

Células troncales mesenquimales de la papila apical y su papel prometedor en la biología radicular.

Stem cells from the apical papilla and their promising role in root biology.

Andrea Juliana Cortés Gaitán¹, Tatiana Cortés Velosa¹, Ana Elizabeth Duque Rodríguez¹,
Álvaro Andrés Rodríguez Sáenz², Juan Carlos Munévar Niño³.

1 Estudiante IX semestre de Odontología Universidad El Bosque, 110111, Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

2 Odontólogo Universidad El Bosque, Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

3 Profesor Asociado Universidad El Bosque, Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

Resumen

OBJETIVO: En la actualidad, la práctica odontológica ha centrado su atención en terapias regenerativas. Una nueva fuente de células troncales dentales ha sido hallada en la papila apical de dientes permanentes inmaduros humanos, sin embargo, no hay ningún estudio de revisión bibliográfica de esta nueva población celular y su papel prometedor en la biología radicular para posterior aplicación en endodoncia regenerativa.

METODOLOGÍA: Se realizó una revisión en la literatura usando bases de datos como PubMed, MEDLINE, Science Direct, entre otras. Se utilizó el algoritmo de búsqueda: (Stem Cells OR Cell, Stem OR Cells, Stem OR Stem Cell OR Progenitor Cells OR Cell, Progenitor OR Cells, Progenitor OR Progenitor Cell OR Mother Cells OR Cell, Mother OR Cells, Mother OR Mother Cell OR Dental Papilla OR Papillae, Dental OR Dental Papillae OR Papilla, Dental) OR Papilla Apical AND Cell Proliferation OR Proliferation, Cell OR Cellular Proliferation OR Proliferation. No hubo restricción de lenguaje ni de sexo. Se buscaron estudios en humanos y artículos de revisión en los últimos 5 años.

RESULTADOS: La búsqueda arrojó 50 artículos de los cuales fueron seleccionados 30 basados en su abstract.

CONCLUSIÓN: Es posible obtener y expandir células de la papila apical de dientes permanentes inmaduros con fenotipo de células troncales mesenquimales. Estas células pueden ser viables y son posibles candidatas estándar para ser usadas en terapias en regeneración de tejidos dentales.

Palabras clave: Células troncales de la papila apical (SCAP), dientes permanentes inmaduros, medicina regenerativa, ingeniería tisular, odontología.

Abstract

OBJECTIVE: Actually, dental practice has focused its attention on regenerative therapies. A new source of dental stem cells has been found in the apical papilla of human immature permanent teeth; however, there is no literature review of this new cell population and its promising role in root biology for later application in regenerative endodontics.

METHODOLOGY: A review was carried out in the literature using databases such as PubMed, MEDLINE, Science Direct, among others. We used the search algorithm: (Stem Cells OR Cell, Stem OR Cells, Stem OR Stem Cell OR Progenitor Cells OR Cell, Progenitor OR Cells, Progenitor OR Progenitor Cell OR Mother Cells OR Cell, Mother OR Cells, Mother OR Mother Cell OR Dental Papillae, Dental OR Papillae OR Papillae, Dental) OR Papillae Apical And Cell Proliferation OR Proliferation, Cell OR Cellular Proliferation OR Proliferation. There was no language or sex restriction. We searched clinical studies and review articles in the last 5 years.

RESULTS: The search yielded 50 articles from which 30 were selected based on their abstract.

CONCLUSION: It is possible to obtain and expand cells of the apical papilla of immature permanent teeth with mesenchymal stem cell phenotype. These cells may be viable and are possible standard candidates for use in therapies in regeneration of dental tissues.

Key words: Stem cells from the apical papilla, (SCAP), immature permanent teeth, regenerative medicine, tissue engineering, dentistry.

INTRODUCCIÓN

Las células troncales son células inmaduras e indiferenciadas con características únicas de clonalidad (Capacidad de surgir de una sola célula), auto renovación (Habilidad de proliferar extensamente) y diferenciación (Habilidad de diferenciarse en diferentes tipos de células). Estas células están presentes en estadios de vida embriológica, fetal y adulta y dan lugar a células con características especializadas, las cuales originan tejidos y órganos¹. Existen varios tipos de potencialidad dependiendo de la fuente de aislamiento de estas. Células pluripotentes, son obtenidas a partir de la masa celular interna del embrión y las células pluripotenciales inducidas, formadas a partir de reprogramación de células somáticas. Estas células tienen la increíble capacidad de diferenciarse en las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo), sin embargo se reporta en la literatura que presentan riesgo a generar teratomas en estudios preclínicos.² Así mismo, las células multipotentes, en un tejido derivado de una sola capa germinal tales como las células troncales mesenquimales, las cuales pueden formar

