

## Células Stem, su aplicación en la odontología:

**En la práctica odontológica cotidiana, esencialmente tratamos las consecuencias de las patologías cariosas y periodontales, aunque su campo de acción se ha extendido a otros dominios menos explotados.**

En efecto, la inclusión de moléculas implicadas en la diferenciación celular y en la formación de los tejidos biomineralizados, va seguramente a transformar la práctica biomédica. Las células madre primordiales o stem cells son generalmente definidas como células clonogénicas capaces de auto-renovarse como también de diferenciarse en múltiples líneas celulares según el estímulo recibido. Las células stem postnatales han sido aisladas de varios tejidos, incluyendo médula ósea, tejido neural, piel, retina y epitelio dental. Uno de los objetivos de la ingeniería de tejidos es el aislamiento y caracterización de las células madre primordiales, para modular su diferenciación hacia células maduras especializadas y así inducir la regeneración de tejidos lesionados. Estudios en laboratorio, realizados en animales han demostrado que estas células pueden ser cultivadas e inducidas a la formación de cualquier tejido, buscando desarrollar tejidos mediante el trasplante in situ de células stem en vez de trasplantar órganos completos. En odontología las aplicaciones terapéuticas de las células madre primordiales generan la posibilidad de nuevos tratamientos que presentan ventajas sobre las terapias actuales. Así la caracterización in situ de células stem o células madre primordiales en el complejo pulpo dentinal y otros órganos genera interesantes perspectivas para la práctica clínica y ciencias básicas odontológicas.

El tratamiento de la caries se ha sustentado desde mucho tiempo atrás en nociones de mecánica, teniendo en consideración en particular las propiedades físico-químicas de los biomateriales de restauración, y en algunos casos desconociendo las consecuencias biológicas de su uso.

Hoy en día la investigación en el diseño y desarrollo de estrategias terapéuticas biológicas que podrían cambiar la esencia de la práctica odontológica. En efecto, la inclusión de moléculas implicadas en la diferenciación celular y en la formación de los tejidos bio mineralizados dentro de nuestro arsenal terapéutico, va seguramente a transformar «algunas costumbres artesanales» en una práctica biomédica. Esas moléculas son expresadas por células especializadas que provocan la biomineralización de matrices orgánicas; las células y moléculas de la matriz extracelular son prometedores candidatos en la práctica clínica humana, en particular dentro del marco de terapias periodontales e incluso igualmente eficaces en estrategias terapéuticas in vivo en el animal, diseñadas para obtener una respuesta pulpar frente al ataque carioso. La utilización de moléculas consideradas como factores solubles, es decir Factores de Crecimiento que desempeñan funciones específicas durante la morfogénesis y/o citodiferenciación de los tejidos como el TGF, BETA, las BMP, o las PDGF, pueden utilizarse para inducir la regeneración de tejidos lesionado aprovechando su capacidad de simular o imitar los eventos moleculares que suceden durante el desarrollo in vivo del tejido en cuestión. Del mismo modo, se sugiere la utilización de moléculas insolubles de la matriz extracelular para reproducir los mecanismos fisiológicos involucrados en el desarrollo del tejido afectado induciendo la regeneración funcional tisular. Hace tan solo unos años, la mayoría de los expertos opinaban que los tejidos humanos sólo podrían reemplazarse por trasplantes procedentes de donantes o por dispositivos artificiales. Era difícil pensar que se construirían órganos sintetizados en el laboratorio o in vitro, en los cuales se



requería importantes esfuerzos de investigación con una gran inversión, que posteriormente repercutirían en ostensibles beneficios para el alivio del sufrimiento causado por el daño irreversible de los tejidos.<sup>2</sup> Los avances en el conocimiento en biología, en ciencias biomédicas y el desarrollo de la tecnología facilitaron el origen de una nueva disciplina que involucra el trabajo de un equipo multidisciplinario conformado por biólogos, genetistas, bioquímicos, químicos farmacéuticos, microbiólogos, médicos, odontólogos, etc. Se desarrolló entonces la ingeniería de tejidos como alternativa para generar novedosas estrategias terapéuticas con distintas aplicaciones en la práctica clínica médica y odontológica mediante el diseño in vitro de sustitutos o análogos de órganos y tejidos dentales, periodontales u orales, lesionados irreversiblemente sin importar el origen del agente lesionante. También se encarga de utilizar principios activos que biomimeten los procesos biológicos alterados que se efectúan normalmente durante la organogénesis para así propiciar la regeneración de los tejidos lesionados.

