

Células madre en odontología

Jaime Rendón,¹ Lina Patricia Jiménez,² Paola Andrea Urrego²

Resumen

En la actualidad los procedimientos restaurativos en odontología presentan una gran demanda por parte de los pacientes. Estos procedimientos, que buscan restaurar estructuras perdidas por distintas causas, tienen diferentes enfoques y pueden ser realizados de muchas maneras. La era moderna ofrece un enfoque novedoso que permite la restauración de tejidos y estructuras perdidas mediante el uso de la ingeniería de tejidos. Este novedoso sistema permite, desde distintas áreas, como la terapia con células madre, la biología molecular y la biología celular, que los tejidos dañados o perdidos sean reparados o reemplazados usando tejidos naturales del mismo paciente, lo que representa numerosos beneficios. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de la literatura sobre la ingeniería de tejidos para poder conocer más a fondo sus beneficios y usos en el área odontológica. **Palabras clave:** Regeneración, Células madre, Ingeniería de tejidos. **Rev. CES Odont. 2011;24(1)51-58**

Stem cells in dentistry

Abstract

Currently, restorative procedures in dentistry are in high demand by patients. These procedures, which are intended to restore missing structures due to multiple causes, have different approaches and can be carried out in many ways. Currently an innovative approach is available that allows the restoration of missing tissues and structures through the use of tissue engineering. By grouping diverse areas, such as stem cell therapy, molecular biology and cellular biology, this science allows that missing or damaged tissues can be restored or replaced using natural tissues extracted from the same patient, which represent numerous benefits. The objective of this paper is to review the literature on tissue engineering in order to better understand its benefits and uses in the dental field.

Key words: Regeneration, Stem cell therapy, Tissue engineering. **Rev. CES Odont. 2011;24(1)51-58**

Introducción

Por muchos años la odontología ha estudiado los procesos relacionados con la regeneración biológica de las estructuras o tejidos dentales afectados por desordenes hereditarios, traumas, enfermedades neoplásicas o infecciones.

Basados en la comprensión e identificación de conceptos básicos, se describen los métodos más comunes para realizar esta terapia, como son el estudio de células madre (stem cells), de matrices (scaffolds) y de factores de crecimiento, fundamentales para el desarrollo de nuevos tejidos.

La investigación sobre células madre busca fomentar el conocimiento acerca de cómo un organismo se desarrolla de una sola célula y cómo las células sanas reemplazan a las células afectadas en organismos adultos. Esta área prometedora de la ciencia, investiga la posibilidad de terapias basadas en células madre para tratar las enfermedades y reparar tejidos, esto es lo que se conoce como medicina regenerativa o reparadora,¹

En odontología, las aplicaciones terapéuticas de células madre postnatales, generan la posibilidad de nuevos tratamientos que presentan ventajas sobre las terapias actuales. De esta manera la identificación de células madre en el complejo dentino-pulpar, genera interesantes perspectivas para la práctica clínica y las ciencias básicas odontológicas.^{2,3}

Cada año son gastadas grandes cantidades de dinero en el reemplazo de tejidos u órganos afectados, lo que justifica el desarrollo de la medicina regenerativa, para así en un futuro poder disponer de tejidos como esmalte, dentina, pulpa, hueso, cemento o en el mejor de los casos disponer de dientes artificiales.

Los avances en la regeneración de los tejidos orofaciales, se basan en las contribuciones de la biología molecular, la biología celular, la biología del desarrollo, la nanotecnología, el proyecto del genoma humano, y el desarrollo de nuevos biomateriales. Estas disciplinas se han fusionado en una disciplina llamada Ingeniería de tejidos.⁴

1. Endodoncista, Universidad CES.

2. Odontóloga, Universidad de Antioquia, Residente Ortodoncia UCC, Sede Envigado.

Este artículo de revisión de la literatura, da una visión biológica racional de lo que es la regeneración de tejidos. Describe la información básica para el entendimiento de esta área, incluyendo los métodos para poder realizar regeneración a nivel odontológico, además discute los factores que determinan el éxito de la regeneración de tejidos.

