente de células madre prometedora y de fácil acceso para generar construcciones nerviosas de tejido que son clínicamente aplicables para mejorar la regeneración de nervios periféricos y un reemplazo potencial para el uso de injertos de nervios autólogos.⁸⁸

Ji et al. (2016), aislaron las GMSC y detectaron el efecto de GMSC en células de cáncer oral mediante sistemas de cocultivo directo y cocultivo indirecto GMSC ya que pueden suprimir el crecimiento de células de cáncer oral mediante la activación de la vía de señalización. Se requiere un estudio para encontrar qué factor paracrino no especificado inhibe la proliferación de células cancerosas orales y cómo se aplica el potencial de la proliferación anticancerosa mediada por GMSC efecto en la clínica.⁸⁹

Se ha demostrado que el trasplante in vivo de construcciones nerviosas cargadas de GMSC promovieron la regeneración y la recuperación funcional cuando se utilizó para salvar defectos segmentarios en los nervios faciales de ratas. Representando una fuente fácilmente accesible de MSC para la bioimpresión en 3D de construcciones de tejido nervioso sin armazón con una aplicación potencialmente prometedora para la reparación y regeneración de defectos nerviosos periféricos.⁹⁰

En un estudio comparativo de Qiu et al. (2020), compararon los efectos de GMSC-CM y PDLSC-CM sobre la regeneración periodontal y los mecanismos subyacentes en los

defectos periodontales de rata y los estudios mostraron que el trasplante de GMSC-CM promovió significativamente la regeneración del defecto periodontal en ratas y logró el mismo efecto que PDLSC-CM. El mecanismo por el cual se promueve la regeneración periodontal puede estar relacionado con la regulación de factores inflamatorios por MSC-CM y la facilitación de osteogénica diferenciación de células progenitoras óseas en la región de la herida. Por tanto, el trasplante de GMSC-CM o PDLSCCM es un enfoque prometedor para inducir regeneración.⁹¹

Otro estudio comparó las características de las células madre mesenquimales indiferenciadas del ligamento periodontal y de origen gingival, con el objetivo de sentar las bases para el uso futuro de estas células en terapias regenerativas. Las células derivadas del ligamento periodontal como las de las encías mostraron un fenotipo similar al de las MSC y fueron capaces de diferenciarse en osteoblastos, condroblastos y adipocitos. Estas células fueron genéticamente estables después de la expansión in vitro y no generaron tumores cuando se implantaron en ratones inmunodeprimidos. Además, en condiciones de crecimiento subóptimas, las GMSC proliferaron con tasas más altas que las PDLMSC.⁹²

4. RESULTADOS

De acuerdo a la revisión bibliográfica los resultados más importantes de esta investigación se resumen en el siguiente cuadro explicativo.

AUTORES Y AÑO	TEMA INVESTIGACIÓN	TIPO DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS
Mead B. et al. 2017	REVISIÓN CONCISA: CÉLULAS MADRE DE PULPA DENTAL: UNA NOVEDOSA TERAPIA CELULAR PARA LA REPARACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y RETINIANO	Revisión de la literatura	Las DPSC ayudan en la reparación de la retina por medio de procedimientos fáciles y no invasivos, actúan reemplazando neuronas perdidas y promueven la regeneración del tejido lesionado a través de factores de crecimiento.
Mata M. et al. 2017	REGENERACIÓN DEL CARTÍLAGO ARTICULAR IN VIVO USANDO CÉLULAS MADRE DE PULPA DENTAL HUMANA CULTIVADAS EN UN ANDAMIO DE ALGINATO: UN ESTUDIO PRELIMINAR.	Estudio in vitro	Las DPSC poseen una capacidad condrogénica que permitió regenerar el cartílago articular y podrían ser de gran utilidad en enfermedades como la osteoartritis.
Saez D. et al. 2019	REGENERACIÓN DEL NERVIO FACIAL DE RATA CON CÉLULAS MADRE DE PULPA DENTAL INMADURAS HUMANAS.	Estudio in vitro	Las iDPSC crearon un efecto positivo en la regeneración del nervio facial favoreciendo a la supervivencia de células neurales y migrando células endógenas al sitio lesionado contribuyendo en la regeneración nerviosa.

Okuwa Y. et al. 2018	EFFECTOS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS DERIVADAS DE LA PULPA DENTAL SOBRE LA REGENERACIÓN DEL NERVIO PERIFÉRICO EN LA LESIÓN DEL NERVIO CIÁTICO APLASTADO	Estudio in vitro	DPSC promovieron la regeneración del nervio ciático al presentar una mejora en la función motora posterior al trasplante.
Nakashima M. et al. 2017	REGENERACIÓN PULPAR MEDIANTE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL EN PULPITIS: UN ESTUDIO CLÍNICO PILOTO.	Estudio in vivo	Las Células Madre de la Pulpa dental humana aislada (MDPSC) permitieron la regeneración pulpar y el tejido regenerado fue similar a la de una pulpa dental sana.
Itoh Y. et al. 2018	REGENERACIÓN PULPAR MEDIANTE CONSTRUCCIONES TRIDIMENSIONALES DE CÉLULAS MADRE DE PULPA DENTAL	Estudio in vitro e in vivo	Las construcciones 3D DPSC lograron formar tejidos similares a los de la pulpa dental mediante la presencia de vasos sanguíneos al interior del conducto radicular, consiguiendo regenerar tejido pulpar en una pieza sin pulpa dental.
Aimetti M. et al. 2018	TRATAMIENTO REGENERATIVO DE DEFECTOS INTRAÓSEOS PERIODONTALES CON CÉLULAS MADRE AUTÓLOGAS DE PULPA DENTAL: SERIE DE CASOS DE SEGUIMIENTO DE 1 AÑO	Estudio in vivo (serie de casos)	El uso de las DPSC en defectos intraóseos periodontales permitió ganancia en el nivel de inserción clínica, estabilidad del margen gingival y cierre de bolsas periodontales en pacientes con enfermedad periodontal
Hu J. et al. 2016	REGENERACIÓN PERIODONTAL EN CERDOS DESPUÉS DE LA INYECCIÓN DE CÉLULAS Y TRASPLANTE DE LÁMINAS	Estudio in vitro	Se efectuó una regeneración periodontal en cerdos mediante el uso de DPSC permitiendo la recuperación de tejidos