tejido adiposo, hueso o cartílago.³

En la actualidad se detallan una gran cantidad de fuentes de células troncales aisladas y caracterizadas de tejidos fetales y adultos, los cuales incluyen, cordón umbilical, placenta, tejido adiposo, dermis, líquido amniótico y sinovial así como periostio. Así mismo, de sangre periférica movilizada, pulmón fetal, membrana sinovial, endometrio, hueso compacto y trabecular.⁴ De igual manera, se han reportado en cavidad oral varias fuentes de estas células indiferenciadas, de muy fácil obtención para el cuerpo odontológico, incluyendo: Médula ósea de hueso orofacial, pulpa dental, dientes primarios exfoliados, ligamento periodontal, folículo dental, gérmenes dentales, papila apical, epitelio oral, encía, periostio y glándulas salivares⁵ (Figura 1). Según la sociedad internacional para la terapia celular (SITC), se deben tener en cuenta tres criterios mínimos para identificar las células troncales mesenquimales (CMMs), los cuales se enumeran como: 1) Adherentes al plástico en condiciones estándar de cultivo, 2) Expresión de antígenos específicos de superficie, siendo positivo en un porcentaje mayor al 95% para CD105, CD73 y CD90 y negativo en un porcentaje menor al 2% para CD45, CD34, CD14 y HLA DR3) amplio potencial de diferenciación en condroblastos, adipocitos y osteoblastos principalmente⁶.

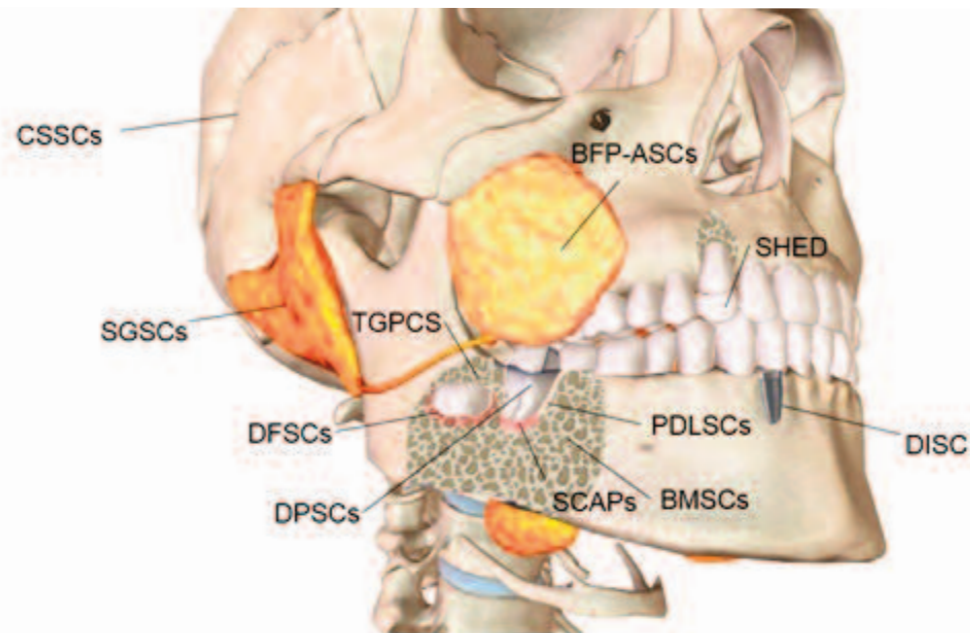


Figura 1. Fuentes de células troncales mesenquimales en la región oral y maxilofacial DPSCs: células troncales mesenquimales de pulpa dental; SHED: células madre de dientes deciduos exfoliados humanos; PDLSCs: células troncales mesenquimales del ligamento periodontal; DFSC: células troncales mesenquimales de folículos dentales; TGPCS: células troncales mesenquimales de germen de dientes; SCAP: células troncales mesenquimales de la papila apical; BMSCs: Células troncales mesenquimales de médula ósea de orofacial; OESCs: células troncales mesenquimales de epitelio oral; PSCs: células troncales mesenquimales derivadas del periostio, SGSCs: células troncales mesenquimales derivadas de las glándulas salivales, DISC: Células troncales mesenquimales del implante dental, BFP-ASCs: almohadilla grasa de Bichat Células troncales mesenquimales derivadas del tejido adiposo.