Regeneración

Campo interdisciplinario que aplica los principios de las células madre, la ingeniería de tejidos y los factores de crecimiento para mejorar o reemplazar las funciones biológicas de todos los tejidos u órganos del cuerpo. ⁵⁻⁹ (Figura 1)

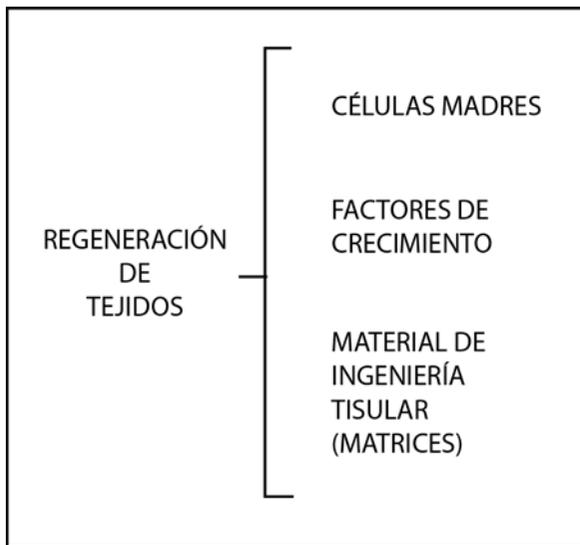


Figura 1. Triada para regeneración de tejidos

El objetivo de la regeneración en odontología es la regeneración de todos los tipos de tejido que hacen parte de la cavidad oral, para finalmente poder lograr la regeneración de dientes completos. ^{7,10,11}

Que es una célula madre?

Son células capaces de dividirse continuamente y producir células progenitoras con capacidad de dar lugar a células especializadas. ^{4,12-15} Esta capacidad de diferenciación se conoce con el nombre de plasticidad.

Existen dos tipos de células madre: Embrionarias y Postnatales.

Embrionarias: son producidas a partir de la fecundación del óvulo, ^{10,12,16-19} 4 a 5 días después de la fecundación se forma el blastocito, este consiste en una esfera de aproximadamente 100 células, con una capa externa “el

trofoblasto” el cual facilita la implantación del embrión al endometrio, una cavidad llena de líquido “el blastocele” y un grupo de células en el interior “la masa celular interna”. ²⁰⁻²⁴ (Figura 2)

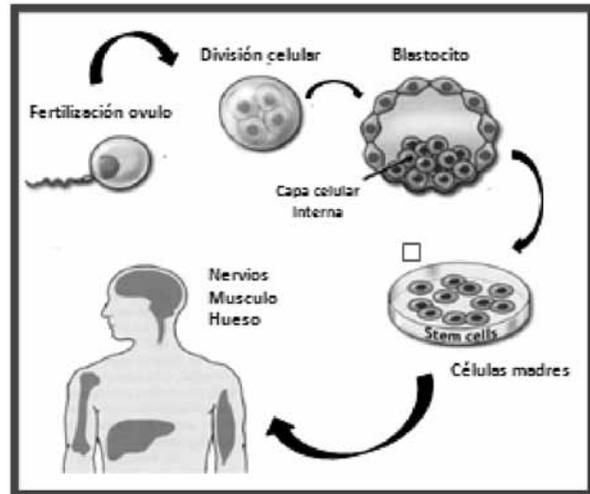


Figura 2. Formación de células madre Embrionarias (Tomado Journal of dental education. 2002 June (6); 66: 766-733).

Las células madre también se diferencian según el potencial para formar células especializadas como: Totipotenciales, las cuales pueden dar lugar a todo un individuo, cada célula puede desarrollarse en una nueva célula a partir de células embrionarias, Pluripotenciales Pueden dar lugar a cualquier línea celular de tejido endodérmico, mesodérmico o ectodérmico, ^{2,7,8,11} y Multipotenciales, son células diferenciadas que pueden formar varios tipos de tejido; a partir de tejido fetal, de sangre de cordón umbilical o de células madres postnatales. ^{2,7,11}

Postnatales: son células indiferenciadas, que se encuentran entre células diferenciadas en un tejido u órgano y pueden renovarse y diferenciarse en tipos de células especializadas. ^{5,25} Dichas células se diferencian según la necesidad ^{2,7,16,24,26} y juegan un papel importante en la homeóstasis y en la reparación de tejidos. ^{8,13}