	DE CÉLULAS MADRE DE PULPA DENTAL HUMANA SIGUIENDO BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.		blandos periodontales y la formación de hueso.
Manimaran K. et al. 2014	TRATAMIENTO DE LA OSTEORRADIONECROSIS MANDIBULAR CON CONCENTRADO DE MÉDULA ÓSEA Y CON CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL.	Estudio in vivo	Un caso de Osteorradionecrosis de la mandíbula fue tratada con un concentrado autólogo aspirado de Médula ósea (BMAC) y células madre de pulpa dental alogénica (DPSC) demostrando que después de varios meses se produjo la formación de hueso.
Fernandes T. et al. 2018	DESARROLLO DE UN NUEVO MODELO DE ANIMALES GRANDES PARA EVALUAR LAS CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL HUMANA PARA EL TRATAMIENTO DEL CARTÍLAGO ARTICULAR.	Estudio in vitro	Las DPSC al ser usadas en la remodelación de una lesión condral demostraron que pueden diferenciarse en condroblastos y osteoblastos in vitro, no provocaron rechazo clínico o histológico siendo útiles para tratar defectos y lesiones de cartílago
Pedroni A. et al. 2019	LÁMINAS DE CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL HUMANA PARA SU FUTURA APLICACIÓN EN EL REEMPLAZO ÓSEO.	Estudio in vitro	Las láminas celulares de DPSC son compatibles para la reconstrucción ósea debido a que poseen una alta capacidad osteogénica siendo beneficiosas para tratar defectos óseos.
Song M. et al. 2017	LAS CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL HUMANA SON MÁS EFICACES QUE LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMATOSAS	Estudio in vitro	La administración intravenosa de DPSC luego de un accidente cerebrovascular genera una recuperación funcional y reduce el volumen del infarto proporcionando una

	DERIVADAS DE LA MÉDULA ÓSEA HUMANA EN LA LESIÓN ISQUÉMICA CEREBRAL.		nueva estrategia para el tratamiento de enfermedades isquémicas.
Ikawasaki K. et al. 2019	EL DESTINO DE LAS CÉLULAS MADRE DEL LIGAMENTO PERIODONTAL TRASPLANTADAS EN LOS DEFECTOS PERIODONTALES CREADOS QUIRÚRGICAMENTE EN RATAS	Estudio in vitro	Las DPLSC al ser trasplantadas en defectos periodontales han demostrado ser capaces de formar cemento, ligamento periodontal y hueso siendo una gran estrategia para tratar la enfermedad periodontal.
Park J. et al. 2011	EFICACIA DEL TRASPLANTE PERIODONTAL DE CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS AVANZADA	Estudio comparativo in vitro	Las PDLSC poseen mejor capacidad de regenerar el ligamento periodontal, hueso alveolar, cemento, nervios periféricos y vasos sanguíneos en relación a las DPSC, PAFSC.
Chen F. et al. 2016	TRATAMIENTO DE DEFECTOS INTRAÓSEOS PERIODONTALES CON CÉLULAS MADRE AUTÓLOGAS DEL LIGAMENTO PERIODONTAL	Estudio in vivo: Ensayo Clínico Aleatorizado	Las PDLSC son un adyuvante de los materiales de injerto en la regeneración tisular guiada por lo que es seguro usarlas para el tratamiento de defectos intraóseos periodontales.
Rezaid-Rad M. et al. 2015	EVALUACIÓN DEL POTENCIAL DE REGENERACIÓN ÓSEA DE LAS CÉLULAS MADRE DE LOS FOLÍCULOS DENTALES PARA EL TRATAMIENTO DE	Estudio in vitro	Las DFPC poseen la capacidad de regenerar defectos craneofaciales por lo que son un tipo celular prometedor para la reparación.

	DEFECTOS CRANEOFACIALES		
Li G. et al. 2018	INYECCIÓN LOCAL DE CÉLULAS MADRE ALOGÉNICAS DE LA PAPILA APICAL REGENERACIÓN MEJORADA DEL TEJIDO PERIODONTAL EN EL MODELO DE PERIODONTITIS EN MINIPIG	Estudio in vitro	Las SCAP restauraron eficazmente defectos tisulares por lo que podrán ser una gran alternativa en la regeneración del tejido periodontal.
Bakopoulou A. et al. 2011	ANÁLISIS COMPARATIVO DEL POTENCIAL DE DIFERENCIACIÓN OSTEO / ODONTOGÉNICA IN VITRO DE CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL HUMANA (DPSC) Y CÉLULAS MADRE DE LA PAPILA APICAL (SCAP)	Estudio In vitro	Las SCAP presentaron un potencial más alto de diferenciación osteo / odontogénica in vitro en relación a las DPSC.
Yang X. et al. 2019	CÉLULAS MADRE DE DIENTES DECIDUOS EXFOLIADOS HUMANOS COMO FUENTE CELULAR ALTERNATIVA EN LA REGENERACIÓN DE LA BIORAÍZ.	Estudio comparativo	Las SHED se consideran como células de siembra prospectiva para ser usadas en la regeneración de raíces biológicas en el futuro.
Zhu S. et al. 2020	EL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE DE DIENTES DE HOJA CADUCA EXFOLIADOS HUMANOS DISMINUYE EL DETERIORO COGNITIVO DE LA ISQUEMIA	Estudio in vitro	El trasplante de SHED ayudó a mejorar la isquemia cerebral crónica ya que protegía las células neuronales, mejoraba las funciones cognitivas y se redujo la lesión neuronal en las ratas pudiendo usarse en la