CÉLULAS TRONCALES DE PAPILA APICAL DENTAL

Las células troncales mesenquimales de la papila apical (SCAP), se encuentran en dientes permanentes inmaduros que son aquellos que a pesar de haber hecho erupción y alcanzado el plano oclusal no presentan su ápice radicular completamente formado. Estas células se encuentran específicamente en la papila apical de donde proviene su nombre; es uno de los tejidos blandos del órgano dental, representada por tejido conectivo denso⁷.

Las SCAP representan un grupo de células troncales mesenquimales involucradas en la formación apical durante la rizogénesis, por esto se consideran como una potencial estrategia de terapia celular superior para la regeneración de tejidos, en particular para inducir el cierre apical. Fueron identificadas como las principales células no diferenciadas que participan en el proceso de desarrollo de las raíces y se ha demostrado que poseen un potencial de proliferación mayor que el de las células troncales de la pulpa dental. Además tienen un importante papel en la producción y secreción de una variedad de factores solubles como el factor de crecimiento epidérmico EGF, factor de crecimiento similar a insulina IGF, factor de crecimiento endotelial vascular VEGF⁸. Durante la regeneración de la pulpa, las células troncales mesenquimales desempeñan un papel crucial en la promoción de la cicatrización tisular. Del mismo modo, durante la regeneración del complejo dentino-pulpar, las células troncales de la papila apical (SCAP) tienen un papel crucial en el remodelado y la regeneración del tejido y es probable que sean de mayor relevancia en Odontología Regenerativa⁹. El papel de las SCAP en la regeneración apical radicular ofrece oportunidades a los investigadores para explorar terapias novedosas de regeneración como la síntesis in vitro de una bio-raíz y sus tejidos periodontales, necesarios para preservar sus propiedades fisiológicas¹⁰.

Las células troncales mesenquimales de papila apical proliferan 2 a 3 veces más que las de la pulpa en cultivo celular. Sin embargo, tanto SCAP y DPSCs poseen elevado potencial de diferenciación osteo / dentinogénica como las MSC de médulas ósea, mientras que el potencial adipogénico es menor. Los inmunofenotipos de las SCAP son similares a la de DPSCs¹¹. En el desarrollo de los dientes, la formación de raíces comienza a partir de la vaina radicular de Hertwig cuyas células migran en dirección apical, e influyen en la diferenciación de odontoblastos, de células mesenquimales indiferenciadas y cementoblastos provenientes del mesénquima del folículo dental¹².

Las SCAP también tienen la propiedad de expresión de marcadores positivos para células troncales mesenquimales como: CD105, CD90 y CD73 y menor del 2% para CD45 y CD34. Así mismo, la diferenciación en linajes de células mesenquimales tales como osteoblastos, condrocitos, condroblastos, adipocitos, odontoblastos y células neurales in vitro. Los estudios in vivo indican que las SCAP también son capaces de formar un complejo dentino-pulpar similar en tejido subcutáneo del dorso de ratones.

Sin embargo, es difícil lograr parámetros de los cultivos de células troncales tales como la tasa de proliferación, la expresión de genes marcadores de células troncales o demostrar el potencial in vitro e in vivo de diferenciación celular¹³.

Estas células presentan un creciente interés en odontología por su gran promesa en tratamientos de patologías del complejo dentino-pulpar, de los tejidos periapicales y/o del periodonto. Además estas células podrán ser pilar fundamental en un futuro próximo para el desarrollo de nuevos tratamientos en el futuro basados en bancos de células troncales mesenquimales criopreservadas. Sin embargo, los procedimientos para almacenar y congelar SCAP para futuras aplicaciones clínicas no han sido exploradas. Se ha reportado la comparación entre SCAP aisladas recientemente con SCAP criopreservadas evaluando la eficiencia de formación, la tasa de proliferación celular, la diferenciación potencial multilínea. No obstante se requieren más estudios para evaluar los efectos de la criopreservación en las células troncales mesenquimales de papila apical. La ventaja de poder implementar la regeneración apical como tratamiento nos lleva a dos enfoques principales como son: la disminución en el tiempo de un selle apical como resultado de un tratamiento exitoso y el potencial de ganar longitud radicular para asegurar la función del diente y su permanencia en el alvéolo¹⁴.