Uno de los principales objetivos de la ingeniería de tejidos es el aislamiento y caracterización de las células madre primordiales (Stem cells) en diferentes sitios del organismo <sup>4</sup> para modular su diferenciación hacia células maduras especializadas y así inducir la regeneración de tejidos lesionados.

Existe una gran esperanza para que las células madre multipotenciales puedan desarrollarse dentro de cualquier tejido, desde neuronas hasta músculos y quizás también dientes. Estudios en laboratorio como los realizados en animales han demostrado que estas células pueden ser cultivadas e inducidas a la formación de cualquier tejido, buscando desarrollar tejidos mediante el trasplante in situ de células Stem en vez de trasplantar órganos completos. En odontología las aplicaciones terapéuticas de las células madre primordiales generan la posibilidad de nuevos tratamientos que presentan ventajas sobre las terapias actuales. De este modo la caracterización, in situ de células stem o células madre primordiales en el complejo pulpodental genera interesantes perspectivas para la práctica clínica y en ciencias básicas odontológicas. Es así como en la práctica clínica se abre la puerta para estudios en bioingeniería y regeneración tisular. Las células madre primordiales o Stem cells son generalmente definidas como células clonogénicas capaces de auto-renovarse como también de diferenciarse en múltiples líneas celulares según el estímulo recibido.

Las células Stem postnatales han sido aisladas de varios tejidos, incluyendo médula ósea, tejido neural, piel, retina y epitelio dental (Harada y Col., 1.999; Fuchs y Segre, 2000; Bianco y Col., 2.001; Blau y Col., 2001). Ellas son células extraordinarias que tienen la capacidad de renovarse a sí mismas y también de dar origen a uno o diferentes tipos de células. En tejidos maduros estas células madre primordiales adultas poseen una gran capacidad de desarrollo y juegan un rol importante en la homeostasis y reparación de los tejidos. Las células madre primordiales embrionarias pueden, dar origen a toda clase de tejidos y como tal se convierten en una esperanza para un mayor entendimiento del desarrollo humano, para la medicina regenerativa y la ingeniería tisular. Las células madre primordiales embrionarias son aisladas de la masa celular interna de los blastocisto antes de la implantación. Estas células son pluripotentes y retienen la capacidad de generar cualquiera o todas las células fetales y adultas in vivo – in vitro. En presencia de algunos factores como LIF (Factor Inhibidor de Leucemia) y/o fibroblastos embrionarios estas células, pueden mantenerse y expandirse in vitro en este estadio pluripotente por tiempo indefinido.



### **Estas células madre primordiales o Stem Cells poseen algunas características importantes que permiten distinguirlas de las células ya diferenciadas.**

- Capacidad de auto-renovación, definida como la capacidad de dar origen a células con las mismas características que la célula de origen y manteniéndola indiferenciada.
- Una lenta actividad de ciclo celular, permitiendo conservar el potencial proliferativo celular y minimizando errores en la replicación del DNA.
- Las células madre primordiales stem cells embrionarias tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos celulares cuando se cultivan in vitro bajo ciertos estímulos, o formando células maduras a partir de las tres capas germinativas (periodo de gastrulación del desarrollo embrionario), cuando se implantan en blastocistos; o in vivo dando lugar a teratomas. Además poseen la propiedad de poder mantenerse en cultivo por más de 300 – 400 subcultivos.
- Las células primordiales multipotenciales adultas mesenquimatosas de la médula ósea, pueden diferenciarse en condrocitos, osteocitos, adipocitos. También hay evidencia que estas células derivadas del estroma de la médula ósea pueden diferenciarse en células derivadas del endodermo y/o del ectodermo incluyendo células hepáticas y astrocitos. Sin embargo el grado de auto renovación y el potencial de diferenciación de estas células es menor con respecto a las células primordiales totipotenciales o pluripotenciales indiferenciadas e incluso pueden mantenerse en cultivo por más de 100 pases.
- Plasticidad se refiere a la capacidad de una célula madre primordial (Stem Cell) de auto renovarse, además diferenciarse en células del tejido de origen y de otros tejidos distintos a éste, así como la diferenciación funcional in vivo en células del tejido de origen y de tejidos distintos.

