

Potencial de regeneración periodontal por medio de células progenitoras obtenidas del ligamento periodontal

Kelvin I. Afrashtehfar^a, Agustín Zerón^b



Archivo

Resumen

La ingeniería tisular en la regeneración de tejidos ha logrado grandes avances en la señalización molecular y en la estructuración de una red para el andamiaje celular, sin embargo el otro elemento clave es la célula.

A la fecha no existe el tratamiento periodontal ideal que logre una total regeneración de los tejidos perdidos. Actualmente se ha implementado el uso de células progenitoras de ligamento periodontal en la ingeniería tisular para el desarrollo de nuevas terapias de regeneración periodontal.

Realmente resulta emocionante involucrarse y conocer de estos adelantos estando conscientes de que muy pronto se podrá tener acceso a ellos, para el beneficio de los individuos que requieran de este nuevo servicio médico estomatológico.

Palabras clave: regeneración periodontal, ingeniería tisular, ligamento periodontal, células madre, células progenitoras.

Periodontal regenerative potential through stem cells obtained from the periodontal ligament Abstract

Tissue engineering has made great advance in molecular signaling and the establishment of a network for cellular scaffolding, however the other key element is: the cell.

To date there is no ideal periodontal treatment to achieve a complete regeneration of lost tissues. It has now been implemented the use of periodontal ligament progenitor cells in tissue engineering to develop new therapies for periodontal regeneration.

It really is exciting to get involved and apply these advances that will soon be able to access them, for the benefit of people who need this new stomatological medical service.

Key words: periodontal regeneration, tissue engineering, periodontal ligament, stem cell, progenitor cells.

“La necesidad es la madre de todas las invenciones”

PLATÓN

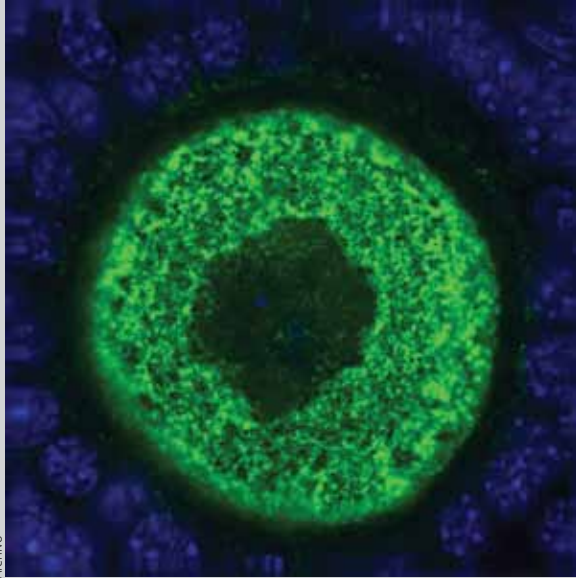
La ingeniería tisular es una área de la ciencia contemporánea basada en los principios de la biología celular, bioingeniería, biomateriales, bioquímica y biofísica enfocada a resolver los problemas clínicos

^aDepartamento de Prostodoncia en McGill University y Jewish General Hospital. Montreal, Quebec. Canadá.

^bCoordinador del Posgrado de Periodontología, Universidad Intercontinental. Profesor ADM. Profesor de la Facultad de Odontología de la UNAM. México, DF.

Correos electrónicos: kelvin.afrahtehfar@mail.mcgill.ca
zeron@periodontologia.com

Recibido: 29-agosto-2011. Aceptado: 02-febrero-2012.



Archivo

La ingeniería tisular es una área de la ciencia contemporánea basada en los principios de la biología celular, bioingeniería, biomateriales, bioquímica y biofísica enfocada a resolver los problemas clínicos y quirúrgicos derivados de la pérdida de órganos o tejidos y sus defectos funcionales

y quirúrgicos derivados de la pérdida de órganos o tejidos y sus defectos funcionales¹.

La periodontitis es una enfermedad infecciosa del biofilm microbiano que afecta inicialmente a los tejidos de soporte dentario. Su principal característica clínica es la pérdida progresiva de la inserción colágena con la formación progresiva de defectos óseos y gingivales. La periodontitis crónica es la causa más común de pérdida dentaria en pacientes adultos, y en pacientes jóvenes la destrucción tisular resulta de las formas agresivas de la periodontitis que suman la susceptibilidad genética y la virulencia bacteriana².