Actualmente, estas células han despertado gran interés en la revascularización pulpar, el cual, es un tratamiento regenerativo con un enfoque biológico alternativo para tratar dientes inmaduros con pulpa necrótica por caries o traumatismos que, a diferencia de la apexificación y las técnicas que postulan el uso de barreras apicales artificiales, permite la continuación del desarrollo radicular¹⁵. Las lesiones dentino pulpares como consecuencia de traumatismos, caries y patologías pulpares en dientes inmaduros puede conducir a la pérdida de vitalidad y a la detención del desarrollo radicular, dando como resultado raíces cortas con paredes muy delgadas y un mayor riesgo de fractura, dificultando así el tratamiento de conductos, finalizando en pérdidas dentales tempranas y finalmente el uso de implantes dentales con tasas de éxitos cuestionables¹⁶. Las diferentes investigaciones se basan en el concepto y en un nuevo tratamiento para que las células troncales vitales pueden sobrevivir a la necrosis pulpar y estas sean capaces de diferenciarse en odontoblastos secundarios y así contribuir a la conformación del tejido radicular gracias a la formación de los tejidos del complejo dentino periapical y periodontal¹⁷.

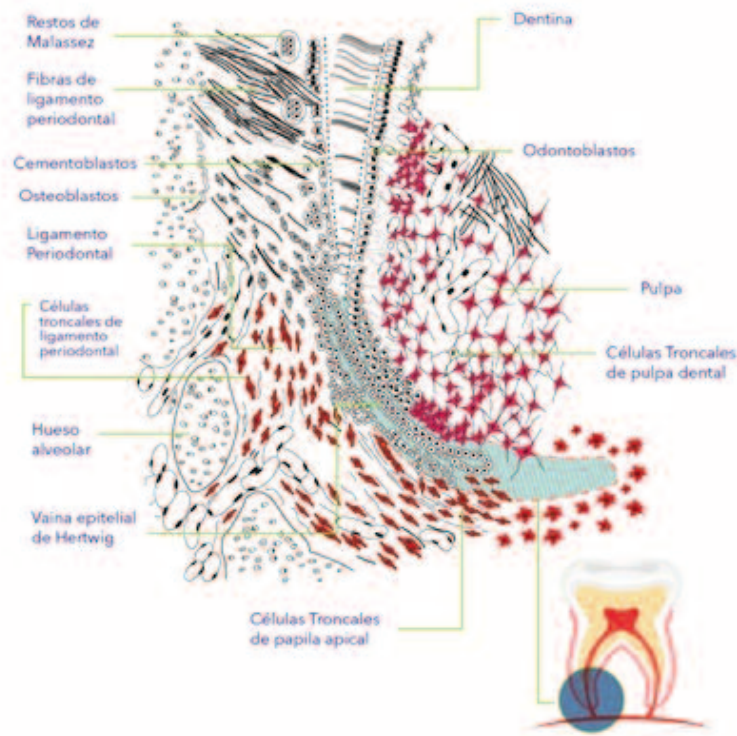
FORMACIÓN DENTAL HISTOLÓGICA.

El diente es un órgano complejo formado por los tejidos blandos y duros. Los tejidos duros están representados por la dentina que está cubierta por el esmalte en el nivel de la corona y por el cemento en la raíz. Este proceso de formación radicular es regulado por interacciones recíprocas y secuenciales entre las células mesenquimales derivadas de la cresta neural craneal y las células epiteliales.

El desarrollo se lleva a cabo mediante un complejo mecanismo en el que están involucrados procesos de inducción de células troncales mesenquimales, proliferación, citodiferenciación a fenotipo odontoblástico, cementoblástico, apoptosis, secreción y biomineralización por cristales de hidroxiapatita de matriz extracelular especializada conformada por proteínas colágenas y no colágenas. La formación radicular es guiada tridimensionalmente por el asa cervical, que está conformada por el epitelio interno del esmalte, epitelio externo del esmalte y por células del estrato intermedio así como del retículo estrellado. Una vez se forma la vaina radicular de Hertwig, su crecimiento es continuo en dirección apical, dirigiéndose entre el folículo dental y la papila apical, en el extremo de la vaina radicular de Hertwig, se va a encontrar el diafragma epitelial el cual tiene como función encerrar el agujero apical primario. Es por medio de la vaina radicular de Hertwig que se establece toda la morfología de las raíces, tanto su grosor y longitud, como el número de raíces y conductos que se pueden encontrar en un diente. Teniendo en cuenta que la formación radicular puede ser uniradicular o multirradicular dentro de la formación radicular encontramos como la vaina radicular de Hertwig crece como un tubo alrededor de las células de la pulpa dental, seguida por el depósito de la dentina radicular. Las células que se encuentran sobre la capa interna de la vaina radicular de Hertwig inducen a las células adyacentes de la pulpa dental a diferenciarse en odontoblastos, los cuales van formar la dentina radicular. A medida que la primera capa de dentina e mineraliza, la vaina radicular de Hertwig se separa en fragmentos de la dentina radicular. Estos van a migrar lejos de la raíz y se van a invaginar dentro del folículo dental durante las diferentes etapas, va a migrar hacia el grupo de células remanentes contactando la superficie radicular, en donde se van a diferenciar a cementoblastos y van a secretar la matriz cementoide, la cual se mineraliza para formar el cemento¹⁸.

Los tejidos blandos se representan por la pulpa dental, un tejido altamente vascularizado e innervado, y el ligamento periodontal, que es una estructura compleja que mantiene el órgano en la cavidad del diente. En cavidad oral podemos encontrar poblaciones postnatales de células stem mesenquimales: células troncales mesenquimales de pulpa dental humana (hDPSCs), células troncales mesenquimales de dientes deciduos humanos (hSHEDs), células troncales mesenquimales del ligamento periodontal humano (hPDLSC), células troncales mesenquimales del folículo dental (hDFPC) y de las que profundizaremos a continuación, células troncales mesenquimales de la papila apical humano (hSCAPs)¹⁸.

Figura 2. Diagrama que muestra el papel que desempeña las células troncales de papila apical (SCAP), pulpa dental (DPSCs) y ligamento periodontal (PDLSCs) en la biología de la formación radicular apical.



VENTAJA DE LAS CÉLULAS TRONCALES DE ORIGEN DENTAL

La formación dental en el área de regeneración tisular, se establece como un parámetro esencial en el tratamiento alternativo con células troncales mesenquimales, para el reemplazo y formación total de un tejido humano. La gran mayoría de células troncales mesenquimales, especialmente las células troncales mesenquimales dentales, han constituido en investigación una potencial fuente para el cumplimiento en regeneración de tejidos, patologías y lesiones orales y maxilofaciales. En la actualidad las investigaciones científicas amplían los beneficios del tratamiento alternativo con células troncales mesenquimales dentales, para un futuro desarrollo en el almacenamiento de estas, generando así un banco de células troncales mesenquimales dentales, que posteriormente se verán aplicados en el área clínica como medicina regenerativa. La obtención de las células troncales mesenquimales dentales permitirá poseer la disposición de estas en cualquier momento de vida. Los recientes avances en la biotecnología de células troncales mesenquimales dentales y la regeneración de los dientes mediada por células han alentado a los investigadores a explorar el potencial para la regeneración de los dientes vivos con propiedades funcionales adecuadas¹⁹. El desarrollo de futuras investigaciones con el uso de células troncales mesenquimales dentales de la papila apical SCAP como posible terapias a la for-

mación del selle biológico apical, implicará la formación completa dental y para posteriormente dar como resultado la formación de la revascularización y el desarrollo del complejo dentino-pulpar.

Las investigaciones y aplicaciones clínicas en los últimos años han encontrado un elevado interés en las células troncales mesenquimales dentales pluripotenciales, basado en la medicina regenerativa. Las futuras aplicaciones biomédicas basadas en regeneración tisular, especialmente las células troncales mesenquimales derivadas del tejido dental, reciben su atención como un tipo de tratamiento alternativo en lesiones y patologías orales; debido a sus múltiples características, su fácil acceso mediante procedimientos quirúrgicos rutinarios no invasivos, su poca reacción adversa descrita en la literatura y su origen ectomesenquimal²⁰. Cuando se cultiva in vitro, estas células poseen la capacidad de una sola célula para generar un colonia y para diferenciarse en múltiples linajes celulares, como lo son osteo / odontógenos, adipogénicos y neurogénicos. Las células troncales mesenquimales dentales humanas especialmente las SCAP tiene la capacidad de poseer una alta proliferación, una mejor regeneración de la matriz de dentina cuando se trasplantan en pacientes inmunocomprometidos que las hace adecuadas para la formación de células de odontoblastos, siendo capaz de producir dentina in vivo y para completar de este modo la formación radicular dental, lo que dará como éxito la longevidad del diente en la cavidad oral cumpliendo con funciones básicas como la masticación, la fonación y estética²¹. Entre en las propiedad halladas de las células troncales mesenquimales de papila apical SCAP, el interés de la comunidad dental centra su atención en su alto potencial de regenerar tejidos vascularizados (angiogénesis) e innervado como la (neurogénesis), estos hallazgos en las investigaciones demuestran el potencial desarrollo de los tejidos dentales por las SCAP, proporcionando una principal fuente de células troncales mesenquimales dentales inmaduras en comparación con los tejidos dentales ya formados. De este modo se puede establecer que las células troncales mesenquimales de papila apical SCAP podrían disminuir potencialmente lesiones primarias en la cavidad oral y de este modo disminuir las apariciones de patologías secundarias²².