Las células madre postnatales del periodonto y la pulpa, se diferencian en odontoblastos, osteoblastos, cementoblastos, adipocitos y células neuronales. ^{2,14,25,27-29} Estas residen en la periferia de la microvasculatura pulpar favoreciendo la angiogénesis y homeóstasis de los vasos sanguíneos. ^{5,30}

Las células madre en general pueden ser identificadas y aisladas de poblaciones de células mixtas, mediante 4 técnicas:

1. Clasificación de anticuerpos celulares.
2. Selección inmunomagnética.
3. Tinción inmunohistoquímica.
4. Criterios fisiológicos e histológicos.⁷

Factores de crecimiento

Son proteínas que se unen a receptores de la célula e inducen proliferación celular y / o cito diferenciación. Muchos de estos factores tienen la capacidad de estimular en mayor o menor grado la división celular en numerosos tipos de células, mientras que otros son más específicos a un solo tipo celular. Además

son utilizados para controlar la actividad de las células madre: aumentando la tasa de proliferación, induciendo la diferenciación de las células en otro tipo de tejido, estimulando las células madre para sintetizar y secretar matriz mineralizada y para inducir la regeneración de tejidos lesionados.^{2,7,12,16,31-33}

Entre los principales factores de crecimiento en odontología se encuentran: los factores de crecimiento transformante beta (TGB-β), las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGR).^{7,11,34-37} (Tabla 1)

Tabla 1. Principales factores de crecimiento en odontología (Tomado de JOE 2007; 33: 377-390)

Abreviatura	Factor	Fuente primaria	Actividad	Utilidad
BMP	Proteína morfogenética ósea	Matriz ósea	BMP inducen a la diferenciación osteoblástica y mineralización del hueso	Usadas para sintetizar células madre y secretar matriz mineral
CSF	Factor estimulante de colonias	Amplio rango de células	CFS como las citoquinas que estimulan la proliferación específica de células madre pluripotencial óseas	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
EGF	Factor de crecimiento epidermal	Glándulas submaxilares	Promueve la proliferación de células mesenquimales y epiteliales	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico	Amplio rango de células	Promueve la proliferación de muchas células	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	Plaquetas, células endoteliales, placenta	Promueve la proliferación del tejido conectivo y células del músculo liso.	Pueden ser usadas para incrementar el número de células madre
TGF Beta	Factor de crecimiento transformante beta.	Matriz dentinal, activación de células TH, células T ayudadoras y las células asesinas naturales(NK)	Promotor antiinflamatorio, promueve la reparación, inhibe la proliferación de macrófagos y leucocitos	Esta presente en la matriz de la dentina y ha sido usada para promover la mineralización del tejido pulpar

TGF-B Factor de crecimiento transformante beta: es importante en la señalización celular para la diferenciación de los odontoblastos, y en la estimulación

de la secreción de matriz de dentina. Se encuentran en alta concentración en los tejidos mineralizados.^{7,38,39} Son secretados por los odontoblastos y depositados dentro de la matriz de la dentina,^{10,36}

BMP Las proteínas morfogenéticas óseas: se ha encontrado que estimulan la diferenciación de células madre postnatales pulpares, estimulan la regeneración de tejidos periodontales e inducen la diferenciación de osteoblastos y la mineralización ósea.^{7,10,35,38,40}

FGR Factor fibroblástico: Ejerce una influencia inhibitoria en la proliferación de células inmaduras óseas, ya que su función principal es limitar la osteogénesis.³

Matrices

Microambiente tridimensional para el crecimiento y diferenciación celular, promueve la adhesión y la migración celular, facilitando la formación de tejidos funcionales u órganos.⁴¹

Las matrices deben cumplir con las siguientes características: Alta porosidad y un adecuado tamaño del poro, necesario para facilitar el cultivo y la difusión de nutrientes a través de la estructura de las células, gran área de superficie, buena degradación; esto significa que la velocidad de degradación debe ocurrir dentro de lo posible con la misma velocidad de formación de los tejidos, biocompatibles y deben interactuar positivamente con otras células de adhesión, crecimiento y migración, además deben presentar buena resistencia física y mecánica.⁷

Según su composición las matrices pueden ser:

1. Naturales, Orgánicas o Biodegradables: Son construidas a partir de componentes de la matriz extra celular, algunos de estos derivados proteicos son el colágeno, el fibrinógeno, el ácido hialurónico, los glucosaminoglucanos (GAGs), la hidroxiapatita (HA) etc. Presenta como ventajas ser bioactiva, biocompatible y presenta propiedades mecánicas similares a las de un tejido natural. Algunas desventajas son: control limitado sobre las propiedades fisicoquímicas, dificultad en la tasa de degradación y dificultad en la esterilización y purificación de patógenos cuando es aislado de diferentes fuentes.^{12,42,43}
2. Sintéticas, Inorgánicas o Permanentes: Entre estas matrices se presentan los Polímeros, las Cerámicas y los Metales. Dentro de los Polímeros se encuentran: El ácido poliglicólico (PGA) y el ácido poliláctico (PLA) etc, usados ampliamente en el desarrollo de matrices sintéticas en 3-D. Estos materiales son hidrolíticamente degradables, se puede controlar con facilidad la tasa de degradación y además proporcionan versatilidad en la creación de microambientes tridimensionales. Dentro de las desventajas se encuentra su escasa bioactividad.

Cerámicas: Algunas de ellas son los fosfatos de calcio, vidrios bioactivos y otras biocerámicas, estas favorecen la osteogénesis ya que pueden integrarse con facilidad al tejido óseo a diferencia de los biomateriales blandos, mejorando la mineralización y formación de la matriz.

Metales: El titanio posee gran biocompatibilidad y alta sinergia con el tejido óseo, usado ampliamente en ortopedia y cirugía oral.^{5,12,43-45}

Tecnologías en la terapia regenerativa en endodoncia
Dentro de estas tecnologías se encuentran: 1. Revascularización del conducto radicular vía coágulo sanguíneo, 2. Terapia de células madre postnatales, 3. Implantación pulpar, 4. Implantación de matrices, 5. Matrices inyectables, 6. Impresión celular tridimensional, 7. Entrega de genes.⁷

1. La Revascularización del conducto radicular vía coágulo sanguíneo: Reportes de casos en la literatura han documentado revascularización de conductos necróticos realizando desinfección y estableciendo sangrado dentro del conducto radicular por sobreinstrumentación. Generalmente se utilizan irrigantes intraconducto como: Hipoclorito de Sodio y Clorhexidina, combinado con el uso de antibióticos (ciprofloxacina, metronidazol, minociclina) por varias semanas. Esta técnica es utilizada en dientes con ápice inmaduro, que han sufrido trauma de avulsión o en dientes necróticos con ápices inmaduros de 1,1mm de diámetro como mínimo. Este coágulo sanguíneo favorece la formación de una matriz de fibrina, que atrapa células capaces de dar inicio a la formación de nuevos tejidos.

La gran ventaja de esta terapia es que evita la posibilidad de rechazo inmunológico y la transmisión de patógenos; es una técnica simple y económica.^{7,46-48}

2. Terapia con células madres postnatales: es el método más simple para administrar las células de regeneración, consiste en una inyección de células madre postnatales dentro del conducto radicular previo desinfección. Estas células pueden ser obtenidas de múltiples tejidos que incluyen piel, mucosa oral, tejido graso u óseo.

Presenta como ventajas facilidad en el cultivo de células autógenas. Estas poseen gran potencial para inducir regeneración de tejido pulpar; en la actualidad están siendo usadas para la regeneración en el área médica incluyendo el reemplazo de médula ósea, además se ha descrito que presentan gran potencial en el área

endodóntica. Algunas desventajas son: dificultad en el método de entrega por medio de inyección, poca supervivencia celular, migración a otros tejidos del cuerpo y un alto riesgo de complicaciones como patrones de mineralización aberrantes.⁷

3. Implante pulpar: consiste en el reemplazo del tejido pulpar dentro de un conducto radicular desinfectado y conformado. El origen de este tejido puede ser de células madre del tejido pulpar o de células tomadas de biopsias, las cuales son cultivadas en matrices en el laboratorio. Tiene como ventajas: crecimiento relativamente fácil de las capas celulares en el laboratorio y provee más estabilidad que la inyección celular. Entre las desventajas se encuentran la necesidad de la ingeniería de tejidos para adaptarse completamente a la forma radicular, además presenta fragilidad de las capas celulares por su delgado espesor lo que dificulta su colocación en el conducto radicular.⁷