Numerosos estudios han demostrado que la regeneración tisular guiada (RTG), la aplicación tópica de proteínas derivadas de la matriz del esmalte (EMG) y el uso de diversos factores de crecimiento polipéptido, pueden regenerar tejidos periodontales³. La principal estrategia de la terapia regenerativa es estimular a las células somáticas para formar nuevamente los tejidos perdidos. Las células somáticas endógenas que tienen el potencial de regeneración, están presentes en los mismos tejidos y son el factor más importante para regenerar a cada estructura tisular.

Las principales indicaciones clínicas para la regeneración tisular, actualmente se limitan a defectos intraóseos de 2 y 3 paredes, o a lesiones en furcaciones grado II. Por lo que se busca intensamente ampliar las capacidades celulares para la regeneración y mejorar las indicaciones para aplicar principios de ingeniería tisular a los tejidos afectados por una periodontitis.

LA CLAVE DE LA REGENERACIÓN

La regeneración tisular requiere de 3 elementos clave: las células, un andamiaje celular y señales moleculares¹. La ingeniería tisular en la regeneración de tejidos ha logrado grandes avances en la señalización molecular y en la estructuración de una red para el andamiaje celular, sin embargo el otro elemento clave es *la célula*. Aún no ha sido completamente entendida la regulación genómica de cada célula para poder desarrollar una movilización, diferenciación y, por lo tanto, la expresión de sus propios genes para obtener la regeneración de todas las estructuras *de novo*.

Durante la diferenciación celular, ciertos genes son expresados mientras que otros son reprimidos. Este proceso es regulado por la expresión genética

de cada célula. Así, la célula diferenciada expresará ciertos genes y adquirirá determinadas funciones.

Regenerar es volver al gen, retomar los principios del génesis o recordar a la primera generación que se desarrolla a partir de uno o varios genes para que célula a célula expresen una gran variedad de señales moleculares y factores de crecimiento mitogénicos (PDGF o FGF-2) que expanden la población celular y factores de crecimiento morfogenéticos como las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) que derivan a poblaciones celulares con potencial génico para la angiogénesis, osteogénesis, fibrogénesis y cementogénesis⁴.

Todas las células tienen un linaje o progenie celular y molecular. Las células madre son totipotenciales y su amplia diferenciación puede formar todos los tipos celulares que integran a un ser vivo. Dependiendo de su estado, la diferenciación torna a células germinales con capacidad pluripotencial que formarán órganos, y las células troncales multipotenciales para formar determinados tejidos (**figura 1**).

LA EXPRESIÓN CELULAR Y LA DEFINICIÓN TISULAR

Si bien, a la fecha no existe el tratamiento periodontal ideal que logre una total regeneración de los tejidos perdidos⁵, actualmente se ha implementado el uso de células progenitoras (también llamadas células troncales o células madre) obtenidas de ligamento periodontal (PDLSC, por sus siglas en inglés) en la ingeniería tisular para el desarrollo de nuevas terapias de regeneración periodontal⁶.

En la década reciente se han desarrollado múltiples trabajos para impulsar el cultivo de células del ligamento periodontal humano de dientes permanentes como posible fuente de células para la regeneración periodontal.

Las células madre mesenquimales posnatales del ligamento periodontal expresan marcadores de superficie, como Stro-1, CD105 (endoglina, antígeno SH2), CD146 (MUC 18) y CD166 (ALCAM, antígeno SB10), y tienen una capacidad pluripotente para diferenciarse *in vitro* en adipocitos, osteoblastos-cementoblastos para formar los tejidos de inserción periodontal cuando se trasplantan en ratones inmunocomprometidos⁷⁻⁹.

Las células con las características de las supuestas células madre mesenquimales se han encontrado en la regeneración de tejidos periodontales, lo que implica su participación en la regeneración periodontal¹⁰.

Las propiedades de las células troncales también se han observado en células derivadas de otros tejidos dentales, incluyendo la pulpa de dientes humanos deciduos¹¹ y se encontró que tenían una gran capacidad proliferativa y expresan marcadores vasculares relacionados, como factor básico de crecimiento de fibroblastos y la endostatina. Además, estas células son capaces de generar hueso robusto *in vivo*^{12,13}.