	CEREBRAL CRÓNICA AL REDUCIR LA APOPTOSIS NEURONAL EN RATAS		terapia de enfermedades neurológicas.
Takashi Y. et al. 2019	POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS ESFEROIDES DE CÉLULAS MADRE DE DIENTES DECIDUOS EXFOLIADOS HUMANOS PARA LA FIBROSIS HEPÁTICA CRÓNICA Y LA HEMOFILIA A	Estudio in vitro	Los tejidos hepáticos microhumanos esféricos 3D fabricados con Células similares a hepatocitos convertidas en SHED mejoraron la disfunción hepática, sangrado conllevando a ser una alternativa en el tratamiento de enfermedades de la atresia biliar y la hemofilia
Ji X. et al. 2016	LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DERIVADAS DE TEJIDO GINGIVAL NORMAL INHIBEN LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS CANCEROSAS ORALES IN VITRO E IN VIVO	Estudio in vitro	Las GMSC pueden suprimir el crecimiento de células de cáncer oral mediante la activación de la vía de señalización, pero se requiere de más estudios para validar estos descubrimientos.

5. DISCUSIÓN

La revisión de la literatura ha demostrado que las Células Madre Dentales son una terapia celular novedosa, útil y con un futuro próximo muy prometedor; ello queda evidenciado en varios estudios que las presentan como una opción terapéutica para resolver problemas de tejidos dentales, también de tejidos y órganos a distancia, lo que llama aún más la atención de las investigaciones en desarrollo es que siguen sumando experiencias para procurar en un tiempo cercano la aplicación efectiva de este tipo de células.

Se ha visto con gran expectativa la utilización de Células Madre De Pulpa Dental (DPSC) en la reparación de retina neural al igual que en enfermedades corneales específicamente en la ceguera corneal^{17,18}. De manera importante se han utilizado células de pulpa dental atribuyéndoles un gran potencial neurogénico como lo demuestran los estudios de Saez, Sanen y Okuwa ²²⁻²⁴ pues hablan de una regeneración del tronco del nervio facial y de un efecto positivo en la regeneración de tejidos nerviosos como lesiones del nervio periférico y nervio ciático.

El estudio clínico piloto de Nakashima et al²⁵ sugiere que las DPSC son capaces de regenerar tejido pulpar, asimismo el estudio (ensayo controlado aleatorizado) de Xuan et al²⁶ indica que a pesar de que existan traumatismos en una pieza dental se puede regenerar tejido pulpar mediante el uso de DPSC.

Las DPSC al ser una fuente regenerativa de fácil acceso han permitido realizar varios estudios en el área periodontal, por ejemplo, Hernández et al²⁹ reportó que las DPSC reparan defectos periodontales en pacientes con enfermedad periodontal, igualmente, Aimetti et al ^{30,31} demuestra a través de una serie de casos que el uso de DPSC en defectos intraóseos periodontales permite la regeneración periodontal.

En este mismo sentido, el estudio in vitro de Khorsand et al³³ ha permitido validar el uso de DPSC en la regeneración de defectos periodontales creados en un modelo canino, incluso el estudio realizado por Hu et al³⁴ menciona que al regenerar defectos periodontales en cerdos mediante DPSC se recuperan tejidos blandos periodontales y se da origen a la formación de hueso convirtiéndose en un tratamiento prometedor.

Las DPSC se han usado para tratar defectos mandibulares, tal es el caso de los estudios in vivos reportados por Manimaran et al^{35,36} que para regenerar un defecto de ameloblastoma mandibular usó DPSC y tejido adiposo de Bichat; de forma similar presentó otro caso clínico tratado con un concentrado autólogo aspirado de Médula ósea (BMAC) y

células madre de pulpa dental alogénica (DPSC) para el tratamiento de Osteorradionecrosis mandibular, validando en sus estudios el uso terapéutico de DPSC pero, manifiesta que se deben analizar cuáles serían las implicaciones futuras.

Las DPSC han demostrado ser útiles en defectos y lesiones del cartílago articular, por lo que el estudio in vitro de Yanasse et al²¹ evidencia el potencial de regeneración de las DPSC en defectos generados en el surco troclear del fémur, inclusive Fernandes et al⁴⁰ demuestra que en una lesión condral es posible realizar una remodelación mediante DPSC e indica que dichas células son ventajosas para la ingeniería tisular.

Se ha demostrado que las DPSC poseen un alto potencial de diferenciación y el estudio de Raspini et al³⁹ lo evidencia ya que al exponer a las DPSC a un medio osteogénico in vitro demuestran ser una terapia prometedora para regenerar defectos óseos en la región craneomaxilofacial al igual que el estudio de Yasui et al⁴¹ al mencionar que las DPSC tienen un alto potencial osteogénico al ser usadas para reparar defectos óseos parietales.

Los estudios in vitro desarrollados justifican que las Células Madre del Ligamento Periodontal (PDLSC) son grandes aliados para tratar defectos de tipo periodontal, como los casos reportados por Ikawasaki, Hang^{53,54} coincidiendo que el uso de PDLSC en defectos creados en ratas permite la formación de cemento, ligamento y hueso.

Así mismo Mrozik, Liu^{55,56} han usado PDLSC para regenerar defectos periodontales en modelos ovinos y cerdos miniatura, demostrando que su uso permite que las PDLSC sean bien toleradas en animales receptores y favorezcan a la regeneración de los tejidos periodontales, considerándose una gran estrategia para tratar la enfermedad periodontal.

Liu J. et al.⁶¹ indica que las Células Madre del Folículo Dental (DFPC) al funcionar como Células Madre Mesenquimales (MSC) y células precursoras en los tejidos periodontales mejoran la capacidad de autorenovación y diferenciación de las PDLSC e incluso las DFPC serían útiles para regenerar la enfermedad periodontal.