APLICACIÓN EN ENDODONCIA

En la actualidad la práctica clínica ha centrado su atención en la odontología regenerativa y su uso adecuado para tratamientos dentomaxilofaciales. En efecto el área clínica como la endodoncia encuentra mayor interés en el uso de estrategias de ingeniería de tejidos. A pesar de nuestro amplio conocimientos en patologías orales, restauraciones y tejidos dentales enfermos, en la actualidad, se demuestra el uso de implantes sintéticos y sustituciones de compuestos inertes, como por ejemplo el uso de hidróxido de calcio como medicamento, que a largo plazo conduce a la inflamación y necrosis del tejido pulpar, cementos a base de fosfato de calcio biocompatibles (Hidroxiapatita, fosfato / β -tri

cálcico, tetracálcico y octacálcico²³. Los efectos citotóxicos de los biomateriales endodónticos mencionados anteriormente sobre, células troncales mesenquimales de pulpa dental y células troncales mesenquimales de la papila apical humana (SCAP) se han confirmado en varios estudios previos²⁴. Las consecuencias de este enfoque incluyen una mayor susceptibilidad a la fractura, al desalojo de restauraciones temporales y su posible contaminación intra conducto, se producen varios grados de reabsorción ósea alveolar. Después de la pérdida / extracción del diente por enfermedad periodontal, caries severas, fracturas de la raíz o traumatismo accidental llevando a la pérdida dental. En general, la colocación de un material intraconducto es la única alternativa viable para recuperar dientes maduros e inmaduros con amplias destrucciones. Sin embargo, las actuales investigaciones despiertan el interés de las células troncales mesenquimales como alternativa terapéutica en estas lesiones²⁵.

El uso de células troncales mesenquimales de papila apical como parte del tratamiento alternativo en endodoncia ofrece ventajas biológicas en comparación con los biomateriales sintéticos. El tratamiento endodóntico regenerativo de los dientes necróticos inmaduros utilizando células troncales mesenquimales han demostrado altas tasas de éxito (figura 3)²⁶. Sus principales características de proliferación y alto potencial de diferenciación demuestran su capacidad para transformar el fenotipo de la célula de origen en distintos tipos celulares diferentes al tejido original en varias líneas celulares. Los tratamientos regenerativos con células SCAP se basan en mecanismos biológicos y tienen como objetivo reemplazar los tejidos perdidos o dañados, como la dentina y las estructuras radicales, además de las células del complejo pulpa-dentina. Han sido demostrados por reciente estudios que las células troncales mesenquimales de papila apical, bajo diversas condiciones o niveles de estrés, generan varios factores pro angiogénicos capaces de estimular la motilidad y la función endotelial. El potencial de las células troncales mesenquimales de papila apical SCAP y su importancia de ser caracterizadas y expandidas in vitro ayudará a establecer un novedoso modelo de regeneración, que pueda ser utilizado como terapéutica en los tratamientos endodónticos basados en biomateriales, para que de esta forma las células contribuyan a un selle biológico apical, la adecuada formación radicular, el complejo dentino-pulpar y la formación de vasos sanguíneos como la regeneración vascular²⁷.

La importancia de las nuevas tecnologías en bioingeniería tisular con células troncales mesenquimales SCAP en el campo endodóntico para su futura implementación clínica en la medicina regenerativa, consistirá en el aislamiento y su diferenciación de estas a odontoblastos, células endoteliales, fibroblastos involucrados en la estrategias de revascularización, formación dental completa y su futuro selle biológico apical, además de su posterior trasplante autólogo. En efecto ayudará a los tejidos lesionados y asegurando la supervivencia dental en la cavidad oral²⁸. En la actualidad algunas investigaciones aseguran que las células SCAP trasplantadas pueden interactuar con las células adultas residentes de un tejido para aumentar su potencial regenerativo.

Las nuevas investigaciones in vivo han conseguido generar nuevas raíces dentales en animales llevada a la práctica utilizando las SCAP para conseguir raíces en cerdos mediante ingeniería tisular²⁹. Mostrando una alternativa en la sustitución de dientes perdidos, con materiales biocompatibles. Así mismo, se crearán estrategias prometedoras en el tratamiento con células troncales mesenquimales SCAP formando una potencial fuente de células progenitoras. Esto permitirá la formación de unas nuevas redes sanguíneas, debido a la expresión de factores pro angiogénicos. Permitiendo el continuo desarrollo radicular, aumentando el éxito de los tratamientos y la permanencia dental en la cavidad oral.