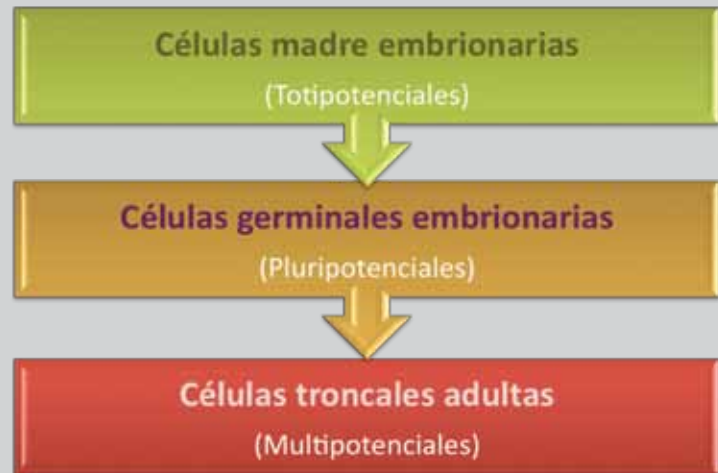
Estos hallazgos sugieren que el ligamento periodontal de dientes temporales y permanentes pueden constituir una fuente de células troncales para potenciales aplicaciones clínicas. Sin embargo, se deben investigar todavía la significancia clínica de las diferencias fenotípicas de las células progenitoras: células progenitoras mesenquimales (MPC), ligamento periodontal de permanentes (PePDL) y ligamento periodontal de deciduos (DePDL)¹⁴.

De igual forma, la identificación y caracterización de células troncales presentes en el tejido gingival también puede dar información valiosa sobre la función y el potencial de regeneración de este tejido para ser aplicado en la terapia regenerativa. El tejido conectivo gingival puede ser otro reservorio de MPC que podrían utilizarse en los procedimientos de regeneración periodontal basada en la ingeniería tisular¹⁵.

Células progenitoras obtenidas del ligamento periodontal

Las poblaciones de células-parecidas estromales/progenitoras mesenquimales derivadas de médula ósea adulta (BMSC), pulpa dental (DPSC) y PDLSC tiene la habilidad de diferenciarse en células de tejidos mesenquimales y no-mesenquimales *in vitro* e *in vivo*. Las poblaciones de células madres similares a las mesenquimales expandidas por cultivo son una mezcla heterogénea de células progenitoras comprometidas que exhiben potenciales de desarrollo y crecimiento alterado¹⁶. En un estudio se mostró que el tejido de PDL humano contiene 27% de

Figura 1. Diferenciación de las células madre. Conforme se va desarrollando el embrión, sus células van perdiendo la propiedad *totipotencial* de forma progresiva. Las células pluripotentes (células madre embrionarias) tienen capacidad para diferenciarse en cualquier célula del organismo. Conforme avanza el desarrollo embrionario se forman diferentes poblaciones de células troncales con potencialidad restringida a su propio espacio para la regeneración tisular.



células positivas STRO-1 con un 3% fuertemente positivos. Con lo que se concluye el potencial para regenerar tejidos periodontales¹⁷.

Para la reparación del ligamento periodontal se ven involucradas células progenitoras mesenquimales capaces de formar fibroblastos, osteoblastos y cementoblastos¹⁷. La regeneración completa y predecible de estructuras periodontales complejas, que incluyen cemento, ligamento periodontal (PDL) y hueso alveolar, ha sido un reto mayor para investigadores periodontales¹⁸. Las células progenitoras multipotentes derivadas de ligamento periodontal representan fuentes de células prometedoras para regeneración periodontal¹⁹. En un estudio reciente realizado por Wada et al, examinaron las propiedades inmunomodulatorias de las PDLSC como candidatas para nuevas terapias alogénicas basadas en células progenitoras. Obtuvieron resultados que sugieren que PDLSC y fibroblastos gingivales (GF) poseen propiedades inmunosupresivas mediadas, en parte por factores solubles producidos por células mononucleares sanguíneas (PBMNC) activadas.⁶

Liu et al, trasplantaron PDLSC autólogo a defectos periodontales creados quirúrgicamente a modelos porcinos miniatura, del cual se obtuvo regeneración de los tejidos periodontales satisfactoria, sugiriendo que es a través de la ingeniería tisular con células madre, un tratamiento favorable para periodontitis²⁰.

En el 2009 Kim et al, realizaron un estudio piloto en el que intentaron regenerar hueso alveolar al trasplantar PDLSC en defectos periimplantarios en un modelo canino. El grupo PDLSC presentó una alta formación de hueso nuevo comparado con el grupo control. Un 31.90 contra un 23.13% a las 8 semanas respectivamente, y un 16.51 contra un 28.36% a las 16 semanas²¹.