### **EXISTEN POR LO MENOS 4 RAZONES PARA EXPLICAR LA PLASTICIDAD.**

1. Considerando la presencia de células primordiales en tejidos no relacionados y bajo el estímulo adecuado estas células madre primordiales podrían convertirse en cualquier tipo de célula madura diferenciada.
2. Las células trasplantadas se fusionan con células del huésped de un linaje diferente, transfiriendo así la información de la célula trasplantada a las células del huésped.
3. Luego de la donación de Dolly, existe evidencia que células adultas de muchas especies pueden ser reprogramadas para adquirir la característica de pluripotencialidad cuando el núcleo es transferido dentro del citoplasma de huevos no fertilizados. Esta plasticidad puede ocurrir via des/rediferenciación o reprogramación nuclear mediante eventos de señalización por intermedio de receptores de ácido retinoico y Sonic Hedgehog (Shh) que desempeñan un papel esencial en la reprogramación genética. Algunos genes específicos homeobox han sido caracterizados por su importancia en la de/rediferenciación, por ejemplo el Msx1.
4. La propiedad de pluripotencialidad de las células primordiales embrionarias persisten aún después de iniciado el desarrollo embrionario. Existe un factor de transcripción llamado oct -4 el cual es expresado en estados de pregastrulación embrionaria, células de la masa celular interna del blastocisto y células de carcinoma

embrionario. Este factor oct -4 es reprimido cuando las células inducen su diferenciación in vitro y en los animales adultos oct -4 solo se encuentra en las células germinales. Diferentes estudios sugieren que oct - 4 es necesario para mantener las células indiferenciadas, otro marcador es la actividad telomerasa la cual le da a la célula la capacidad de dividirse ilimitadamente.

## DEFINICIÓN Y TIPOS DE CÉLULAS MADRE

Las células madres o stem cells se definen como una célula progenitora, autorenovable, capaz de generar uno o más tipos celulares diferenciados.

En los animales superiores, las células madre se han clasificado en dos grupos. Por un lado, las células madre embrionarias (Embryonic Stem Cells o ESCs), originadas de la masa celular interna del embrión en estadio de blastocitos, 7 -4 días), capaces de generar todos los diferentes tipos celulares del cuerpo, por ello se llaman células pluripotenciales.

De estas células se derivarán. tras muchas divisiones celulares. otro tipo de células, las células madre órgano-específicas. Estas células son multipotenciales, son capaces de originar las células de un órgano concreto en el embrión luego también en el adulto.

El ejemplo más claro de células madre órgano-específicas. es el de las células de la médula ósea, que son capaces de generar todos los celulares de la sangre y del sistema inmune.

Pero estas células madre existen en muchos órganos del cuerpo humano según la literatura científica como ya se han aislado células madre adultas de la piel, grasa subcutánea, músculo cardíaco y esquelético, cerebro. retina. páncreas. Hoy en día, se han conseguido cultivar estas células tanto in vitro, como in vivo utilizándolas para la reparación de tejidos dañados. A pesar de todo, la aplicación de estas técnicas de transferencia de células madre adultas para estimular el remodelado y regeneración de tejidos enfermos está todavía en sus comienzos. Actualmente se considera que estas células madre órgano específicas, están limitadas a generar solo células especializadas y diferenciadas del tejido donde residen, es decir, han perdido la capacidad de dar lugar a otras líneas celulares de cuerpo. son células multipotenciales. Sin embargo, recientes publicaciones de múltiples estudios han hecho cambiar esta visión de las células madre órgano específicas, haciendo evidente que células madre adultas procedentes de cualquier tejido pueden diferenciarse a células y tejidos de otras localizaciones y de tipos diferentes. Estos experimentos han comprobado que células madres adultas, cultivadas y sometidas a diferentes estímulos como factores solubles distintos a los habituales, pueden programarse (transdiferenciarse) y dar lugar a otros tipos celulares que hasta ahora se pensaba que eran incapaces de generar. Es decir, dejarían de ser células multipotenciales, para adquirir características de células pluripotenciales. Si esto es así, se podría decir que no existe una diferencia esencial entre la célula madre embrionarias y las de adulto.

Las únicas células que dan origen a tejidos especializados son denominadas Células Stem o Células Madre Primordiales. Ellas son células extraordinarias que tienen la capacidad de renovarse a sí mismas y también de dar origen a uno y en ocasiones a diferentes tipos de células. En tejidos maduros, estas células Stem adultas (ASCs) juegan un papel importante en la homeostasis y reparación de tejidos. A pesar de que



tales células han sido estudiadas por mucho tiempo, estudios recientes sugieren que ASCs, tienen la asombrosa capacidad de desarrollarse en diversos tejidos. Aún más notable es su capacidad generadora de clones de células Stem embrionarias. Las células Stem embrionarias (ESCs) pueden, en teoría dar origen a toda clase de tejidos, permitiendo profundizar en el conocimiento del desarrollo humano, y proponer nuevas estrategias para la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos.