

Minirevisión. Los restos epiteliales de Malassez: ¿un posible papel en la regeneración periodontal?

Mini Review: The Epithelial Cell Rests of Malassez: A Role in Periodontal Regeneration?

Julio C. Rincón

Odontólogo. Especialista en Periodoncia, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Doctorado en Odontología, Universidad de Queensland, Australia. Profesor asociado y jefe del Departamento de Periodoncia, Universidad de Western Australia, Perth, Australia.

William G. Young

Profesor asociado de medicina oral y patología oral, Universidad de Queensland, Australia.

P. Mark Bartold

Departamento de Odontología, Universidad de Adelaida, Adelaida, Australia. Director del Centro de Investigaciones Odontológicas Colgate.

RESUMEN

Este artículo revisa varios aspectos generales acerca de los restos epiteliales de Malassez (REM) y se discuten brevemente las características históricas y morfológicas de estos elementos celulares. El origen embriológico de los REM se presenta como una consideración importante para entender los eventos asociados con la formación y los aspectos funcionales de estas células dentro del ligamento periodontal. La descripción ultraestructural de los REM se incluye para complementar las características morfológicas que diferencian estas células como elementos únicos del ligamento periodontal. Se discute, de igual forma, la capacidad única de los REM para sintetizar y secretar un número de proteínas relacionadas con células de origen mesenquimal, más que un origen ectodérmico. Estas consideraciones nos llevan a la hipótesis de uno de los papeles funcionales de los REM: está asociado no sólo al mantenimiento y función de los elementos celulares periodontales, sino que contribuye significativamente con eventos de regeneración periodontal.

PALABRAS CLAVE

Embriología, restos epiteliales de Malassez, regeneración periodontal, literatura de revisión como asunto.

ÁREA TEMÁTICA

Periodoncia

ABSTRACT

This article reviews general aspects about the epithelial cell rests of Malassez (ERM). The historical and general morphological features of the ERM are briefly described. The embryological derivation of the ERM is presented as an important consideration in understanding the events associated with their origin and possible functional roles within the periodontal ligament. The ultrastructural description of the ERM is also included to complement the morphological characteristics which distinguish these cells as the unique epithelial element of the periodontal ligament. The unique ability of these cells to synthesize and secrete a number of proteins usually associated with cells of mesenchymal origin, rather than ectodermal origin. Such considerations lead to our hypothesis that one of the functional roles of the ERM may lie not only their role in maintaining and contributing to the normal periodontal cellular elements and function but also contributing, in a significant manner, to periodontal regeneration.

KEY WORDS

Embryology, epithelial cell rests of Malassez, periodontal regeneration, review literature as topic.

THEMATIC FIELD

Periodontics

Artículo originalmente publicado en el *Journal of Periodontal Research* (2006 Aug; 41[4]: 245-52), de Blackwell Munksgaard©. Aceptado para publicación en el *J Period Res* el 28 de noviembre de 2005. Traducción al español, con permiso de la casa editora original, por Julio C. Rincón, del Departamento de Periodoncia, The University of Western Australia, Perth, WA 6009.

Rincón JC, Young WG, Bartold PM. Minirevisión. Los restos epiteliales de Malassez: ¿un posible papel en la regeneración periodontal? *Univ Odontol*. 2009 Ene-Jun; 28(60): 19-28.

Recibido para evaluación 22-08-2008
Aceptado para publicación 03-09-2008

Disponible en
<http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/>

INTRODUCCIÓN

Es muy difícil encontrar una revisión amplia acerca de los restos epiteliales de Malassez (REM) dentro de la literatura odontológica. Los REM son mencionados brevemente en la literatura dental y su existencia es difícilmente recordada por los odontólogos en general. Estos elementos celulares hacen parte de la estructura normal del ligamento periodontal y se cree que desempeñan un papel funcional importante que requiere mayor atención en investigación.

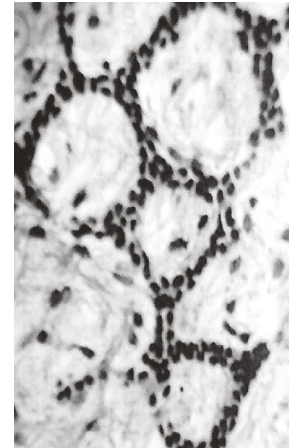
Los REM del ligamento periodontal fueron descritos, en primera instancia, en 1817, por Serres como *restes de l'organe de l'email* (restos del órgano de el esmalte).¹ Este investigador también sabía de la lámina epitelial de Hertwig, porque él también describió su atrofia y desaparición con el tiempo. Subsecuentes estudios hechos por histólogos confirmaron que las células epiteliales sufrían atrofia y desaparecían como estructuras periodontales en el adulto. Sin embargo, Malassez, en 1885,² presentó la primera descripción de estas células junto con su distribución en el ligamento periodontal. Él evaluó secciones histológicas longitudinales y transversales de dientes humanos adultos, hizo algunos dibujos y encontró que los REM formaban una malla alrededor de la raíz del diente. Desde entonces se le ha dado el crédito a Malassez por demostrar que estas células epiteliales continuaban presentándose en el ligamento periodontal adulto. Otros autores describieron posteriormente la morfología y localización de estas células de forma más detallada.³⁻⁹

Las características morfológicas de los REM han sido descritas utilizando métodos de histología y microscopía convencional.¹⁰ Los REM se pueden identificar fácilmente como pequeños cúmulos de células epiteliales dentro del ligamento periodontal, que se aproximan cercanamente a la superficie del cemento radicular. Cada célula tiene un núcleo que tiñe intensamente y un anillo de citoplasma pequeño, el cual es difícil de apreciar. Estas células tienen una proporción alta de núcleo, comparado con el tamaño del citoplasma. En secciones oblicuas de ligamento periodontal, los REM se pueden observar como una malla similar a una red de pescar que rodea la raíz del diente (figuras 1a y 1b).^{2,11-13}

A los REM se les atribuyen varias patologías dentales. Su vecindad con los tejidos radiculares periodontales y periapicales hace que estas células proliferen como respuesta a estímulos inflamatorios o neoplásicos durante el desarrollo. La proliferación de los REM se ha asociado con la formación de quistes del desarrollo, como el quiste gingival o el quiste periodontal lateral. Los quistes inflamatorios, como el quiste paradental o periapical también se originan comúnmente de los REM. Un número considerable de tumores odontogénicos se originan de igual manera a partir de los REM. Aunque el papel de los REM en lesiones patológicas dentales es importante, esta revisión se enfoca más

FIGURA 1A

APARIENCIA HISTOLÓGICA DE UNA MALLA COMPLETAMENTE FORMADA DE RESTOS EPITELIALES DE MALASSEZ



Nota: se pueden observar áreas de espacios degenerativos en la parte inferior izquierda de esta figura. Aumento 250X.

Copiado con permiso de Simpson HE. The degeneration of the rests of Malassez with age as observed by the apexstic technique. *Journal of Periodontology*, 1965; 36: 28-31.

FIGURA 1B

REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS RESTOS EPITELIALES DE MALASSEZ SIMILAR A UNA MALLA ALREDEDOR DE LA RAÍZ DEL DIENTE



Adaptado de Andreasen JO, Andreasen FM. *Essentials of traumatic injuries of the teeth*. Copenhagen: Munksgaard; 1990. p. 77.

en el papel que cumplen en funciones normales del ligamento periodontal y en el papel potencial en la regeneración periodontal.

ORIGEN EMBRIONARIO DE LOS REM

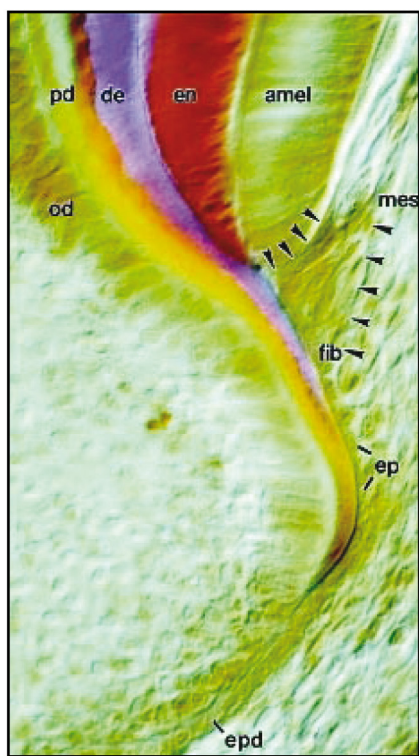
El origen de los REM se lleva a cabo durante el proceso de formación radicular, el cual comienza y coincide

con el proceso previo a la erupción del diente. En este momento el proceso de amelogénesis ha finalizado y la corona que no ha erupcionado completamente está cubierta por el epitelio reducido del esmalte.

El proceso de formación radicular empieza a partir de cambios mitóticos del asa cervical del órgano del esmalte. Éste se elonga en dirección apical y produce una capa doble de células epiteliales en forma de tubo, que proliferan sobre la línea que va a ser la futura unión cemento-dental de la raíz. Esta estructura es llamada lámina epitelial de Hertwig (LEH) y es la responsable directa de inducir la formación de dentina. Su superficie interna (epitelio adamantino interno de la papila dental) induce la diferenciación odontoblástica en las células mesenquimales adyacentes, y estas células comienzan a secretar posteriormente matriz de dentina (figura 2a).

FIGURA 2A

APARIENCIA HISTOLÓGICA DE LA LÁMINA EPITELIAL RADICULAR DE HERTWIG (LEH) Y LA SUBSECUENTE FORMACIÓN DE LOS RESTOS EPITELIALES DE MALASSEZ EN UNA SECCIÓN DE MOLAR DE RATÓN 10 DÍAS POSTNATAL TEÑIDA CON AZAN*



* La doble capa de LEH es observada en el ápice, pero pierde su continuidad en la capa ameloblástica. Las células mesenquimales y las estructuras fibrosas ocupan la superficie radicular en desarrollo que no está cubierta por LEH. Células epiteliales aisladas se localizaron dentro de los tejidos mesenquimales. Aumento 600X.

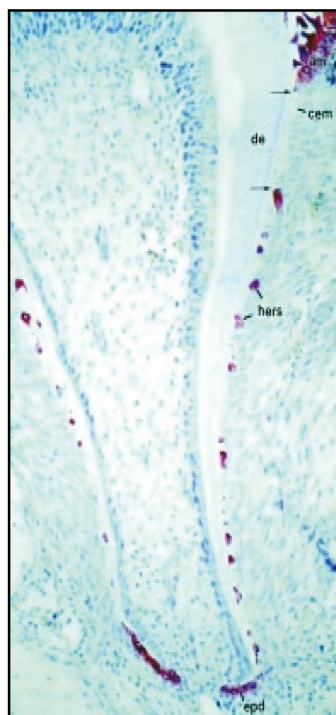
Amel: ameloblastos; de: dentina; en: esmalte; ep: células epiteliales; epd: células del diafragma epitelial; fib: elementos fibroblásticos; mes: células mesenquimales; od: odontoblastos; pd: pre-dentina.

Copia con permiso de Diekwisch TG. The developmental biology of cementum. Int J Dev Biol. 2001; 45: 695-706.

Tan pronto como la capa externa de dentina inicia su calcificación, las células epiteliales adyacentes de la vaina epitelial (epitelio adamantino externo) se separan de su superficie y empiezan a aparecer espacios en el borde de esta lámina. El resultado es la producción de franjas de células epiteliales que se llaman REM (figura 2b). Además, coincidiendo con la fenestración de la lámina epitelial, las células mesenquimales del folículo dental se mueven a través de las nuevas aperturas y se adhieren a la superficie externa de la nueva dentina que está en proceso de formación. Las células se alinean por sí mismas a esta superficie, se diferencian en cementoblastos y comienzan el proceso de formación del cemento.¹⁴

FIGURA 2B

MARCACIÓN DE CÉLULAS EPITELIALES DURANTE EL INICIO DE CEMENTOGÉNESIS UTILIZANDO UNA INMUNOGLOBULINA ANTIQUERATINA, EN UNA RAÍZ DE MOLAR DE RATÓN DE 20 DÍAS POSTNATAL



Aumento de 72X. cem: cemento; de, dentina; epd: células del diafragma epitelial; hers: lámina epitelial radicular de Hertwig.

Copia con permiso de Diekwisch TG. The developmental biology of cementum. Int J Dev Biol. 2001; 45: 695-706.

Las franjas de fibras colágenas son insertadas dentro de las fenestraciones y se incorporan a la inserción del cemento en desarrollo. La inserción de estas fibras al hueso alveolar constituye la inserción funcional que sostiene el diente. Una vez la formación del diente ha terminado, los remanentes del órgano del esmalte y la lámina epitelial son el epitelio reducido del esmalte y los REM, respectivamente.¹⁵⁻¹⁷ Algunos autores han sugerido la existencia de una continuidad entre los REM y el epitelio reducido del esmalte y el futuro epitelio de unión del surco gingival.¹⁸⁻¹⁹

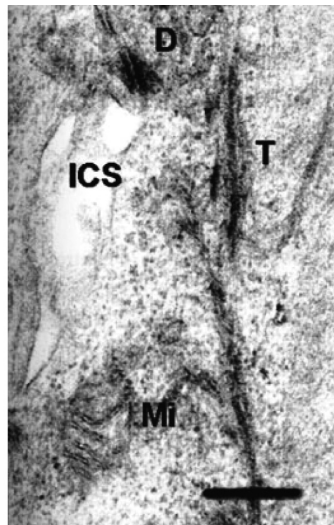
ULTRAESTRUCTURA DE LOS REM

La microscopía electrónica de transmisión (MET) se ha utilizado para identificar los REM. Varios estudios han mostrado la presencia de tonofilamentos y desmosomas. Estas características ultraestructurales sirven para identificar la naturaleza epitelial de estas células al compararlas con fibroblastos y cementoblastos periodontales.

Varios estudios han mostrado la presencia de una lámina basal al separar las islas de REM del tejido conectivo que las rodea.²⁰⁻²¹ Hemidesmosomas y uniones estrechas pueden ser identificadas rutinariamente. Un gran número de elementos finos (tonofilamentos) se encuentran dentro del citoplasma (figura 3).

FIGURA 3

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN DE RESTOS EPITELIALES DE MALASSEZ CULTIVADOS DE LIGAMENTO PERIODONTAL DE PORCINOS



Nota: un desmosoma D une las dos células epiteliales a lo largo del espacio intercelular ICS. Una mitocondria Mi se encuentra cerca al espacio intercelular. También se observan tonofilamentos T. Barra 500 nm.

Estos tonofilamentos se encuentran unidos en grupos llamados tonofibrillas, los cuales no aparecen en contacto directo con el cemento. La distancia promedio del cemento a los REM fue medida en tres diferentes zonas (apical: 21 micrones; media radicular: 33 micrones y cervical: 41 micrones), lo cual indica una migración coronal a distancia de la superficie radicular. Estudios subsecuentes de REM de humanos²² mostraron algunas características particulares de estas células epiteliales, como la presencia de núcleo irregular con heterocromatina densa, citoplasma con tonofilamentos, mitocondrias abundantes y un retículo endoplásmico rugoso pobremente desarrollado.

Varios estudios han presentado las mismas estructuras en REM de porcinos.²³⁻²⁶ La ultraestructura de

los REM en secciones histológicas de ligamento periodontal en ratas se asemeja a la de humanos y otros animales.²⁷⁻²⁹ Otros estudios han localizado y estudiado los REM alrededor de molares de rata.³⁰⁻³¹ Nuevamente, la naturaleza epitelial de estas células fue verificada por la presencia de tonofilamentos y desmosomas, una membrana basal con hemidesmosomas alrededor de los restos epiteliales. La ultraestructura de los REM de bovino³² es similar respecto a la presencia de desmosomas y tonofilamentos.

Un estudio de microscopía electrónica también mostró una aposición cercana de los REM entre las terminaciones nerviosas libres similares a las ruffinicas y la lámina basal de estas células.³³ El agrupamiento de los REM ha sido observado después de la reparación del ligamento periodontal finalizado el movimiento ortodóntico.³⁴ Recientemente se ha utilizado una técnica de marcación inmunológica con oro y MET para localizar los tonofilamentos y las citoqueratinas de los REM.³⁵

EXPRESIÓN PROTEICA DE LOS REM

Varios estudios han investigado la expresión de diferentes proteínas originadas por los REM. Éstas pueden clasificarse en varios grupos, como sigue: citoqueratinas y neuropéptidos, proteínas de matriz extracelular y proteínas de superficie celular, incluidos varios factores de crecimiento, citocinas y proteinasas degradadoras de matriz extracelular.

Citoqueratinas

La expresión de citoqueratinas por los REM ha sido descrita de diferentes formas: en lesiones periapicales de humanos,³⁶ en fístulas dentales en humanos,³⁷ en el ligamento periodontal de conejos,³⁵ en el ligamento periodontal de primates y humanos,³⁸ en el ligamento periodontal de ratas³⁹ y en el ligamento periodontal de bovinos (tabla 1).³²

También se han utilizado técnicas de inmunotinción para evaluar la expresión de varias proteínas epiteliales por parte de los REM. Se ha descrito la expresión de citoqueratina 5 y 19 en el ligamento periodontal normal de humanos y en lesiones periapicales.³⁶ La expresión de una amplia gama de queratinas (citoqueratina 5, 7, 8, 14, 15, 17, 18 y 19), algunas caderinas desmosomales (Dsg2 y DSC2) y proteínas asociadas a desmosomas citoplasmáticos (plakoflina I) ha sido también identificada con técnicas de inmunotinción en secciones de conejo y humano.³⁵

Más recientemente se ha mostrado la expresión de citoqueratinas en REM de humanos y primates.⁴⁰ Un estudio en bovinos identificó las siguientes citoqueratinas: citoqueratina 1, 5, 10 y 14 (anticuerpo 34BE12); citoqueratina 16 (anticuerpo LL025); citoqueratina 18 (anticuerpo DC10), y citoqueratina 19 (anticuerpo A53-B/A2). Los

TABLA 1

EXPRESIÓN DE CITOQUERATINAS POR LOS RESTOS EPITELIALES DE MALASSEZ CON DIFERENTES ANTICUERPOS

Especificidad por citoqueratinas	Anticuerpo	Especies y publicación	Prueba	ERM reacción
5	RCK102	Humano ³⁶	Inmunohistoquímica	+++
19	LP2K			+++
1, 5, 10, 14	34E12			+++
1,2,5,6,7,8,10,11,16,19	KL1	Mono	Inmunohistoquímica	+++
16	LL025	y		++
18	DC 10	humano ⁴⁰		++
19	A53-B/A2			++
5, 6, 8, 17, 19	MNF-16			+++
1, 5, 6, 8	PCK-26	Bovino ³²	Inmunohistoquímica	+++
13	KS-1AB			+++
Citoqueratinas ácidas	AE-1	Porcino ⁴¹	Inmunofluorescencia	+++
5	Lu-5			+++
5	AE 14			+++
7	RCK-105			+++
7	Ks 7.18			+++
8	Ks 8.42	Conejo		+++
8	Ks 8-17.2	y		+++
8	M20	humano ³⁵	Inmunofluorescencia	+++
14	CKB 1			+++
15	Krit 15			+++
17	E3			+++
18	KS 18.27			++
18	Ks 18.174			++
18	C 04			++
18	GP9			++
19	BA 16			+++
19	Ks 19.2			+++

+++; inmunorreacción fuerte; ++; inmunorreacción débil.

REM de bovino también han expresado variedades de citoqueratinas que incluyen: citoqueratinas 1, 5, 6, 8, 13, 17 y probablemente 19.³² No se mostró ninguna expresión para las citoqueratinas 1, 4, 10, 11 y 18. Las citoqueratinas ácidas expresadas por los REM pueden ser identificadas utilizando el anticuerpo epitelial AE-1.⁴¹

Otros estudios han utilizado el anticuerpo AE1/AE3 para la identificación inmunohistoquímica en diferentes especies.⁴²⁻⁴³ Estas observaciones y hallazgos han confirmado el fenotipo epitelial de estas células (figuras 4a y 4b).

Neuropéptidos

Un número de neuropéptidos, incluidos péptidos de relación genética con la calcitonina (CGRP),⁴⁴⁻⁴⁵ sustancia P (SP), péptido vasoactivo intestinal (VIP),⁴⁵⁻⁴⁶ receptor de tirosin cinasa A(TrkA) —un receptor de alta afinidad al factor de crecimiento neural⁴⁷⁻⁴⁸ y proteína paratiroidea similar a hormonas (PTHrP)⁴⁹ son expresados por los REM.

Proteínas de matriz extracelular y proteínas de superficie celular

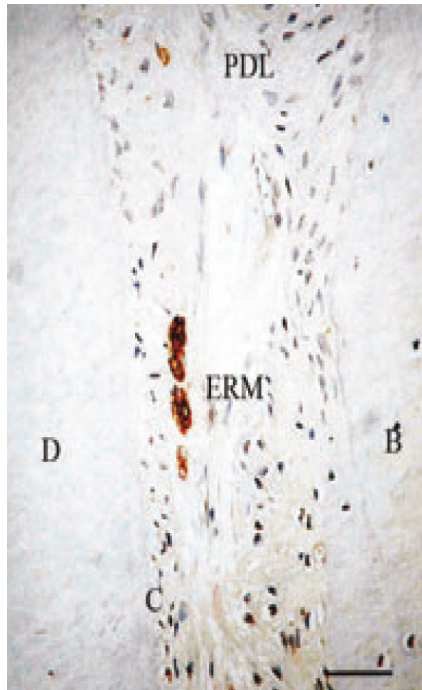
La expresión de diferentes tipos de proteínas extracelulares, factores de crecimiento y citocinas ha sido presentada por los REM. Mientras ya hace un tiempo se demostró la expresión de amelogenina y enamelin,⁵⁰ por la vaina epitelial de Hertwig, estudios más recientes de hibridación *in situ* han mostrado la expresión de ambas proteínas con algunas diferencias regionales.³⁹

Otras macromoléculas de matriz expresadas por los REM incluyen glicosaminoglicanos, ácido hialurónico, dermatansulfato, condroitinsulfato, colágeno tipo IV, fibronectina, laminina y laminina 5^{28,51-53} Interesantemente, estas células también sintetizan varias proteínas asociadas comúnmente con tejidos mesenquimales, más que tejidos epiteliales, como osteopontina, sialoproteína ósea y osteoprotegerina.^{42,54-57}

Otras proteínas expresadas por los REM incluyen moléculas de superficie celular, como calbindin D28 (una vitamina D dependiente de unión al calcio) y el factor

FIGURA 4A

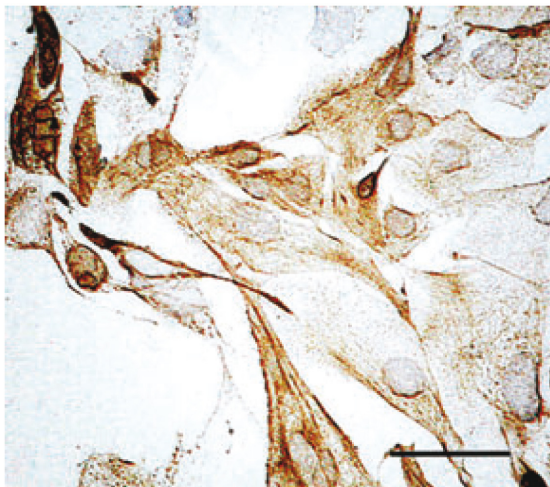
RESTOS EPITELIALES DE MALASSEZ INMUNOTEÑIDOS CON ANTICUERPO AE1/AE3 EN UNA SECCIÓN HISTOLÓGICA DE LIGAMENTO PERIODONTAL HUMANO (PDL)



Nota: los REM se ubican cerca al cemento (C). También se puede ver el hueso alveolar (B) barra 100 μ m.

FIGURA 4B

INMUNOTINCIÓN PARA CITOQUERATINAS DE LOS REM CULTIVADOS DE LIGAMENTO PERIODONTAL DE PORCINOS UTILIZANDO EL ANTICUERPO AE1/AE3



Nota: los límites citoplasmáticos se encuentran bien definidos a pesar de la ausencia de tinción en la membrana celular. El patrón de tinción de los tonofilamentos se ve con coloración café en el citoplasma alrededor del núcleo, bar 100 μ m.

de crecimiento epidérmico; factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epitelial, y las proteínas morfogenéticas 2 y 4; varias citocinas (entre éstas, interleucina 1- α , interleucina e interleucina 863); el factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), β defensina (BD-1) y las prostaglandinas E y F.⁵⁸⁻⁶⁴

