

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Enrique Cabrera
Hospital Pediátrico Docente William Soler

DE LA TERAPIA CELULAR A LA REGENERACION PERIODONTAL

*MsC Dra. Amparo Pérez Borrego. Carlos Núñez num.12405 entre 11 y 12. Reparto Aldabó. Municipio Boyeros Ciudad de La Habana. Teléfono: 644-17-75
amparop.borrego@infomed.sld.cu

** Dra. Libia Domínguez Rodríguez. 8^{va} núm.11146 apto. 9 entre Quintana y Las Palmas. Reparto Aldabó. Municipio Boyeros Ciudad de La Habana.
libia@infomed.sld.cu

***Dra. C. Zaida Teresa Ilisástigui Ortueta. Cortina núm.71 apto. 2 entre Lactret y Luís Estévez. Santos. Suárez. Municipio 10 de Octubre. alinali@infomed.sld.cu

*Especialista Primer y Segundo Grados en Periodoncia. Auxiliar.

**Especialista Primer Grado en Periodoncia. Clínica Estomatológica Wajay.

***Especialista Primer y Segundo Grados en Periodoncia. Profesora Titular. Facultad de Estomatología.

RESUMEN

El problema que representa la pérdida ósea en la enfermedad periodontal, es objeto de estudio desde hace años. Las técnicas para resolverlo han ido evolucionando e incorporando nuevos elementos a lo largo del tiempo. Desde hace algunos años se viene trabajando en la regeneración de tejidos mediante la implantación de células madre, el periodonto podría considerarse un potencial candidato para esta terapia. Se realizó la presente revisión bibliográfica con el objetivo de identificar el estado actual de las investigaciones con células madre y sus perspectivas, para la aplicación clínica en la Ingeniería Tisular del periodonto. La terapia celular regenerativa es un proceder que está dando sus primeros pasos, no obstante se han

obtenido avances en múltiples enfermedades, por lo que la aplicación de las células madre adultas constituye una terapia muy esperanzadora para la regeneración periodontal.

Palabras clave: Terapia celular, células madre, regeneración periodontal, ingeniería tisular.

INTRODUCCION

El problema que representa la pérdida ósea en la enfermedad periodontal, que puede llevar a la pérdida dentaria y por consiguiente a la pérdida de la función de los dientes, la salud y estética del paciente, es objeto de estudio desde hace años.

Hasta la fecha, la restauración de los tejidos periodontales dañados o enfermos ha dependido casi por completo del empleo de la implantación de sustitutos estructurales, muchas veces con escaso o nulo potencial reparador. En general, estos esfuerzos se han centrado casi exclusivamente en regenerar el hueso alveolar perdido y han incluido el uso de autoinjertos (hueso cortical/esponjoso, médula ósea), aloinjertos (hueso desmineralizado liofilizado/hueso liofilizado) y materiales aloplásticos (cerámica, hidroxiapatita, polímeros y biocristal). Nuevos planteamientos, basados en el conocimiento de la biología celular y molecular del periodonto en desarrollo y regeneración, ofrecen interesantes alternativas a los tratamientos actuales para la reparación y la regeneración del mismo.¹

Las investigaciones en el campo de las células madre (CM) han permitido avanzar en el conocimiento sobre el desarrollo de un organismo a partir de una sola célula y cómo las células sanas reemplazan a las dañadas en los organismos adultos. Esta prometedora área de la ciencia también permite investigar la posibilidad de la terapia celular en el tratamiento de enfermedades degenerativas, desarrollándose así el concepto de medicina regenerativa o reparadora.²

Desde hace algunos años se viene trabajando en la regeneración de tejidos mediante la implantación de células madres; el periodonto podría considerarse un potencial candidato para esta terapia.

Motivados por estas líneas de desarrollo, se realizó la presente revisión bibliográfica surgiendo la interrogante: ¿Pueden las células madre emplearse en la regeneración periodontal? Como objetivo nos propusimos identificar el estado actual de las investigaciones con células madre y sus perspectivas, para la aplicación clínica en la Ingeniería Tisular del periodonto.

MATERIAL Y METODO

En el período comprendido de julio del 2007 a mayo del 2008, se realizó por los autores del trabajo una revisión profunda sobre el tema en los últimos 10 años; además se solicitó a la biblioteca de la Facultad de Estomatología una búsqueda del tema en idioma inglés, español y portugués. Se incluyeron en la búsqueda todos los artículos publicados en formato electrónico y manual en estos idiomas que abordaran el tema de la medicina regenerativa, fundamentalmente el uso de células madre.

DESARROLLO

Medicina regenerativa. Es la disciplina médica que se ha basado fundamentalmente en los nuevos conocimientos sobre las células madre y en su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos.

Un aspecto que se debe destacar y que conforma el elemento básico de este tipo de medicina, es que se apoya en los mismos factores intra e intercelulares que el organismo emplea para su autorreparación. Ella se sustenta en la terapia celular, en la administración de elementos subcelulares y en la ingeniería de tejidos, conductas usadas para reemplazar por células sanas a las células dañadas por diversos procesos en determinados tejidos. ³

Las células madre constituyen la unidad natural de generación durante la embriogénesis y de regeneración en la vida adulta.² Una célula madre o célula troncal (*stem cells*), es una célula con capacidad de autorrenovarse mediante divisiones mitóticas o bien de continuar la vía de diferenciación para la que está programada y, por lo tanto, producir uno o más tejidos maduros, funcionales y plenamente diferenciados en función de su grado de multipotencialidad. La mayoría de tejidos de un individuo adulto posee una población específica propia de células madre que permiten su renovación periódica o su regeneración cuando se produce algún daño tisular. Algunas células madre adultas son capaces de diferenciarse en más de un tipo celular como las células madre mesenquimales y las células madre hematopoyéticas, mientras que otras se cree que son precursoras directas de las células del tejido en el que se encuentran, como las células madre de la piel o las células madre gonadales (células madre germinales).⁴

Uso de células madre

Básicamente, en Biología se trabaja sobre dos tipos de células madre:

Célula madre embrionaria (pluripotentes): En la actualidad se utilizan como modelo para estudiar el desarrollo embrionario y para entender cuáles son los mecanismos y las señales que permiten a una célula pluripotente llegar a formar cualquier célula plenamente diferenciada del organismo.

Célula madre adulta: En un individuo adulto se conocen hasta ahora alrededor de 20 tipos distintos de células madre, que son las encargadas de regenerar tejidos en continuo desgaste (como la piel o la sangre) o dañados (como el hígado). Su capacidad es más limitada para generar células especializadas. Las células madre hematopoyéticas de médula ósea (encargadas de la formación de la sangre) son las más conocidas y empleadas en la clínica desde hace tiempo. En la misma médula, aunque también en sangre del cordón umbilical, en sangre periférica y en la grasa corporal se ha encontrado otro tipo de célula madre, denominada mesenquimal que puede diferenciarse en numerosos tipos de células de los tres derivados embrionarios (musculares, vasculares, nerviosas, hematopoyéticas, óseas, etcétera). Aunque aún no se ha podido determinar su relevancia fisiológica, se están realizando abundantes ensayos clínicos para sustituir tejidos dañados (corazón) por derivados de estas células.^{5,6}

Fuentes de células madre

No solo los tejidos embrionarios, cualquiera sea su estado de desarrollo, sino que también los tejidos de un organismo adulto (posnacimiento) presentan CM adultas. En el organismo adulto, en condiciones fisiológicas, estas células cumplen la importante función de reemplazar la dotación de células diferenciadas que se pierden por daño o envejecimiento celular.^{2,7}

Las CM se caracterizan por su plasticidad, autorrenovación y diferenciación, lo que las hace atractivas para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento en la terapia celular.²

Se han obtenido importantes avances en el estudio y aplicación de las células madre adultas, ya que ellas muestran notables ventajas sobre las embrionarias, pues su manipulación resulta más simple, pueden ser autólogas y, por tanto, no ocasionan trastornos inmunológicos; no presentan limitantes éticas ni legales, ni tampoco se ha comprobado que produzcan neoplasias, lo que contrasta positivamente con las

características de las células embrionarias cuya obtención y expansión son más complejas, tienen potencial inmunogénico por ser alogénicas, enfrentan problemas éticos y legales y además tienen capacidad tumorigénica in vivo.^{3,8}

HISTORIA

Después de casi 20 años de experiencia con las células madre embrionarias de ratón, en 1998, científicos de la Universidad de Wisconsin obtuvieron las primeras células madre embrionarias de procedencia humana.⁹

Este trabajo ha llevado a una explosión de las investigaciones en células madre embrionarias humanas y sus posibilidades de aplicación práctica. No obstante, aún se mantienen numerosas incógnitas.^{2,3} Conjuntamente, en los últimos años, se han realizado varios estudios que han mostrado resultados sorprendentes en cuanto a la obtención y extensión de células madre adultas, mesenquimales, de médula ósea, y más recientemente las obtenidas del tejido adiposo. Parece que estas células adultas insertadas en un medio favorable, son capaces de sufrir un proceso denominado de transdiferenciación, siendo entonces capaces de generar células de tejidos de hojas embrionarias diferentes a su origen; esto es, que vuelven a ser multipotenciales.^{2,3,8} Estos descubrimientos han dado lugar a grandes expectativas en cuanto a la aplicación clínica de las células madre adultas para el tratamiento de diversas enfermedades crónicas que en la actualidad resultan incurables por los métodos existentes. Este es un tema de gran actualidad en el que se requiere profundizar las investigaciones.³

En Cuba, como en el resto del mundo, se ha estado experimentando con células madre desde la década de 1970, específicamente en el tratamiento de enfermedades hematológicas. No obstante, el mayor desarrollo lo hemos logrado en los estudios de células madre de médula ósea, las que, en condiciones normales, forman células de la sangre, pero que ubicadas en otro ambiente son capaces de dar lugar a células del tejido donde se alojaron.¹⁰ El 24 de febrero del 2004, se realizó el primer implante de células madre adultas autólogas procedentes de la médula ósea en un paciente con isquemia crítica de un miembro inferior. A partir de esa fecha, la terapia celular regenerativa continuó usándose en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores.⁵

Las células madre se usan para una variedad de enfermedades que incluye la Enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la diabetes, sección medular, infartos cardíacos, cerebrales, y cáncer, enfermedades óseas, entre otras.²

También son empleadas en la terapia de algunas alteraciones óseas.

En estudios experimentales en ratas y ratones perros y ovejas, se han implantado con buenos resultados células madre derivadas de la médula ósea y el tejido adiposo en lesiones óseas provocadas.¹¹ En estos estudios, se han comprobado las ventajas que esta forma de terapia celular ofrece para la formación ósea y la reconstrucción del segmento dañado.

Estas experiencias se aplicaron posteriormente en los humanos. En el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)¹² se realizó una intervención con células madre de la médula ósea del propio paciente en un caso de pseudoartrosis congénita, con 26 años de evolución y que había sido sometido ya a 16 intervenciones quirúrgicas. Entre mayo y septiembre del 2004, en el Hospital General de L'Hospitalet (Barcelona)¹³ se aplicó una terapia que consistió en colocar en la fractura un bioimplante de células progenitoras (madre) del mismo paciente, extraídas de las células pluripotenciales de la médula ósea del enfermo. Se obtuvieron excelentes resultados en los 6 primeros pacientes tratados lo que llevó a la puesta en marcha de un segundo ensayo.

Entre otras alteraciones que también han sido tratadas eficazmente con este proceder, se encuentran los quistes óseos, las pseudoartrosis, las fracturas óseas complejas^{3,11,14} osteonecrosis (también conocida como necrosis avascular) de la cabeza femoral.¹²

Regeneración de tejido óseo

Algunas patologías como cáncer, infecciones, trauma, deformidades esqueléticas se tratan con injertos autógenos o materiales aloplásticos; sin embargo, estos injertos tienen algunas limitaciones (lugar donante o rechazo). A la fecha, muchos estudios como los de Mankani en el 2001,¹⁵ han mostrado la efectividad de las células madre en reparación ósea en modelos animales, donde las células madre son reproducidas en laboratorio, cargadas y transplantadas localmente al sitio del defecto óseo.

En un ensayo clínico pivote¹⁶ patrocinado por Aastrom, realizado en el Centro Medico Teknon (Teknon) localizado en Barcelona, España, se evaluó en 2 pacientes

con osteonecrosis de la cabeza femoral, la terapia de células madre TRC de la compañía.

Un equipo multidisciplinario en Barcelona ⁸ realizó el implante de células madre pluripotenciales adultas obtenidas a partir de aspirado medular (células nucleadas) y de tejido adiposo (células mesenquimales) en la rehabilitación funcional y estética del aparato estomatognático de pacientes con insuficiencia ósea máxilo-mandibular obteniendo buenos resultados

Otro estudio clínico ¹⁷ fue realizado con el fin de evaluar el uso de hueso obtenido mediante ingeniería de tejidos, células madre mesenquimales, plasma rico en plaquetas y fosfato tricálcico beta como materiales de injerto para el aumento del suelo del seno maxilar, o para una remodelación de recubrimiento, con colocación simultánea de implantes; se obtuvieron buenos resultados en cuanto al aumento de la altura ósea y la estabilidad de los implantes.

Regeneración del ligamento periodonta.

Hasta la fecha, las células madre del ligamento periodontal humanas cultivadas han sido implantadas en el interior de defectos periodontales quirúrgicamente creados en ratas atímicas. ¹⁸ Los resultados indicaron que había células madre del ligamento periodontal adheridas a las superficies del hueso alveolar y el cemento, y había evidencia de formación de una estructura parecida al ligamento periodontal.

Estos hallazgos sugieren que el ligamento periodontal contiene células con el potencial de generar cemento y tejido similar al ligamento periodontal in vivo, lo cual abre nuevas posibilidades terapéuticas para la regeneración de tejido destruido por enfermedad periodontal. ^{19,20}

En California un equipo de investigadores encabezados por Songtao Shi ^{.21} ha creado suficiente raíz y estructura de ligamentos para apoyar la restauración de la corona en su modelo animal, utilizando células madre cosechadas de muelas del juicio extraídas de individuos de 18-20 años, La restauración resultante del diente se asemejó grandemente al diente original en su funcionalidad y fortaleza

Regeneración de tejidos periodontales.

Un equipo encabezado por el profesor Yoichi de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nagoya, Japón, ²² reporta la aplicación de células madre mesenquimales provenientes de la médula y plasma rico en plaquetas en los defectos óseos periodontales, obteniendo reducción de la profundidad de sondaje,

ganancia ósea y de la inserción clínica, así como desaparición del sangrado y la movilidad.

CONCLUSIONES

La terapia celular regenerativa es un proceder que está dando sus primeros pasos, no obstante, toda la información que se ha aportado nos ofrece una visión general de los avances obtenidos con la misma, y aunque son pocos los estudios en cuanto a su uso en humanos en la regeneración periodontal, la aplicación de las células madre adultas procedentes de la médula ósea, tejido adiposo y sangre periférica, constituyen una terapia muy esperanzadora en el tratamiento de los defectos óseos provocados por la enfermedad periodontal.

ABSTRACT: From cellular therapy to periodontal regeneration.

The study of the problem that represents bone tissue lost due to periodontal illnesses started years ago. The techniques to solve it have been improved and new elements have been incorporated with the passing on time. Scientist have been working on the tissue regeneration through implanting *Stem Cells* The periodont could be considered a potencial candidate for using this therapy. This bybliographic revision has been carried out to identify the updated status of investigations with *Stem Cells* at present and their possibility to be clinically applied to the periodont tissue engeneering. The regenerative celular therapy is a procedure which is merely starting; however outstanding advances have been gotten with its use in several sicknesses that is why we consider that use of this procedure could be hopefully used in the periodontal regeneration treatment.

Key words: Periodontal regeneration, tissue regeneration, *Stem Cells*

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Shi S, Mark BP, Gronthos, S. Las células madre y la regeneración periodontal *Periodontology*. (Ed Esp) 2007;16:164-172.
2. Travieso GY, Posada A, Fariñas RL, Meléndez M, Martiato HM, Barrios RS. Las células madre en la terapia celular: consideraciones éticas. *Rev Cubana Invest*

Bioméd. [online]. oct-dic 2007;26; 4 [Citado 10 Abril 2008], p.0-0. Disponible en la World Wide Web:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002007000400009&lng=es&nrm=iso. ISSN 0864-0300.

3. Hernández Ramírez, P. Medicina regenerativa II: Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. [online]. ene-abr 2006, 22 (1) [Citado 11 Abril 2008], p.0-0. Disponible en la World Wide Web: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892006000100002&lng=es&nrm=iso. ISSN 0864-0289.

4. Células madre, tipo y uso. Disponible en: http://en.wikipedia.org/wiki/Stem_cell

5. Hernández Ramírez, P. Apuntes Históricos (Historia en Angiología). [citado:19 Mar 2008]. Disponible en <http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa/>

6. Minoru SH Ko. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Ed. Chapter 66. Stem Cell Biology. www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2865055

7. Pecorino L. Células Madre para Terapias Celulares.[Citado 28 mar 2008], Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa/>

8. Velilla LM, Molina ME, Miralles MA, García LJ, Reina PZ, Castellarnau,CC. Células madre adultas (mesenquimales y nucleadas). Aplicación al campo de la regeneración ósea maxilar en Implantología.[Citado 7 mar 2008].Disponible en: <http://www.gacetadental.com/articulos.asp?aseccion=ciencia&avol=200609&aid=2>

9. Thomson JA. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998;282:1145-7.

10. Del Valle AE. Cuba está entre los iniciadores del uso de células madre [Citado 4 Mar 2008].Disponible en: <http://www.juventudrebelde.cu/cuba/2006-12-10/cuba-esta-entre-los-iniciadores-del-uso-de-celulas-madres/>

11. Cancedda R, Bianchi G, Derubeis A, Quarto R. Cell Therapy for bone disease: a review of current status. *Stem Cells*. 2003;21:610-9.

12. Covadonga D,O. Diario Médico. Martes 4 de diciembre de 2007[Citado 21 enero 2008]. Disponible en: www.ligareumatologicaasturiana.com/noticias/67/3/ - 14k

13. Tratamiento pionero en Barcelona 28-02-2006[Citado 4 mar 2008]. Disponible en: <http://actualidad.terra.es/>

14. Células madre adultas logran regenerar el hueso en pseudoartrosis hipotrófica Diario Médico. Martes 28 de diciembre de 2004[Citado 21 ene 2008]. Disponible en: www.bioeticaweb.com/content/view/1206/781/lang,es/ - 75k

15. Mankani MH, Krebsbach PH, Satomura K, Kuznetsov SA, Hoyt R, Robey PG. Pedicled bone flap formation using transplanted bone marrow stromal cells. *Arch Surg*. 2001;136(3):263-70.

16. AnnArbor, Michigan, January 17 /PRNewswire/ .A.Astrom trata a pacientes en un ensayo clínico de células madre adultas para la osteonecrosis. Citado[19 Mar 2008]. Disponible en: <http://www.newscom.com/cgi-bin/prnh/20070117/CLW099LOGO>

17. Ueda M, Yamada Y, Ozaea R, Okazaki Y. Presentación de casos clínicos de hueso inyectable obtenido por ingeniería de tejidos para el aumento alveolar con colocación simultánea de implantes. *Rev Internacional de Odontol Restauradora & Periodoncia* [online]. 2005;9 (2). [citado 11 Abr 2008], p. 139-147. Disponible en: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2865055>. ISSN: 11376635

18. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Barthold PM, Batouli S, Brahim J, Young M, Robey PG, Wang CY, Shi S. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*. 2004;364: 149–155.

19. Otero ML. Terapia con células madre en Odontología. [Citado 11 Mar 2008]. Disponible en: <http://scholar.google.com/scholar?q=aplicacion+de+celulas+madres+en+regeneraci%C3%B3n+osea&hl=es&lr=&start=40&sa=N>

20. Liu Y, Zhong Y, Ding G, Fang D, Zhang C, Bartold PM *et al.* Periodontal Ligament Stem Cell-mediated Treatment for Periodontitis in Miniature Swine. [Citado 19 Mar 2008]. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utisfref.fcgi?PrId=30518tool=fulltext=pubmed&url=http://stemcells.alp>

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

22. Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. Nueva técnica de regeneración de tejidos periodontales con células madre mesenquimales y plasma rico en plaquetas mediante tecnología de ingeniería tisular: Caso clínico. *Rev Internacional de Odontol Restauradora & Periodoncia*. 2006;10 (4):371-377.