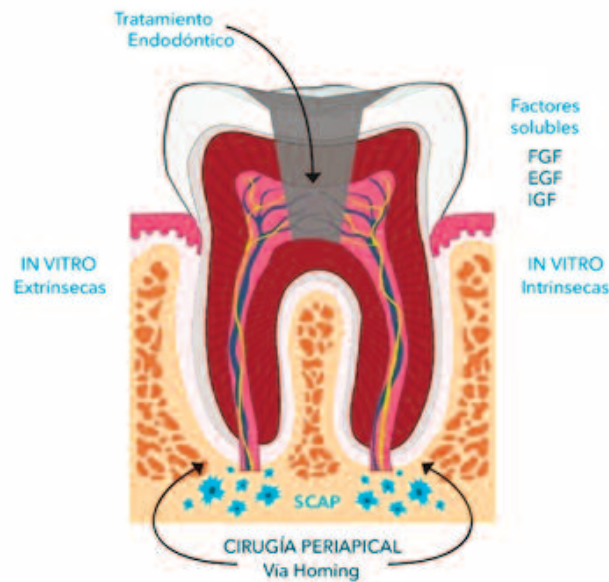


Figura 3. Posibles estrategias de tratamiento basadas en células troncales de origen dental en endodoncia regenerativa. La vía intrínseca son tratamientos basados en factores solubles que inducirían homing de las células troncales. La vía extrínseca son tratamientos basados en células troncales que han sido previamente expandidas en el laboratorio.

RETOS PARA LA APLICACIÓN DE CÉLULAS TRONCALES DE PAPILA APICAL

Existen varios obstáculos y desafíos para la aplicación clínica de las células troncales mesenquimales, como la proliferación, la expansión, la distribución y transporte ex vivo, descartar contaminación por microorganismos, partículas virales o endotoxinas, los aspectos éticos y legales para el uso de células troncales en terapias clínicas. Además, los posibles cambios que pueden tener las células troncales mesenquimales en la fase in vitro, es decir que existan cambios en la síntesis de factores de crecimiento, compromiso de linaje / diferenciación y senescencia programada y alteraciones genéticas en la transformación, la fusión y transferencia de genes, lo que puede llevar a afectar su capacidad terapéutica de manera negativa o positiva³⁰.

Una vez se evalúa la alta calidad en comportamiento de manera in vitro de las células troncales mesenquimales, se tienen que validar los requisitos para poder realizar la terapia con células troncales mesenquimales, que son: la estabilidad fenotípica y genética de las células troncales mesenquimales dentales cultivadas; la eficacia en la regeneración de los tejidos diana; la duplicación de la población permitida antes que la senescencia se convierta en un problema; la ausencia de contaminación microbiana, viral, fúngica, por micoplasma o endotoxinas en células cultivadas; falta de tumorigenicidad, toxicidad e inmunogenicidad, algo destacado en informes recientes que discuten los retos actuales para la aplicación clínica de MSC dentales. Otra dificultad que se encuentra para aplicar la terapia celular es el reemplazo del suero de animales utilizado en los medios convencionales por reactivos de origen humano, debido al riesgo inmunológico que ligado a las proteínas séricas y el riesgo de transmisión de enfermedades de origen animal³¹.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kolios G, Moodley Y. Introduction to Stem Cells and Regenerative Medicine. *Respiration* 2012, Dec; 85(1):3-10.
2. Raman V Nelakanti, Nigel G Kooreman, Joseph C Wu. Teratoma formation: a tool for monitoring pluripotency in stem cell research. *Current protocols in stem cell biology* 2015 Feb 2,;32:4A.817.
3. Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. *Bioscience reports* 2015;35(2).
4. Zhao Q, Ren H, Han Z. Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. *Journal of Cellular Immunotherapy* 2016 Mar;2(1):3-20.
5. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry - Part II: Clinical applications. *Journal of Prosthodontic Research* 2012;56(4):229-248.
6. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8(4):315-317.