Los REM también han mostrado la capacidad de degradar colágeno tanto intracelular como extracelularmente, por medio de la secreción de colagenasas, gelatinasas y metaloproteinasas de inhibición de tejido humano (TIMP).^{24,65-66} El mismo grupo de investigación ha mostrado que algunos factores patógenos o de virulencia promueven la secreción de colagenasas por parte del tejido epitelial, a través de la inducción de metaloproteinasas (MMP) (tabla 2).⁶⁷ El mismo grupo también ha mostrado que la producción de MMP por parte de los REM es inhibida por las tetraciclinas.⁶⁸ Las

TABLA 2

METALOPROTEINASAS DE MATRIZ DE MAMÍFEROS (MMP)
EXPRESIÓN POR LOS RESTOS EPITELIALES DE MALASSEZ

Proteasa	Número de MMP	ERM
Colagenasas		
Colagenasa-1	MMP-1	-
Colagenasa-2	MMP-8	-
Colagenasa-3	MMP-13	+ ⁶⁶
Colagenasa-4	MMP-18	-
Gelatinasas		
Gelatinasa A	MMP-2	+ ⁶⁷
Gelatinasa B	MMP-9	+ ⁶⁷
MMP de unión a membrana		
MT1-MPP	MMP-14	-
MT2-MPP	MMP-15	-
MT3-MPP	MMP-16	-
MT4-MPP	MMP-17	-
MT5-MPP	MMP-24	-
MT6-MPP	MMP-25	-
Estromelisin		
Stromelysina-1	MMP-3	+ ⁶⁷
Stromelysina-2	MMP-10	-
Stromelysina-3	MMP-11	-
Matrilisin		
Matrilisina	MMP-7	-
Matrilisina-2/Endometasa	MMP-26	-
Otras MMP		
Metaloelastasa	MMP-12	-
RASI, Stromelysina-4	MMP-19	-
Enamelisina	MMP-20	-
XMMP	MMP-21	-
(pollo)	MMP-22	-
(humano homólogo)	MMP-27	-
CA-MMP	MMP-23 A,B	-
Epilisina	MMP-28	-

+: Expresión reportada para MMP.

quimotripsinas similares a enzimas afectan una gran familia de proteasas de serina que degradan uniones peptídicas. Estas enzimas también han sido purificadas de REM en cultivo.⁶⁹

REM Y REGENERACIÓN PERIODONTAL

La principal meta en la terapia periodontal es restaurar los tejidos destruidos a su forma y función original, y requiere la regeneración de los tejidos conectivos periodontales mediante la formación de nuevo cemento y nuevo hueso y la inserción de nuevas fibras de tejido conectivo.⁷⁰⁻⁷⁴ En general, la regeneración del periodonto implica colaboración e integración de varios tipos celulares, incluidos fibroblastos del tejido conectivo gingival (GF), fibroblastos de ligamento periodontal (PDLF), cementoblastos y osteoblastos, células endoteliales y macrófagos.⁷⁵

Un elemento celular subestimado dentro del ligamento periodontal es el conformado por los REM. A pesar de que éstos rodean la raíz dental y se ubican muy cerca del cemento radicular y vasos sanguíneos, hasta la fecha no se ha descrito un papel funcional para estas células. Es importante resaltar que los REM expresan un número de proteínas relacionadas con cemento y con hueso, lo cual las relaciona con un papel regenerativo (figura 5).

Resultados de estudios de hibridación *in situ* indican que las moléculas de adhesión osteopontina y sialoproteína ósea son expresadas por el cemento a lo largo de la superficie radicular durante la etapa temprana

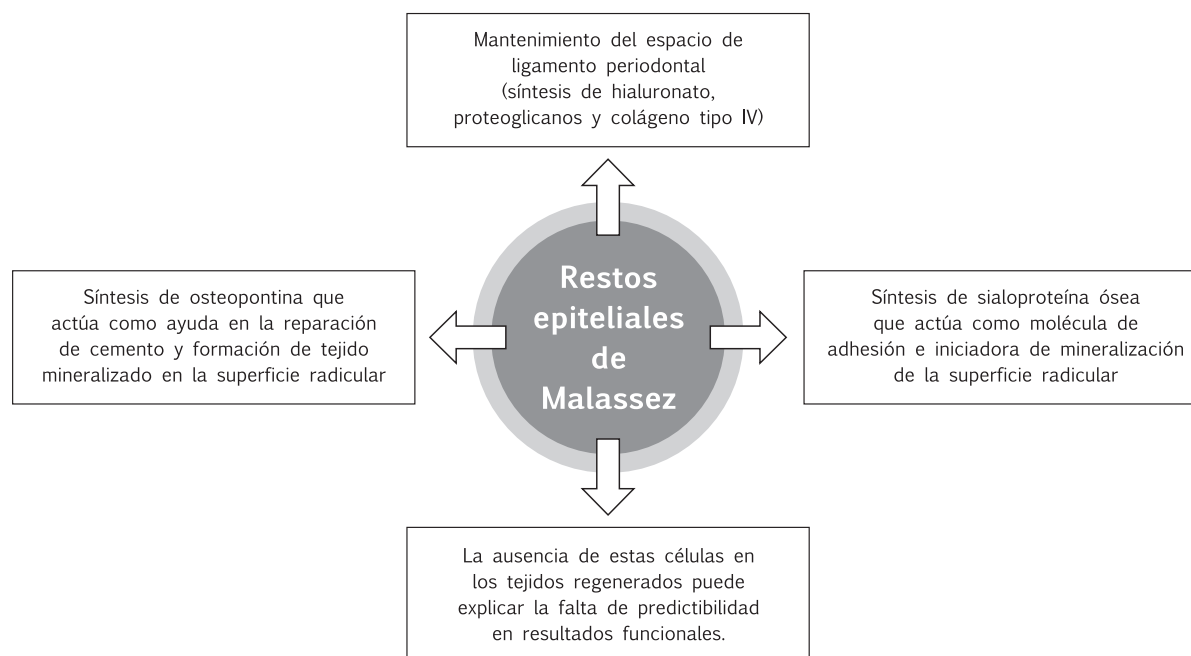
de desarrollo radicular; de igual manera, en dientes con formación radicular completa. En contraste, las células que expresan colágeno, proteoglicanos y otro número de macromoléculas de matriz extracelular se encuentran rodeando los tejidos conectivos duros y blandos.⁷⁶⁻⁷⁹

El concepto de que los REM pueden estar relacionados con el desarrollo de los cementoblastos ha estado creciendo recientemente. Se ha visto que un gran número de células epiteliales muestran un retículo endoplasmático y un aparato de Golgi bien desarrollados, pero carecen de marcadores intracelulares para proteínas de matriz de esmalte, lo que apoya la idea de la presencia de gránulos secretores en la lámina epitelial de Hertwig, no sólo en la producción de proteínas de matriz de esmalte.⁸⁰ Las células epiteliales de la vaina radicular de Hertwig pueden tener la capacidad de producir otras proteínas, como constituyentes de matriz de cemento.^{81,82} El saber si los REM descendientes de estas células retienen funciones similares está por establecerse.