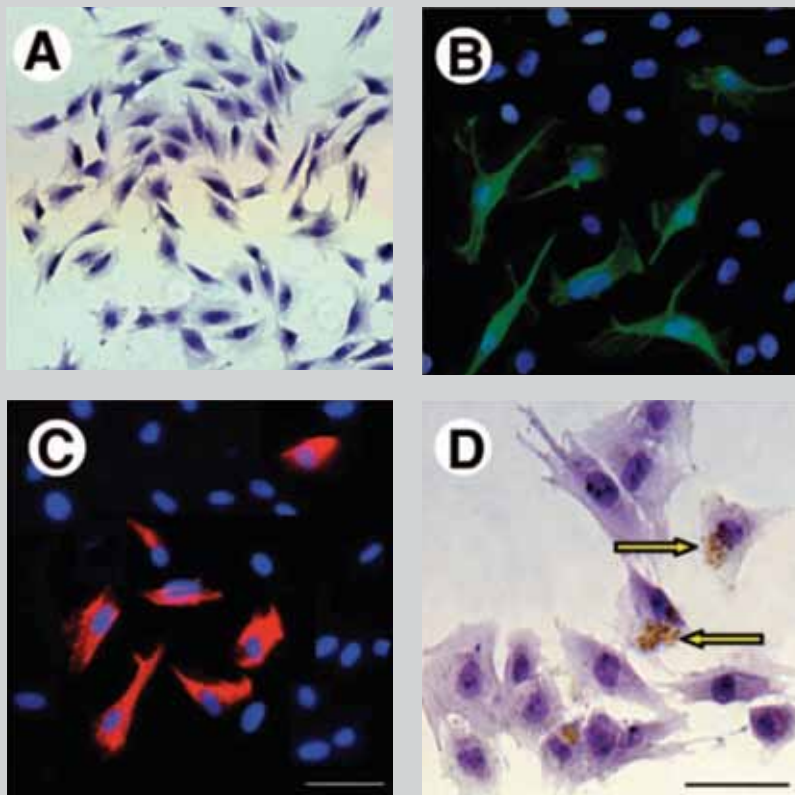
Existen estudios que han demostrado que el ácido retinoico (RA) y la dexametasona (Dex) inducen osteogénesis de células progenitoras posnatales.

Recientemente Chadipiralla et al, en un estudio comparativo mostraron que la influencia de RA en la diferencia osteogénica de células troncales pulpares humanas de dientes deciduos exfoliados (SHED) y PDLSC fue significativamente más fuerte que al

Figura 2.

Caracterización de células madre de ligamento periodontal (PDLSC) del cerdo miniatura.

A) Las colonias individuales de PDLSC cultivadas vislumbraron células similares a fibroblastos bajo un microscopio de luz. **B-D)** Se demostró una pigmentación positiva en PDLSC por medio inmunohistoquímica como STRO-1, **(B)**, Nestin **(C)** y ALP **(D)**. Fuente: Liu et al. Stem Cells 2008²⁰.



Fotografías otorgadas por los autores del artículo

usar Dex¹⁹. Al combinar el tratamiento de la RA con insulina puede ser una mejor opción para inducir diferenciación osteogénica.

Se evidenció que una proliferación celular significativamente más alta de PDLSC resulta en mayores depósitos de calcio después de 3 semanas de cultivo, lo que sugiere que las PDLSC son una fuente mejor de células madre osteogénicas. La regeneración periodontal por PDLSC-mediadas autólogas mostraron que las PDLSC-alveolares (a-PDLSC) pueden lograr reconstruir hueso alveolar de mejor calidad que las PDLSC-radiculares (r-PDLSC). Sus resultados sugieren que las PDLSC pueden tener características diferentes razonables dependiendo de su localización. A-PDLSC pueden tener un efecto sinérgico con r-PDLSC en regeneración periodontal¹⁸.

El ligamento periodontal contiene células progenitoras que tienen el potencial de diferenciarse en osteoblastos comparable con células madre de médula ósea caracterizadas previamente (**figura 2**). Esta población adulta de PDLSC puede utilizarse para procedimientos terapéuticos potenciales relacionados a regeneración periodontal en defectos óseos en proximidad con órganos dentarios¹⁷, e inclusive para implantes dentales²¹.