7. Germain L, De Berdt P, Vanacker J, Leprince J, Diogenes A, Jacobs D, et al. Fibrin hydrogels to deliver dental stem cells of the apical papilla for regenerative medicine. *Regenerative Medicine* 2015;10(2):153-167.
8. Vanacker J, Viswanath A, De Berdt P, Everard A, Cani PD, Bouzin C, et al. Hypoxia modulates the differentiation potential of stem cells of the apical papilla. *Journal of endodontics* 2014 Sep;40(9):1410.
9. Yang J, Yuan G, Chen Z. Pulp Regeneration: Current Approaches and Future Challenges. *Frontiers in physiology* 2016;7:58.
10. Zhang N, Chen B, Wang W, Chen C, Kang J, Deng SQ, et al. Isolation, characterization and multi-lineage differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Molecular Medicine Reports* 2016 Jul;14(1):95-102.
11. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the Apical Papilla and Its Residing Stem Cells from Human Immature Permanent Teeth: A Pilot Study. *Journal of Endodontics* 2008;34(2):166-171.
12. Beyer Nardi N, da Silva Meirelles L. Mesenchymal stem cells: isolation, in vitro expansion and characterization. *Handbook of experimental pharmacology* 2006(174):249.
13. Prateptongkum E, Klingelhöffer C, Morsczech C. The influence of the donor on dental apical papilla stem cell properties. *Tissue & cell* 2015 Aug;47(4):382-388.
14. Ding G, Wang W, Liu Y, An Y, Zhang C, Shi S, et al. Effect of cryopreservation on biological and immunological properties of stem cells from apical papilla. *Journal of cellular physiology* 2010.May; 223(2):n/a.
15. Mao JJ, Kim SG, Zhou J, Ye L, Cho S, Suzuki T, et al. Regenerative endodontics: barriers and strategies for clinical translation. *Dental clinics of North America* 2012 Jul;56(3):639.
16. Huang GT. Dental pulp and dentin tissue engineering and regeneration: advancement and challenge. *Frontiers in bioscience (Elite edition)* 2011;3(2):788-800.
17. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM, Huang GT-. Histologic Characterization of Regenerated Tissues in Canal Space after the Revitalization/Revascularization Procedure of Immature Dog Teeth

- with Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics* 2010;36(1):56-63.
18. Nanci A, Ten AR. *Ten Cate's Oral Histology, development, structure and function*. Editorial Mosby. 6 ed. 2003.p.141-190.
19. Shi S, Bartold PM, Miura M, Seo BM, Robey PG, Gronthos S. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthodontics & craniofacial research* 2005, Aug; 8(3):191-199.
20. Lee B, Moon J, Chang H, Hwang I, Oh W, Hwang Y. A review of the regenerative endodontic treatment procedure. *Restorative dentistry & endodontics* 2015 Aug;40(3):179-187.
21. Hemmat S, Lieberman D, Most S. *An Introduction to Stem Cell Biology*. *Facial plast Surg* 2010 Oct;26(5):343-349.
22. Bakopoulou A, About I. Stem Cells of Dental Origin: Current Research Trends and Key Milestones towards Clinical Application. *Stem Cells International* 2016;2016:1-20.
23. Schuurs AHB, Gruythuysen RJM, Wesselink PR. Pulp capping with adhesive resin-based composite vs. calcium hydroxide: a review. *Dental Traumatology* 2000 Dec;16(6):240-250.
24. Zhou H, Shen Y, Wang Z, Li L, Zheng Y, Häkkinen L, et al. In vitro cytotoxicity evaluation of a novel root repair material. *Journal of endodontics* 2013 Apr;39(4):478-483.
25. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry--part I: stem cell sources. *Journal of Prosthodontic Research* 2012 July;56(3):151-165.
26. Lee J, Seo S. Biomedical Application of Dental Tissue-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells International* 2016;2016:1-7.
27. Martens W, Bronckaers A, Politis C, Jacobs R, Lambrichts I. Dental stem cells and their promising role in neural regeneration: an update. *Clin Oral Invest* 2013 Dec;17(9):1969-83.
28. Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT. Stem cell-based biological tooth repair and regeneration. *Trends in Cell Biology* 2010;20(12):715-722.

29. Duncan HF, Smith AJ, Fleming GJP, Cooper PR. Epigenetic modulation of dental pulp stem cells: implications for regenerative endodontics. *International Endodontic Journal* 2016 May;49 (5):431-446.
30. Gopinathan G, Kolokythas A, Luan X, Diekwisch TGH. Epigenetic Marks Define the Lineage and Differentiation Potential of Two Distinct Neural Crest-Derived Intermediate Odontogenic Progenitor Populations. *Stem Cells and Development* 2013 Jun 15;;22(12):1763-1778.
31. Robey PG, Kuznetsov SA, Ren J, Klein HG, Sabatino M, Stroncek DF. Generation of clinical grade human bone marrow stromal cells for use in bone regeneration. *Bone* 2015 Jan;70:87-92.

Autor de correspondencia:
Álvaro Andrés Rodríguez Sáenz.
alvaro.rodriiguez@outlook.com

Dirección de correspondencia:
Universidad El Bosque. Grupo Unidad de Investigación Básica Oral UIBO.
Vicerrectoría de Investigaciones.
Av. Cra 9 No. 131 A - 02 • Edificio Fundadores.
1101, Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

Artículo recibido: 10 de Octubre de 2016.
Artículo aprobado para publicación: 12 de Diciembre de 2016.