La osteopontina y la sialoproteína ósea son expresadas por células relacionadas con la formación de tejidos mineralizados, como hueso y cemento. La osteopontina también se encuentra expresada por células de nuevo ligamento periodontal.⁸³ La sialoproteína ósea se localiza en el cemento y el hueso, mientras que la osteopontina se distribuye con gran expresión en el ligamento periodontal, en cemento y en hueso.⁸⁴ La osteopontina se encuentra asociada con eventos de reparación del cemento.⁸⁵ Estudios recientes han mostrado una expresión intensa de osteopontina por parte de los REM, lo

FIGURA 5

FUNCIONES PUTATIVAS DE LOS RESTOS EPITELIALES DE MALASSEZ EN REGENERACIÓN PERIODONTAL



cual sugiere una función potencial de estas células en procesos de mineralización de tejidos a lo largo de la superficie radicular durante el proceso de desarrollo y posiblemente en el proceso de regeneración.^{42, 54-57}

La osteopontina se ha asociado con la formación ectópica de cristales, pues se sabe que su papel es controlar la extensión y el crecimiento de nucleación de cristales de hidroxiapatita.^{85,86} Además, la osteopontina se ha reportado como inhibidor de eventos apoptóticos, así como de eventos asociados con inflamación. Esta capacidad puede tener una similitud con la regulación de células hacia los sitios durante el desarrollo y la cicatrización del cemento.^{87,88}

Las funciones sugeridas de la sialoproteína ósea incluyen actuar como molécula de adhesión para mantener las células necesarias en la superficie radicular y también actuar como iniciadora de formación mineral a lo largo de la superficie radicular.⁸⁹ La expresión temporal y especial de sialoproteína ósea durante la cementogénesis y la formación ósea está de acuerdo con el papel de esta molécula de promover la formación mineral. Por lo tanto, mientras la osteopontina y la sialoproteína ósea tienen una posible función en reclutar y mantener células en forma selectiva, un papel igualmente importante puede estar relacionado con el control de mineralización a lo largo de la superficie radicular.⁹⁰

Una función de los REM puede estar relacionada con mantener el espacio de ligamento periodontal.⁹¹ Esto fue propuesto después de reimplantar dientes experimentalmente y observar que los REM siempre se encontraban en áreas de ligamento periodontal vital de estos dientes reimplantados. Una prueba adicional del papel de mantenimiento de espacio de ligamento periodontal se muestra al encontrar ausencia de estas células en el ligamento periodontal regenerado y estrechamiento del espacio de ligamento periodontal en estos sitios.^{92,93}

Sin embargo, dos estudios recientes han descrito la falta de REM en el ligamento periodontal regenerado en primates y en humanos después de procedimientos de regeneración periodontal.^{38,40} Se sugirió, entonces, que los REM no tenían el potencial de formarse nuevamente después de procedimientos de regeneración. Dado el caso que los REM pueden ser aislados y cultivados exitosamente, esta conclusión puede ser errónea y que el ambiente local del periodonto en reparación no sea adecuado para procesos de migración y proliferación de estas células.

Además, debido a la ubicación estratégica e importante de estas células en el ligamento periodontal sano, junto con su capacidad de secretar moléculas de matriz formadoras de cemento, es nuestra hipótesis el que estas células deben ser cruciales para una regeneración periodontal exitosa y predecible. En efecto, el concepto de regeneración periodontal se basa en la meta de regenerar los tejidos de soporte perdidos a consecuencia

de enfermedad periodontal inflamatoria.⁹⁴ Por lo tanto, los REM deben estar presentes después de procedimientos periodontales regenerativos, como parte de la reconstrucción estructural y funcional de los elementos del ligamento periodontal.

CONCLUSIÓN

En conclusión, debido a que los REM desempeñan un papel importante dentro del aparato periodontal normal sano, su presencia después y durante procesos de regeneración periodontal debe ser considerada esencial. Más estudios biomoleculares son necesarios para ayudar a explicar el papel básico de estas células dentro del ligamento periodontal regenerado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serres A. Essai sur L'anatomie et la physiologie des dents ou nouvelle théorie de la dentition. Mequignon-Marvis, Paris. 1817; 28.
2. Malassez L. Sur l'existence de restes épithéliaux autour de la racine des dents chez l'homme adulte et à l'état normal (debris épithéliaux paradentaires). Arch Physiol. 1885; 5: 129-48.
3. Mummery JH. Studies and Dental Histology II. The Sheath of Hertwig and the Epithelial Debris. Dental Cosmos. 1921; 63: 1207-15.
4. Noyes FB, Thomas NG. Dental histology and embryology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1921.
5. Orban B. Ist das 'Paradentium' eine 'organische Einheit'. Stomat. 1926; 24: 515-25.
6. Orban B. The epithelial network in the periodontal membrane. J Am Dent Assoc. 1952; 44: 632-25.
7. Reeve C, Wentz F. Epithelial rests in the periodontal ligament. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1962; 15: 785-93.
8. Reitan K. Behaviour of Malassez epithelial rests during orthodontic tooth movement. Acta Odontol Scand. 1961; 19: 443-68.
9. Wentz FM, Weinmann JP, Schour I. The prevalence, distribution and morphologic changes of the epithelial remnants in the molar region of the rat. J Dent Res. 1950; 29: 3-12.
10. Ten Cate AR. The epithelial cell rests of Malassez and the genesis of the dental cyst. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1972; 34: 956-64.
11. Black GV. The fibers and glands of the periodontal membrane. Dental Cosmos. 1899; 41: 101-22.
12. Simpson HE. The degeneration of the rests of Malassez with age as observed by the apoxestic technique. J Periodontol. 1965; 36: 28-31.
13. Spouge JD. The rests of Malassez and chronic marginal periodontitis. J Clin Periodontol. 1984; 11: 340-7.
14. Diekwisch TG. The developmental biology of cementum. Int J Dev Biol. 2001; 45: 695-706.
15. Spouge JD. A new look at the rests of Malassez. A review of their embryological origin, anatomy, and possible role in periodontal health and disease. J Periodontol. 1980; 51: 437-44.
16. Spouge JD. Rests of Malassez and chronic marginal periodontal disease. J Can Dent Assoc. 1980; 46: 712-6.
17. Thurley DC. Development, growth and eruption of permanent incisor teeth in Romney sheep. Res Vet Sci. 1985; 39: 127-38.
18. Grant DB, Bernic S. A possible continuity between epithelial rests and epithelial attachment in miniature swine. J Periodontol. 1969; 40: 23-31.

19. Spouge JD. A study of epithelial odontogenic residues in the pig. *J Periodontol.* 1986; 57: 164-71.
20. Valderhaug J, Zander HA. Relationship of 'epithelial rests of Malassez' to other periodontal structures. *Periodontics.* 1967; 5: 254-8.
21. Valderhaug JP, Nylen MU. Function of epithelial rests as suggested by their ultrastructure. *J Periodont Res* 1966; 1: 69-78.
22. Hamamoto Y, Nakajima T, Ozawa H. Ultrastructure of epithelial rests of Malassez in human periodontal ligament. *Arch Oral Biol.* 1989; 34: 179-85.
23. Birek C, Aubin JE, Bhargava U, Brunette DM, Melcher AH. Dome formation by oral epithelia in vitro. *In Vitro.* 1982; 18: 382-92.
24. Birek P, Wang HM, Brunette DM, Melcher AH. Epithelial rests of Malassez in vitro: phagocytosis of collagen and the possible role of their lysosomal enzymes in collagen degradation. *Lab Invest.* 1980; 43: 61-72.
25. Brunette DM. Mechanical stretching increases the number of epithelial cells synthesizing DNA in culture. *J Cell Sci.* 1984; 69: 35-45.
26. Kanoza RJ, Brunette DM, Purdon AD, Sodek J. Isolation and identification of epithelial-like cells in culture by a collagenase-separation technique. *In Vitro.* 1978; 14: 746-53.
27. Hamamoto Y, Nakajima T, Ozawa H. Ultrastructural and histochemical study on the morphogenesis of epithelial rests of Malassez. *Arch Histol Cytol.* 1989; 52: 61-70.
28. Hamamoto Y, Suzuki I, Nakajima T, Ozawa H. Immunocytochemical localization of laminin in the epithelial rests of Malassez of immature rat molars. *Arch Oral Biol.* 1991; 36: 623-6.
29. Yamasaki A, Pinerio GJ. An ultrastructural study of human epithelial rests of Malassez maintained in a differentiated state in vitro. *Arch Oral Biol.* 1989; 34: 443-51.
30. Beertsen W, Everts V. Autodesmosomes in epithelial cells of rests of Malassez in the incisor and molar periodontal ligament of the mouse. *Arch Oral Biol.* 1979; 24: 239-41.
31. Wesselink PR, Beertsen W. The prevalence and distribution of rests of Malassez in the mouse molar and their possible role in repair and maintenance of the periodontal ligament. *Arch Oral Biol.* 1993; 38: 399-403.
32. Berkovitz BK, Whatling R, Barrett AW, Omar SS. The structure of bovine periodontal ligament with special reference to the epithelial cell rests. *J Periodontol.* 1997; 68: 905-13.
33. Lambrichts I, Creemers J, Van Steenberghe D. Periodontal neural endings intimately relate to epithelial rests of Malassez in humans. A light and electron microscope study. *J Anat.* 1993; 182: 153-62.
34. Brice GL, Sampson WJ, Sims MR. An ultrastructural evaluation of the relationship between epithelial rests of Malassez and orthodontic root resorption and repair in man. *Aust Orthod J.* 1991; 12: 90-4.
35. Peters BH, Peters JM, Kuhn C, Zoller J, Franke WW. Maintenance of cell-type-specific cytoskeletal character in epithelial cells out of epithelial context: cytokeratins and other cytoskeletal proteins in the rests of Malassez of the periodontal ligament. *Differentiation.* 1995; 59: 113-26.
36. Gao Z, Mackenzie IC, Williams DM, Cruchley AT, Leigh I, Lane EB. Patterns of keratin expression in rests of Malassez and periapical lesions. *J Oral Pathol.* 1988; 17: 178-85.
37. Gao Z, Mackenzie IC, Pan S, Shi J. Epithelial lining of sinus tracts associated with periapical disease: an immunocytochemical study using monoclonal antibodies to keratins. *J Oral Pathol Med.* 1991; 20: 228-33.
38. Sculean A, Lioubavina N, Theilade J, Karring T. Absence of Malassez epithelial rests in the regenerated periodontal ligament. A pilot study in the monkey. *J Periodont Res.* 1998; 33: 310-14.
39. Fong CD, Hammarstrom L. Expression of amelogenin and amelogenin in epithelial root sheath remnants of fully formed rat molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 90: 218-23.
40. Sculean A, Berakdar M, Pahl S et al. Patterns of cytokeratin expression in monkey and human periodontium following regenerative and conventional periodontal surgery. *J Periodont Res.* 2001; 36: 260-8.
41. Uitto VJ, Larjava H, Peltonen J, Brunette DM. Expression of fibronectin and integrins in cultured periodontal ligament epithelial cells. *J Dent Res.* 1992; 71: 1203-11.
42. Rincon JC, Xiao Y, Young WG, Bartold PM. Production of osteopontin by cultured porcine epithelial cell rests of Malassez. *J Periodont Res.* 2005; 40: 417-26.
43. Kat PS, Sampson WJ, Wilson DF, Wiebkin OW. Distribution of the epithelial rests of Malassez and their relationship to blood vessels of the periodontal ligament during rat tooth development. *Aust Orthod J.* 2003; 19: 77-86.
44. Heyeraas KJ, Kvinnsland I, Byers MR, Jacobsen EB. Nerve fibers immunoreactive to protein gene product 9.5, calcitonin gene-related peptide, substance P, and neuropeptide Y in the dental pulp, periodontal ligament, and gingiva in cats. *Acta Odontol Scand.* 1993; 51: 207-21.
45. Kvinnsland IH, Tadokoro O, Heyeraas KJ, Kozawa Y, Vandevska-Radunovic V. Neuroendocrine cells in Malassez epithelium and gingiva of the cat. *Acta Odontol Scand.* 2000; 58: 107-12.
46. Tadokoro O, Maeda T, Heyeraas KJ, Vandevska-Radunovic V, Kozawa Y, Hals Kvinnsland I. Merkel-like cells in Malassez epithelium in the periodontal ligament of cats: an immunohistochemical, confocal-laser scanning and immunoelectron-microscopic investigation. *J Periodont Res.* 2002; 37: 456-63.
47. Woodnutt DA, Byers MR. Morphological variation in the tyrosine receptor kinase immunoreactive periodontal ligament epithelium of developing and mature rats. *Arch Oral Biol.* 2001; 46: 163-71.
48. Yamashiro T, Fujiyama K, Fukunaga T, Wang Y, Takano-Yamamoto T. Epithelial rests of Malassez express immunoreactivity of TrkA and its distribution is regulated by sensory nerve innervation. *J Histochem Cytochem.* 2000; 48: 979-84.
49. Beck F, Tucci J, Russell A, Senior PV, Ferguson MW. The expression of the gene coding for parathyroid hormone-related protein (PTHrP) during tooth development in the rat. *Cell Tissue Res.* 1995; 280: 283-90.
50. Hamamoto Y, Nakajima T, Ozawa H, Uchida T. Production of amelogenin by enamel epithelium of Hertwig's root sheath. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 81: 703-09.
51. Yoshida N, Yoshida K, Aberdam D et al. Expression and localization of laminin-5 subunits in the mouse incisor. *Cell Tissue Res.* 1988; 292: 143-9.
52. Merrilees MJ, Sodek J, Aubin JE. Effects of cells of epithelial rests of Malassez and endothelial cells on synthesis of glycosaminoglycans by periodontal ligament fibroblasts in vitro. *Dev Biol.* 1983; 97: 146-53.
53. Abiko Y, Saitoh M, Inoue T, Shimono M, Kaku T. Laminin localization and gelatinolytic activity of epithelial rest of Malassez grown on titanium. *Bull Tokyo Dent Coll.* 1994; 35: 55-9.
54. Mouri Y, Shiba H, Mizuno N, Noguchi T, Ogawa T, Kurihara H. Differential gene expression of bone-related proteins in epithelial and fibroblastic cells derived from human periodontal ligament. *Cell Biol Int.* 2003; 27: 519-24.
55. Hasegawa N, Kawaguchi H, Ogawa T, Uchida T, Kurihara H. Immunohistochemical characteristics of epithelial cell rests of Malassez during cementum repair. *J Periodont Res.* 2003; 38: 51-6.
56. Rincon JC, Xiao Y, Young WG, Bartold PM. Enhanced proliferation, attachment and osteopontin expression of porcine periodontal cells with Emdogain. *Arch Oral Biol.* 2005; 50: 1047-54.
57. Mizuno N, Shiba H, Mouri Y, Xu W, Kudoth S, Kawaguchi H, et al. Characterization of epithelial cells derived from periodontal ligament by gene expression patterns of bone related and enamel proteins. *Cell Biol Int.* 2005; 29: 111-7.
58. Brunette DM, Heersche JN, Purdon AD, Sodek J, Moe HK, Assuras JN. In-vitro cultural parameters and protein and prosta-