4. Implantación de matrices: consiste en la utilización de ingeniería de tejidos, donde las células madre de la pulpa son organizadas en una estructura tridimensional que ofrece organización y vascularización a las células. Esto puede estar acompañado de una matriz de polímero porosa que contenga células madre pulpares y además factores de crecimiento, nutrientes y posiblemente antibióticos que ayudan a la proliferación y diferenciación celular, lo que mejora y hace más rápido el desarrollo de los tejidos. También estas matrices ejercen funciones mecánicas y biológicas esenciales para el tejido de reemplazo. Deben ser biodegradables, reabsorbidas por el tejido circundante, deben tener un adecuado tamaño de los poros y su degradación debe coincidir con la formación de los tejidos.⁷

5. Matrices Inyectables: brindan excelente soporte a las células en los sitios donde es requerido. Permiten al tejido pulpar ser administrado en matrices tridimensionales, tales como los polímeros de hidrogel. Los hidrogeles Inyectables son útiles para determinadas aplicaciones de la ingeniería de tejidos, debido a la capacidad de llenar defectos de forma irregular en los tejidos. Ventajas: no son invasivos y son fáciles de llevar al conducto radicular. Desventajas: control limitado sobre la formación de tejido, capacidad de supervivencia celular limitada y no ha sido aplicado in vivo.⁷

6. Impresión celular tridimensional: Es un mecanismo por el cual se dispensan capas de células en una sustancia

de hidrogel. Es usada para recrear la estructura del tejido pulpar, dicha técnica es usada para dar una posición celular exacta. Este método tiene el potencial de crear tejidos que imitan la pulpa natural de un diente la cual es implantada quirúrgicamente. Ventajas: precisión para posicionar múltiples células. Desventajas: el posicionamiento del tejido pulpar creado de acuerdo a si es en dirección coronal o apical en un conducto radicular desinfectado y conformado.⁷

7. Terapia Génica: El DNA contiene secuencias de material genético que controlan la actividad y función celular; uno de los más conocidos es el gen P53. En endodóncia, un uso podría ser la entrega de genes de mineralización en el tejido pulpar para promover la mineralización del tejido. Ventajas: Se puede evitar el proceso de limpieza y conformación del conducto radicular y además evitar la necesidad de implantes de células madre. Desventajas: la mayoría de las células en un diente necrótico están muertas, difícil control, riesgos a la salud y no ha sido aprobada por la FDA.⁷

La investigación es una ciencia que dará sin duda, respuesta a grandes interrogantes sobre la regeneración de tejidos.

Discusión

El campo de la ingeniería tisular específicamente en el área odontológica presenta más preguntas que respuestas, pero lo que si esta claro es que el mejor material para reemplazar las estructuras en este caso la estructura dental es la misma estructura dental. El cuestionamiento sigue siendo ¿si es posible hacerlo?, ¿si es predecible y práctico?¹⁰

El origen y la naturaleza de las células madre dentales no ha sido caracterizado, y la posible existencia de células madre postnatales pulpares no ha sido propuesta formalmente. Se ha especulado que las células madre pulpares pueden ser el origen de las células madre dentales.¹⁵

Cada una de las técnicas regenerativas hasta ahora en odontología presenta ventajas y desventajas, y es de importancia saber que algunas técnicas son hipotéticas hasta el momento o se encuentran en proceso de desarrollo.⁷

Es importante dejar claro que en este momento sabemos que la regeneración tisular recapitula los eventos ocurridos en el desarrollo normal embrionario y en la morfogénesis, además es bien sabido que el desarrollo embrionario y la regeneración tisular son regulados a través de proteínas y productos de genes. En la actualidad es aceptado que la pulpa dental presenta nichos con células madre multipotentes capaces de renovarse por ellas mismas y diferenciarse.