Un estudio in vitro efectuado por Rezaid-Rad M. et al⁶⁴ demuestra la capacidad de regeneración ósea de las DFPC al ser aplicadas en defectos craneofaciales ya que recomienda que podrían ser un material idóneo para regenerar defectos óseos.

Según los estudios analizados las Células Madre de la Papila Apical (SCAP) han demostrado tener un gran potencial de diferenciación y Bakopolou et al⁷¹ realiza un estudio comparativo de la diferenciación osteogénica in vitro entre las DPSC y SCAP, el autor

manifiesta que las SCAP poseen una mayor tasa de proliferación y un potencial de mineralización más elevado, sin embargo, se deberían realizar más estudios para validar esta teoría.

Li et al⁶⁹ ha investigado los efectos de las SCAP en la regeneración periodontal señalando que las SCAP restauran de forma segura defectos tisulares provocados en modelos porcinos pudiendo ser una gran alternativa en el futuro.

El estudio comparativo efectuado por Yang et al.⁷⁴ entre las Células Madre de Dientes Caducos Exfoliados Humanos (SHED) y Células del Folículo dental (DFC) demuestra que los 2 tipos de células poseen una alta capacidad de diferenciación odontogénica, sin embargo, se ha estimado que las SHED son células de siembra prospectiva útiles para la regeneración radicular en el futuro.

Nakajima et al⁷⁵ explica la regeneración ósea mediada por SHED en comparación con las hDPSC, hBMSC y prueba que tanto las SHED como hDPSC comparten características de MSC, SHED y hDPSC al ser trasplantadas inducen la formación de hueso en la misma proporción que un trasplante de hBMSC, indicando en el estudio analizado que las células candidatas para reconstruir una hendidura alveolar serían las SHED debido a la capacidad de regeneración ósea.

Inoue et al.⁸⁰ evaluó los efectos de las células madre de medio condicionado derivado de dientes deciduos exfoliados humanos (SHED-CM) en la oclusión de la arteria cerebral media y demuestra que las SHED-CM mejora significativamente la función motora, reduce la lesión cerebral isquémica lo que sería de gran ayuda en la recuperación de pacientes con accidente cerebrovascular. De igual manera, se ha investigado el efecto de un medio condicionado derivado de SHED (SHED-CM) en un modelo de rata con Enfermedad de Parkinson (EP) y la utilización de SHED mejora el estado neurológico en las ratas obteniendo una eficacia prometedora para aliviar la EP, representando un nuevo prototipo de terapia potencial para ser usada en el futuro.⁸¹

A través de un estudio in vitro realizado por Takahashi et al.⁸⁴ desarrolla un nuevo método que permite fabricar tejidos hepáticos microhumanos esféricos 3D basados en SHED, demostrando su gran utilidad al mejorar la disfunción hepática, sangrado mortal en fibrosis hepática crónica y hemofilia A, sugiriendo que podrían ser una gran alternativa en la enfermedad de Kawasaki, atresia biliar y hemofilia.

Qiu et al.⁹¹ en un estudio comparativo evaluó los efectos de GMSC-CM y PDLSC-CM en la regeneración periodontal y demostró que las GMSC-CM como PDLSC-CM promovieron la regeneración periodontal logrando ambas células el mismo efecto, por lo que su uso es un enfoque prometedor para la regeneración.

De la literatura revisada el mayor número de investigaciones han sido tomadas de autores internacionales, sin embargo, debido al interés que genera este tema, en nuestro país se ha dado inicio a la investigación en Células Madre Dentales por parte de Astudillo 2018⁹³ enfocándose en la Regeneración de la pulpa dental y manifiesta que las DPSC fueron las más usadas en el estudio analizado pero, sugiere que las investigaciones no sólo deben quedarse en una fase experimental sino llegar a ser aplicados en una fase clínica para dar inicio a una nueva era odontológica.

La gran parte de artículos encontrados son estudios in vitro relacionados con la obtención de DPSC, ya que sus aplicaciones son diversas en regeneración, reparación, potencial de diferenciación a través de múltiples procesos, a diferencia de los estudios analizados de PDLSC, DFPC, SCAP, SHED, GMSC donde fueron más limitados, escasos y generalmente relacionados con regeneración del tejido periodontal.

6. CONCLUSIÓN

En el presente estudio se puede concluir que las Células Madre de Origen Dental durante los últimos años han generado interés en la comunidad científica, debido al gran potencial de proliferación, multidiferenciación, autorenovación y la capacidad de diferenciarse en varios tipos de células. De acuerdo al análisis bibliográfico efectuado se demuestra que el tipo de Célula Madre Dental más usado en estudios in vitro e in vivo son las Células Madre de la Pulpa Dental (DPSC) mostrando diversas aplicaciones que no incluye solamente al campo odontológico sino también medicina, genética e ingeniería de tejidos.

En la mayor parte del contexto bibliográfico se ha validado que las Células Madre de Origen Dental más usadas son DPSC siendo útiles en: diferenciación osteogénica, reparación de defectos articulares, regeneración tisular, defectos mandibulares, pero los estudios de gran impacto han demostrado el uso eficiente de las DPSC en regeneración pulpar y periodontal.

Existe gran expectativa con el uso de las Células Madre de Origen Dental en los tratamientos a futuro en el área de Odontología, ya que se podría aplicar en distintas especialidades como: cirugía oral y maxilofacial, endodoncia, periodoncia e implantología, pero para la implementación clínica es necesario una exhaustiva investigación científica y experimental que pueda dar beneficios no solo a mediano plazo sino a largo plazo para que su aplicación favorezca en bien de los pacientes.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodas B, Canul M, Rojas R, De la Peña C, Nic G. Stem Cells from Dental Pulp: What Epigenetics Can Do with Your Tooth. *Front. Physiol.* 2017; 8 :999. Doi: 10.3389/fphys.2017.00999.
2. Potdar P, Jethmalani Y. Human dental pulp stem cells: Applications in future regenerative medicine. *World J Stem Cells.* 2015;7(5): 839-851.
3. De Luca M, et al. Advances in stem cell research and therapeutic development. *Nature Cell Biology.* 2019; 21: 801–811.
4. Rodas B, Villicaña C. Dental Pulp Stem Cells: Current Advances in Isolation, Expansion and Preservation. *Tissue Eng Regen Med.* 2017;14(4):333–347.
5. Goswami M, Kumar G, Sharma S. Dental Stem Cells: Awareness, knowledge and attitude of dental professionals-A cross-sectional study. *Spec Care Dentist.* 2020; 40(1): 90-96. Doi:10.1111/scd.12442.
6. Botelho J, Alzira M, Machado V, João J. Dental Stem Cells: recent progresses in tissue engineering and regenerative medicine. *Annals of Medicine.* 2017;49(8):644-651 Doi: 10.1080/07853890.2017.1347705
7. Mao X, Liu Y, Chen C. Shi S. Mesenchymal Stem Cells and Their Role in Dental Medicine. *Dent Clin N Am.* 2017; 61:161-172.
8. Kyeong K, Seung L, Jin Y, Young P. Review Article Current Perspectives regarding Stem Cell-Based Therapy for Alzheimer's Disease. *Stem Cells International.* 2018;14. Doi: 10.1155/2018/6392986
9. Bozdog S, Yuksel M, Demirel T. Adult Stem Cells and Medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 107(9):17-36. Doi: 10.1007/5584_2018_184.
10. Sobhani A. et al. Multipotent Stem Cell And Current Application. *Acta Med Iran* 2017;55(1):6-23.
11. Damdimopoulou P, et al. Human embryonic stem cells. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2015: 1-11. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.08.010.
12. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem Cells: Past, Present and Future. *Stem Cell Research & Therapy.* 2019; 10(1). Doi: 10.1186/s13287-019-1165-5.
13. Aydin S, Sahin F. Stem Cells Derived from Dental Tissues. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1144: 123-132. Doi: 10.1007/5584_2018_333.

14. Tatullo M, Marrelli M, Shakesheff K, White L. Dental pulp stem cells: function, isolation and applications in regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med* 2015; 9: 1205–1216. Doi: 10.1002/term.1899.
15. Yamada Y, Nakamura S, Kusano K, Baba S. Clinical Potential and Current Progress of Dental Pulp Stem Cells for Various Systemic Diseases in Regenerative Medicine: A Concise Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(5). Doi:10.3390/ijms20051132.
16. Tsutsui T. Dental Pulp Stem Cells: Advances to Applications. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications.* 2020; 13: 33-42. Doi: 10.2147/SCCAA.S166759
17. Mead B, Logan A, Berry M, Leadbeater W, Scheven B. Concise Review: Dental Pulp Stem Cells: A Novel Cell Therapy for Retinal and Central Nervous System Repair. *Stem Cells.* 2017;35 (1):61–67. Doi: 10.1002 / stem.2398.
18. Syed-Picard F. et al. Dental Pulp Stem Cells: A New Cellular Resource for Corneal Stromal Regeneration. *Stem Cells Translational Medicine.* 2015; 4(3):276–285. Doi: 10.5966 / sctm.2014-0115.
19. Lazzaretti T. et al. Systematic Review of Human Dental Pulp Stem Cells for Cartilage Regeneration. *Tissue Eng Parte B Rev.* 2020; 26 (1): 1-12. Doi: 10.1089 / ten.TEB.2019.0140.
20. Mata M. et al. In Vivo Articular Cartilage Regeneration Using Human Dental Pulp Stem Cells Cultured in an Alginate Scaffold: A Preliminary Study. *Stem Cells International.* 2017; 2017. Doi: 10.1155 / 2017/8309256.
21. Yanasse R. et al. Xenotransplantation of human dental pulp stem cells in platelet-rich plasma for the treatment of full-thickness articular cartilage defects in a rabbit model. *Exp Ther Med.* 2019;17 (6): 4344-4356. Doi: 10.3892 / etm.2019.7499
22. Saez D, Sasaki R, Martins D, Chacur M, Kerkis I, Da Silva M. Rat Facial Nerve Regeneration with Human Immature Dental Pulp Stem Cells. *Cell Transplantation.* 2019;28(12):1573-1584. Doi: 10.1177 / 0963689719854446.
23. Sanen K, Martens W, Georgiou M, Ameloot M, Lambrichts I, Phillips J. Engineered neural tissue with Schwann cell differentiated human dental pulp stem cells: potential for peripheral nerve repair. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017;11(12): 3362-3372. Doi:10.1002/term.2249.
24. Okuwa Y. et al. Transplantation effects of dental pulp-derived cells on peripheral nerve regeneration in crushed sciatic nerve injury. *Journal of Oral Science.* 2018; 60(40): 526-535. Doi:10.2334/josnusd.17-0462.

25. Nakashima M. et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Research & Therapy*. 2017; 8(1):61. Doi: 10.1186 / s13287-017-0506-5.
26. Xuan K. et al. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Sci. Transl. Med*. 2018; 10 (455): eaaf3227. Doi: 10.1126 / scitranslmed.aaf3227.
27. 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. Doi: 10.1016/j.joen.2012.10.002.
28. Itoh Y, Sasaki J, Hashimoto M, Katata C, Hayashi M, Imazato S. Pulp Regeneration by 3-dimensional Dental Pulp Stem Cell Constructs. *J Dent Res*. 2018; 97 (10): 1137-1143. Doi: 10.1177 / 0022034518772260.
29. Hernández B, Osorio E, Ledesma E, Alcauter A, Mendoza V. Retrieval of a periodontally compromised tooth by allogeneic grafting of mesenchymal stem cells from dental pulp: A case report. *J Int Med Res*. 2018; 46(7):2983-2993. Doi: 10.1177/0300060518773244.
30. Aimetti M, Ferrarotti F, Gamba M, Giraudi M, Romano F. Regenerative Treatment of Periodontal Intrabony Defects Using Autologous Dental Pulp Stem Cells: A 1-Year Follow-Up Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2018; 38 (1): 51-58. Doi: 10.11607/prd.3425.
31. Aimetti M, Ferrarotti F, Cricenti L, Mariani G, Romano F. Autologous Dental Pulp Stem Cells in Periodontal Regeneration: A Case Report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2014; 34(3): 27-33. Doi: 10.11607/prd.1635.
32. Ferrarotti F. et al. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 (7): 841-850. Doi: 10.1111 / jcpe.12931
33. Khorsand A. et al. Autologous Dental Pulp Stem Cells in Regeneration of Defect Created in Canine Periodontal Tissue. *J Oral Implantol*. 2013; 39 (4): 433-43. Doi: 10.1563 / AAID-JOI-D-12-00027.
34. Hu 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. Doi: 10.1186 / s13287-016-0362-8.
35. Manimaran K, Sharma R, Sankaranarayanan S, Perumal S. Regeneration of mandibular ameloblastoma defect with the help of autologous dental pulp stem cells

- and buccal pad of fat stromal vascular fraction. *Ann Maxillofac Surg*. 2016; 6(1):97-100. Doi:10.4103/2231-0746.186128
36. Manimaran K, Sankaranarayanan S, Ravi V, Elangovan S, Chandramohan M, Perumal S. Treatment of osteoradionecrosis of mandible with bone marrow concentrate and with dental pulp stem cells. *Ann Maxillofac Surg* 2014; 4:189-92. Doi: 10.4103 / 2231-0746.147130
 37. Collignon A. et al. Mouse Wnt1-CRE-RosaTomato Dental Pulp Stem Cells Directly Contribute to the Calvarial Bone Regeneration Process. *Stem Cells*. 2019; 37(5):701–711. Doi: 10.1002 / stem.2973.
 38. Telles C, Dutra da Silva A, Wiltgen A, Kijner M, Camassola M, Borba P. Isolation and characterization of dental pulp stem cells from permanent third molars. *Stomatos*. 2016; 22(42):32-41.
 39. Raspini G, Wolff J, Helminen M, Raspini G, Raspini M, Sándor G. Dental Stem Cells Harvested from Third Molars Combined with Bioactive Glass Can Induce Signs of Bone Formation In Vitro. *J Oral Maxillofac Res* 2018; 9 (1): e2. Doi: 10.5037 / jomr.2018.9102
 40. Fernandes T. et al. Development of a Novel Large Animal Model to Evaluate Human Dental Pulp Stem Cells for Articular Cartilage Treatment. *Stem Cell Rev Rep*. 2018; 14 (5): 734-743. Doi: 10.1007 / s12015-018-9820-2.
 41. Yasui T. et al. Isolation of dental pulp stem cells with high osteogenic potential. *Inflammation and Regeneration*. 2017; 37: 8. Doi: 10.1186/s41232-017-0039-4.
 42. 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 Implant Oral Maxillofac*. 2011; 26 (5): 947-54.
 43. Chen Y. et al. Dental pulp stem cells express tendon markers under mechanical loading and are a potential cell source for tissue engineering of tendon-like tissue. *Int J Oral Sci*. 2016; 8 (4): 213–222. Doi: 10.1038 / ijos.2016.33.
 44. Pedroni A, Sarra G, Oliveira N, Moreira M, Zindel M, Marques M. Cell sheets of human dental pulp stem cells for future application in bone replacement. *Clinical Oral Investigations*. 2019; 23 (6): 2713–2721. Doi: 10.1007 / s00784-018-2630-8.
 45. Omi M. et al. Transplantation of dental pulp stem cells improves long-term diabetic polyneuropathy together with improvement of nerve morphometrical evaluation. *Stem Cell Res Ther*. 2017; 8(1):279. Doi: 10.1186/s13287-017-0729-5.

46. Hirose Y, Yamamoto T, Misako N, Funahashi Y. Injection of Dental Pulp Stem Cells Promotes Healing of Damaged Bladder Tissue in a Rat Model of Chemically Induced Cystitis. *Cell Transplantation*. 2015; 25 (3): 425–436. Doi: 10.3727/096368915X689523.
47. Ahmed Nel-M, Murakami M, Hirose Y, Nakashima M. Therapeutic Potential of Dental Pulp Stem Cell Secretome for Alzheimer's Disease Treatment: An In Vitro Study. *Stem Cells International*. 2016. Doi: 10.1155 / 2016/8102478.
48. Song M, Lee J, Bae J, Bu Y, Kim E. Human Dental Pulp Stem Cells Are More Effective Than Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Cerebral Ischemic Injury. *Cell Transplantation*. 2017; 26 (6): 1001–1016. Doi: 10.3727/096368916X694391.
49. Bartold M, Gronthos S. Standardization of Criteria Defining Periodontal Ligament Stem Cells. *Journal of Dental Research*. 2017; 96 (5): 487 – 490. Doi: 10.1177 / 0022034517697653.
50. Chalisserry E, Nam S, Park S, Anil S. Therapeutic potential of dental stem cells. *Journal of Tissue Engineering*. 2017; 8:1-17. Doi: 10.1177 / 2041731417702531
51. Tomokiyo A, Wada N, Maeda H. Periodontal Ligament Stem Cells: Regenerative Potency in Periodontium. *Stem Cells Dev*. 2019; 28(15): 974-985. Doi: 10.1089/scd.2019.0031.
52. Menicanin D. et al. Periodontal-Ligament-Derived Stem Cells Exhibit the Capacity for Long-Term Survival, Self-Renewal, and Regeneration of Multiple Tissue Types in Vivo. *Stem Cells Dev*. 2014;23(9):1001-11. Doi: 10.1089/SCD.2013.0490
53. Iwasaki K. et al. The Fate of Transplanted Periodontal Ligament Stem Cells in Surgically Created Periodontal Defects in Rats. *Int. J. Mol. Sci*. 2019, 20 (1):192. Doi:10.3390/ijms20010192.
54. Han J. et al. Assessment of the regenerative potential of allogeneic periodontal ligament stem cells in a rodent periodontal defect model. *J Periodont Res* 2014; 49(3): 333–345. Doi: 10.1111 / jre.12111.
55. Mrozik K. et al. Regeneration of periodontal tissues using allogeneic periodontal ligament stem cells in an ovine model. *Regen Med*. 2013;8(6):711-23. Doi: 10.2217/rme.13.66.
56. Liu Y. et al. Periodontal Ligament Stem Cell-Mediated Treatment for Periodontitis in Miniature Swine. *Stem Cells*. 2008; 26(4): 1065–1073. Doi: 10.1634/stemcells.2007-0734.

57. Kim S. et al. Alveolar Bone Regeneration by Transplantation of Periodontal Ligament Stem Cells and Bone Marrow Stem Cells in a Canine Peri-Implant Defect Model: A Pilot Study. *J Periodontol.* 2009; 80 (11): 1815-23. Doi: 10.1 902 / jop.2009.090249.
58. Park J, Jeon S, Choung P. Efficacy of Periodontal Stem Cell Transplantation in the Treatment of Advanced Periodontitis. *Cell Transplant.* 2011;20(2):271-85. Doi: 10.3727/096368910X519292
59. Chen F. et al. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2016; 7: 33. Doi:10.1186/s13287-016-0288-1
60. Honda M, Imaizumi M, Tsuchiya S, Morsczeck C. Dental follicle stem cells and tissue engineering. *J Oral Sci.* 2010;52(4):541-52. Doi: 10.2334/josnusd.52.541.
61. Liu J, Wang L, Liu W, Li Q, Jin Z, Jin Y. Dental Follicle Cells Rescue the Regenerative Capacity of Periodontal Ligament Stem Cells in an Inflammatory Microenvironment. *PLoS One.* 2014; 2;9(9): e108752. Doi: 10.1371/journal.pone.0108752.
62. Handa K. et al. Progenitor Cells From Dental Follicle Are Able to Form Cementum Matrix In Vivo. *Connective Tissue Research.* 2002;43(2-3):406–408. Doi: 10.1080/03008200290001023.
63. Lucaciu O, Soritau O, Gheban D, Ciuca D. Dental follicle stem cells in bone regeneration on titanium implants. *BMC Biotechnol.* 2015;15(1):114. Doi: 10.1186/s12896-015-0229-6.
64. Rezai-Rad M. et al. Evaluation of bone regeneration potential of dental follicle stem cells for treatment of craniofacial defects. *Cytotherapy.* 2015;17(11): 1572-1581. Doi: 10.1016 / j.jcyt.2015.07.013.
65. Yang B. et al. Tooth root regeneration using dental follicle cell sheets in combination with a dentin matrix - based scaffold. *Biomaterials.* 2012;33(8):2449-2461. Doi: 10.1039 / C5RA27332C.
66. Kang J, Fan W, Deng Q, Hongwen H, Huang F. Stem Cells from the Apical Papilla: A Promising Source for Stem Cell-Based Therapy. *BioMed Research International.* 2019;8. Doi: 10.1155/2019/6104738.
67. Althumairy R, Teixeira B, Diogenes A. Effect of Dentin Conditioning with Intracanal Medicaments on Survival of Stem Cells of Apical Papilla. *J Endod.* 2014;40(4):521-525. Doi 10.1016/j.joen.2013.11.008.

68. Saberi E, Karkehabadi H, Mollashahi N. Cytotoxicity of Various Endodontic Materials on Stem Cells of Human Apical Papilla. *Iran Endod J.* 2016;11(1):17-22. Doi: 10.7508/iej.2016.01.004
69. Li G. et al. Local Injection of Allogeneic Stem Cells from Apical Papilla Enhanced Periodontal Tissue Regeneration in Minipig Model of Periodontitis. *Biomed Res Int.* 2018;12; 2018:3960798. Doi: 10.1155/2018/3960798.
70. Kim B, Kim S, Kwon Y, Choe S, Han D, Hwang Y. Mycoplasma detection and elimination are necessary for the application of stem cell from human dental apical papilla to tissue engineering and regenerative medicine. *Biomater Res.* 2015; 19: 6. Doi: 10.1186/s40824-015-0028-0
71. Bakopoulou A. et al. Comparative analysis of in vitro osteo/odontogenic differentiation potential of human dental pulp stem cells (DPSCs) and stem cells from the apical papilla (SCAP). *Arch Oral Biol.* 2011;56(7):709-21. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.12.008.
72. Saez D, Sasaki R, Neves A, Da Silva M. Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth: A Growing Literature. *Cells Tissues Organs.* 2016; 202 (5-6): 269-280. Doi: 10.1159 / 000447055.
73. Rosa V, Dubey N, Islam I, Min K, Nör J. Pluripotency of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth for Tissue Engineering. *Stem Cells Int.* 2016; 2016:5957806. Doi: 10.1155/2016/5957806
74. Yang X, Yang X, Ma Y, Guo W, Yang B, Tian W. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an alternative cell source in bio-root regeneration. *Theranostics.* 2019;9(9):2694-2711. Doi: 10.7150/thno.31801.
75. Nakajima K. et al. Comparison of the bone regeneration ability between stem cells from human exfoliated deciduous teeth, human dental pulp stem cells and human bone marrow mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;497(3):876-882. Doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.156
76. Nishino Y. et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) enhance wound healing and the possibility of novel cell therapy. *Cytotherapy.* 2011;13(5):598-605. Doi: 10.3109/14653249.2010.542462
77. Behnia A, Haghighat A, Talebi A, Nourbakhsh N, Heidari F. Transplantation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth for bone regeneration in the dog mandibular defect. *World J Stem Cells.* 2014;26;6(4):505-10. Doi: 10.4252/wjsc.v6.i4.505.

78. Alkaisi A, Ismail A, Mutum S, Ahmad Z, Masudi S, Abd Razak N. Transplantation of Human Dental Pulp Stem Cells: Enhance Bone Consolidation in Mandibular Distraction Osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(10): 1758.e1-13. Doi: 10.1016/j.joms.2013.05.016.
79. Zhu S, Min D, Zeng J, Ju Y, Liu Y, Chen X. Transplantation of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth Decreases Cognitive Impairment from Chronic Cerebral Ischemia by Reducing Neuronal Apoptosis in Rats. *Stem Cells Int.* 2020. Doi: 10.1155/2020/6393075
80. Inoue T, Sugiyama M, Hattori H, Wakita H, Wakabayashi T, Ueda M. Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Tooth-Derived Conditioned Medium Enhance Recovery of Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Tissue Eng Part A.* 2013;19(1-2):24-9. Doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0385
81. Chen Y. et al. Improvement of Impaired Motor Functions by Human Dental Exfoliated Deciduous Teeth Stem Cell-Derived Factors in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21, 3807. Doi:10.3390/ijms21113807.
82. Yamaza T. et al. In vivo hepatogenic capacity and therapeutic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in liver fibrosis in mice. *Stem Cell Res Ther.* 2015;10;6(1):171. Doi: 10.1186/s13287-015-0154-6.
83. Rao N. et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth ameliorate type II diabetic mellitus in Goto-Kakizaki rats. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:22. Doi: 10.1186/s13098-019-0417-y.
84. Takahashi Y. et al. Therapeutic potential of spheroids of stem cells from human exfoliated deciduous teeth for chronic liver fibrosis and hemophilia A. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(12):1379-1388. Doi: 10.1007/s00383-019-04564-4.
85. Hattori Y. et al. Therapeutic Potential of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth in Models of Acute Kidney Injury. *PloS One.* 2015; 10 (11): e0143561. Doi: 10.1371/journal.pone.0140121.
86. Wang F. et al. Gingiva-derived mesenchymal stem cell-mediated therapeutic approach for bone tissue regeneration. *Stem Cells Dev.* 2011;20(12): 2093-2102. doi:10.1089/scd.2010.0523
87. Grawish M. Gingival-derived mesenchymal stem cells: An endless resource for regenerative dentistry. *World J Stem Cells.* 2018;26;10(9): 116-118. Doi:10.4252/wjscv10.i9.116.

88. Zhang Q. et al. Neural Crest Stem-Like Cells Non-genetically Induced from Human Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Facial Nerve Regeneration in Rats. *Mol Neurobiol.* 2018; 55(8):6965-6983. Doi: 10.1007/s12035-018-0913-3.
89. Ji X. et al. Mesenchymal stem cells derived from normal gingival tissue inhibit the proliferation of oral cancer cells in vitro and in vivo. *Int J Oncol.* 2016; 49(5): 2011-2022. Doi: 10.3892/ijo.2016.3715.
90. Zhang Q, Nguyen P, Shi S, Burrell J, Cullen K, Le A. 3D bio-printed scaffold-free nerve constructs with human gingivaderived mesenchymal stem cells promote rat facial nerve regeneration. *Sci Rep.* 2018; 8:6634. Doi:10.1038/s41598-018-24888w.
91. Qiu J. et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by conditioned media from gingiva-derived or periodontal ligament derived mesenchymal stem cells: a comparative study in rats. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11: 42. Doi:10.1186/s13287-019-1546-9.
92. Santamaría S, Sanchez N, Sanz M, Garcia-Sanz J. Comparison of periodontal ligament and gingiva-derived mesenchymal stem cells for regenerative therapies. *Clin Oral Investig.* 2017;21(4):1095-1102. Doi: 10.1007/s00784-016-1867-3.
93. Astudillo E. Regeneración de la pulpa dental. Una Revisión de la literatura. *Revista ADM.* 2018; 75 (6): 350-357.

PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, HERRERA GONZALEZ MONICA GISELLA portador (a) de la cédula de ciudadanía Nro. 0350005377, en calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "CELULAS MADRE DE ORIGEN DENTAL". de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de Los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos, Así mismo; autorizo a la Universidad para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 30 de noviembre de 2020.



F:

El Bibliotecario de la Sede Azogues

CERTIFICA:

Que, **HERRERA GONZÁLEZ MÓNICA GISELLA**. Con cedula de ciudadanía
Nro. 0350005377 de la carrera de **ODONTOLOGÍA**.

No adeuda libros, a esta fecha.

Azogues, 27 de octubre del 2020



Byron Alonso Torres Romo
BIBLIOTECARIO

Biblioteca Universitaria
MONS. "FROILAN POZO QUEVEDO"

control plagio Mónica Herrera

INFORME DE ORIGINALIDAD

5%

INDICE DE SIMILITUD

4%

FUENTES DE
INTERNET

12%

PUBLICACIONES

6%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

www.kqjbfz.com

Fuente de Internet

2%

2

Deborah Sybil, Vanshika Jain, Sujata Mohanty,
Syed Akhtar Husain. "Oral stem cells in intraoral
bone formation", Journal of Oral Biosciences,
2019

Publicación

1%

3

Athina Bakopoulou. "Prospects of Advanced
Therapy Medicinal Products–Based Therapies
in Regenerative Dentistry: Current Status,
Comparison with Global Trends in Medicine,
and Future Perspectives", Journal of
Endodontics, 2020

Publicación

1%

4

www.mdpi.com

Fuente de Internet

1%

5

hera.ugr.es

Fuente de Internet

1%

6

Stem Cell Biology and Regenerative Medicine,