DISCUSIÓN

Sin duda, los avances tecnológicos pertenecientes a la medicina regenerativa que nos ha tocado presenciar recientemente, nos dan esperanza para regenerar los tejidos perdidos o faltantes para devolver la función y estética cumpliendo con principios biológicos. En realidad resulta emocionante involucrarse

y conocer de estos adelantos estando conscientes de que muy pronto se podrá tener acceso a ellos, para el beneficio de los individuos que requieran de este nuevo servicio médico estomatológico. Sería de gran utilidad implementarse para solucionar la prevalencia epidemiológica de la enfermedad periodontal, que es de importancia al área de salud pública.

CONCLUSIÓN

La revisión y análisis de literatura presente sustenta la posibilidad de usar PDLSC autólogas como una medida terapéutica para tratar las secuelas de la periodontitis y los defectos óseos periodontales en humanos. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Slavkin HC, Bartold PM. Challenges and potential in tissue engineering. *Periodontol* 2000. 2006;41:9-15.
- Piccolos DK, Lerche-Sehm J, Abron A, et al. Infection patterns in chronic and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32(10):1055-61.
- Haghighati F, Saaveh G. Essentials in Periodontal Regeneration. *J Dent Tehran Uni Med Sci*. 2007;4(2):78-88.
- Hughes-Fulford M, Li CF. The role of FGF-2 and BMP-2 in regulation of gene induction, cell proliferation and mineralization. *J Orthop Surg Res*. 2011;6(1):8.
- Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993; 260:920-6.
- Wada N, Menicanin D, Shi S, Bartold PM, Gronthos S. Immunomodulatory properties of human periodontal ligament stem cells. *J Cell Physiol*. 2009;219(3):667-76.
- Seo BM, Miura M, Gronthos S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*. 2004;364:149-55.
- Nagatomo K, Komaki M, Sekiya I, et al. Stem cell properties of human periodontal ligament cells. *J Periodontol Res*. 2006;41:303-10.
- Gay IC, Chen S, MacDougall M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. *Orthod Craniofac Res*. 2007;10:149-60.
- Lin NH, Menicanin D, Mrozik K, Gronthos S, Bartold PM. Putative stem cells in regenerating human periodontium. *J Periodontol Res*. 2008;43:514-23.
- Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:5807-12.
- Seo BM, Sonoyama W, Yamaza T, et al. SHED repair critical-size calvarial defects in mice. *Oral Dis*. 2008;14:428-34.
- Zheng Y, Liu Y, Zhang CM, et al. Stem cells from deciduous tooth repair mandibular defect in swine. *J Dent Res*. 2009;88:249-254.
- Gonzales SK, Lopes TR, Dela Coletta R, et al. Mesenchymal stem cell properties of periodontal ligament cells from deciduous and permanent teeth. *J Periodontol*. 2010; 81:1207-15.
- Mitrano TI, Grob MS, et al. Culture and characterization of mesenchymal stem cells from human gingival tissue. *J Periodontol*. 2010;81:917-25.
- Menicanin D, Bartold PM, Zannettino AC, Gronthos S. Identification of a common gene expression signature associated with immature clonal mesenchymal cell populations derived from bone marrow and dental tissues. *Stem Cells Dev*. 2010 Oct;19(10):1501-10.
- Gay IC, Chen S, MacDougall M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. *Orthod Craniofac Res*. 2007;10(3):149-60.
- Wang L, Shen H, Zheng W, et al. Characterization of stem cells from alveolar periodontal ligament. *Tissue Engineering Part A*. 2011;17(7-8): 1015-26.
- Chadipiralla K, Yochim JM, Bahuleyan B, et al. Osteogenic differentiation of stem cells derived from human periodontal ligaments and pulp of human exfoliated deciduous teeth. *Cell Tissue Res*. 2010;340(2):323-33.
- Liu Y, Zheng Y, Ding G, et al. Periodontal ligament stem cell-mediated treatment for periodontitis in miniature swine. *Stem Cells*. 2008;26(4):1065-73.
- Kim SH, Kim KH, Seo BM, 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.

Las propiedades de las células madre también se han observado en células derivadas de otros tejidos dentales, incluyendo la pulpa de dientes humanos y se encontró que tenían una gran capacidad proliferativa y expresan marcadores vasculares relacionados, como factor básico de crecimiento de fibroblastos y la endostatina. Estas células son capaces de generar hueso robusto en vivo. Estos hallazgos sugieren que el ligamento periodontal de dientes temporales y permanentes pueden constituir una fuente de células madre para aplicaciones clínicas.