Finalmente la regeneración tisular depende de la triada: células madre, morfógenos y matrices, para poder generar materiales clínicos y/o tratamientos para las enfermedades dentales.^{49, 50}

Conclusión

Tomará mucho tiempo desarrollar terapias para la resolución de enfermedades como la diabetes, la enfermedad de Parkinson, la regeneración de tejidos dentales frente a traumas e injurias? la respuesta a esta pregunta quedará en manos de futuras investigaciones y de las futuras generaciones.

Referencias

1. Stem cells: Scientific progress and Future Reserch Directions. Chapter 3. The human embryonic stem cell and the human embryonic germ cell. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services 2001 June, 11 - 21.
2. Batouli S, Miura M, Brahim J, Tsutsui TW, Fisher LW, Gronthos S, Gehron Robey P, Shi S. Comparison of Stem-cell-mediated Osteogenesis and Dentinogenesis. *J Dent Res* 2003 (12); 82: 976-981.
3. Munevar JC, Acosta L, Galindo LD, Mondol I, Mejia A, Forero J. El interes de las células Stem Cells y sus aplicaciones en odontología. Universidad el Bosque. Facultad de Odontología. *Revista científica* 2003 (2); 9: 92-100.
4. Stem cells: Scientific progress and Future Reserch Directions. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services Appendix (f) Glossary and Terms. 2001 June, F1-F11.
5. Levschall H, Andreasen JO. Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth, 4th Edition, Black well publishing. Stem cells and regeneration of injured dental tissue. 2007, Cap 3.
6. Grzesik WJ, Narayanan AS. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2002; 13: 474.
7. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative Endodontics: A review of current status and a call for action. *JOE* 2007 April (4); 33: 377-390.
8. Stem cells: Scientific progress and Future Reserch Directions. Chapter 2 The embryonic stem cells. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services 2001 June: 5-10.
9. Bran GM, Stern-Straeter J, Hormann K, Riedel F, Goessler UR. Apoptosis in bone for tissue engineering. *Archives of Medical Research* 2008; 39: 467- 482.
10. Buonocore Memorial Lecture. Tooth Regeneration in Operative Dentistry. *JE Nör Operative Dentistry*, 2006 (6); 31: 633-642.
11. George T, Huang J. A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration. *Journal of dentistry* 2008; 36: 379 – 386
12. Ma PX. Tissue engineering. Scaffolds for tissue fabrication. *Materials today* 2004 Mayo (5); 7: 30-40.
13. Wagers AJ, Weissman I. Review Plasticity of Adult Stem Cells *Cell*. 2004 March (5); 116: 639-648.
14. Lin NH, Menicanin D, Mrozik K, Gronthos S, Bartold PM. Putative stem cells in regenerating human periodontium. *J Periodont Res* 2008; 43: 514-523.
15. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. PNAS. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. 2000 December (25); 97: 13625-13630.
16. Garcia-Godoy K. Tissue Engineering . *Dent Clin N Am* 2006 (2); 50: 299-315.
17. Forbes SJ, Pamela VIG, Poulson R, Wright N, Alison M. Review Adult stem cell plasticity: new pathways of tissue regeneration become visible. *Clinical Science* 2002; 103: 355 – 369.
18. Bartold PM, Miura M, Seo BM, Robey PG, Gronthos S. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofacial Res* 2005; 8: 191 – 199.

19. Stem cells: Scientific progress and Future Research Directions. Chapter 1. The stem cells. National Institutes of Health. Department of health and human services. 2001 June, 1-4.
20. Langman T, Sadler W. *Embriología Médica*. De la ovulación a la implantación (primera semana de desarrollo). Octava edición, Panamericana. 2001 Cap 2: 30-47.
21. Guyton H. *Tratado de Fisiología Médica*. Embarazo y lactancia. Doceava edición, Elsevier. 2011 Cap 82: 1003-1014.
22. Krebsbach PH, Robey PG. Dental and skeletal Stem Cells: Potential cellular therapeutics for craniofacial regeneration. *Journal of dental education*. 2002 Junio (6); 66: 766-773.
23. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *Journal of Cell Science* 2003 (9); 116: 1647-1648.
24. Stem Cell Information (homepage on the internet), The official National Institutes of Health resource for stem cell research. (Actualizado 28 de Abril 2009, citado Mayo 29, 2011). Disponible en: <http://stemcells.nih.gov/info/basics/>
25. Rose F, Oreffo R. Breakthroughs and views. Bone tissue Engineering: Hope vs Hype. *Biochemical and Biophysical research communications* 2002 (1); 292: 1-7.
26. Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *JOE* 2005 October (10); 31: 711-718.
27. Hargreaves K, Geisler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *JOE* 2008 July (7S); 34: S51-S56.
28. Lin NH, Menicanin D, Mrozik K, Gronthos S, Bartold PM. Putative stem cells in regenerating human periodontium. *J Periodont Res* 2008; 43: 514-523.
29. Burger AS, Camps J, Dejou J. Activation of human dental pulp progenitor/stem cells in response to odontoblast injury. *Archives of Oral Biology*. 2004 February (2); 50: 103-108.
30. Gould TR. Ultrastructural Characteristics of Progenitor Cell Populations in the Periodontal Ligament. *J Dent Res* 1983 August (8); 62: 873-876.
31. Yelick PC, Vacanti JP. Bioengineered Teeth from Tooth Bud Cells. *Dent Clin N Am* 2006; 50: 191-203.
32. Kohji-Nagano R, Yoshida Y, Isobe T. Cell surface biomarkers of embryonic stem cells. *Proteomics* 2008; 8: 4025-4035.
33. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold P, 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.
34. Stem cells: Scientific progress and Future Reserch Directions. Chapter 4 the adult stem cell. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services 2001 June: 23-42.
35. Young HE, Mancini MI, Wright RP, Smith JC. Mesenchymal Stem Cells Reside Within the ConnectiveTissues of Many Organs. *Developmental dynamics*. 1995; 202: 137-144.
36. Sharpe PT. Neural crest and tooth morphogenesis. *Adv Dent Res* 2001 August; 15: 4-7.
37. Smith A. Tooth Tissue Engineering and Regeneration a Translational Vision. *J Dent Res* 2004 (7); 83: 517.
38. Zhao M, Somerman M, Xicio G, Berry J, Franceschi R, Reddi A. Bone Morphogenetic Protein 2 Induces Dental Follicle Cells to Differentiate Toward a cementoblast/Osteoblast Phenotype. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002 (8); 17: 1441- 1451.
39. Fuchs E, Segre J. Stem Cells: Review A new Lease on Life. *Segre Cell*, 2000 January (7); 100: 143-155.
40. Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from the laboratory to the clinic, part I (basic concepts). *J Tissue Eng Regen Med* 2008; 2: 1-13.
41. Bashutski J, Wang HL. Periodontal and Endodontic Regeneration. *JOE* 2009 March (3); 35: 321-328.
42. Yoshida S, Nabeshima Y, Nakagawa T. Stem cell heterogeneity actual and potential stem cell compartmentsin mouse spermatogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007;1120: 47- 58.
43. Dawson E, Mapili G, Erickson K, Taqvi S, Roy K. Biomaterials for stem cell differentiation. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2008; 60: 215-228.
44. Cerruti H, Kerkis I, Kerkis A. Allogeneous bone grafts improved by bone marrow stemcells and platelet growth factors: clinical case reports. *Artif Organs*. 2007 (4); 31: 268-273.
45. Firriolo J, Rhodus N. Advances in hematologic stem cell transplant: An update for oral health care providers medical management and pharmacology update. *Rhodus*. 2009 March (3); 107: 301-312.

46. Banchs F, Trope M. Revascularization of Immature Permanent Teeth With Apical Periodontitis: New Treatment Protocol?. JOE 2004 April (4); 30: 196-200.
47. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan D, Trope M. Pulp Revascularization of Immature Dog Teeth With Apical Periodontitis. JOE June (6); 33: 680-689.
48. Trope M. Regenerative potential of dental pulp. JOE 2008 July (7S); 34: S13-S17.
49. Saber S. Tissue Engineering in endodontics. Journal of oral Science. 2009; 51: 495-507.
50. Sharma S, Sikri V, Sharma NK, Sharma VM. Regeneration of tooth pulp and dentin: trends and advances. Annals of Neurosciences. 2010 January; 17 (1): 31- 43.

Correspondencia:

jaime0978@hotmail.com

Recibido para publicación: Noviembre de 2010

Aprobado para publicación: Junio de 2011



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007