- glandin secretion of epithelial cells derived from porcine rests of Malassez. *Arch Oral Biol.* 1979; 24: 199-203.
59. Liu F, Abiko Y, Nishimura M, Kusano K, Shi S, Kaku T. Expression of inflammatory cytokines and beta-defensin 1 mRNAs in porcine epithelial rests of Malassez in vitro. *Med Electron Microsc.* 2001; 34: 174-8.
 60. Onishi T, Ooshima T, Sobue S, Tabata MJ, Maeda T, Kurisu K, et al. Immunohistochemical localization of calbindin D28k during root formation of rat molar teeth. *Cell Tissue Res.* 1999; 297: 503-12.
 61. Guajardo G, Okamoto Y, Gogen H, Shanfeld JL, Dobeck J, Herring AH, et al. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in cat paradental tissues during tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 118: 210-9.
 62. Lin LM, Wang SL, Wu-Wang C, Chang KM, Leung C. Detection of epidermal growth factor receptor in inflammatory periapical lesions. *Int Endod J.* 1996; 29: 179-84.
 63. Nordlund L, Hormia M, Saxen L, Thesleff I. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor receptors in human gingival epithelia. *J Periodont Res.* 1991; 26: 333-38.
 64. Thesleff I. Epithelial cell rests of Malassez bind epidermal growth factor intensely. *J Periodont Res.* 1987; 22: 419-21.
 65. Salonen J, Uitto VJ, Pan YM, Oda D. Proliferating oral epithelial cells in culture are capable of both extracellular and intracellular degradation of interstitial collagen. *Matrix.* 1991; 11: 43-55.
 66. Uitto VJ, Airola K, Vaalamo M, Johansson N, Putnins EE, Firth JD, et al. Collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation. *Am J Pathol.* 1998; 152: 1489-99.
 67. Firth JD, Putnins EE, Larjava H, Uitto VJ. Bacterial phospholipase C upregulates matrix metalloproteinase expression by cultured epithelial cells. *Infect Immun.* 1997; 65: 4931-6.
 68. Nip LH, Uitto VJ, Golub LM. Inhibition of epithelial cell matrix metalloproteinases by tetracyclines. *J Periodont Res.* 1993; 28: 379-85.
 69. Firth JD, Sue ES, Putnins EE, Oda D, Uitto VJ. Chymotrypsin-like enzyme secretion is stimulated in cultured epithelial cells during proliferation and in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodont Res.* 1996; 31: 345-54.
 70. Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol.* 1999; 19: 40-58.
 71. Egelberg J. Regeneration and repair of periodontal tissues. *J Periodont Res.* 1987; 22: 233-42.
 72. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol.* 1976; 47: 256-60.
 73. Meyer JR. The regenerative potential of the periodontal ligament. *J Prosthet Dent.* 1986; 55: 260-5.
 74. Pitaru S, McCulloch CA, Narayanan SA. Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing. *J Periodont Res.* 1994; 29: 81-94.
 75. Bartold PM, Narayanan AS. *Biology of periodontal connective tissues.* Chicago: Quintessence Publishing; 1998.
 76. MacNeil RL, Berry JE, Strayhorn CL, Shigeyama Y, Somerman MJ. Expression of type I and XII collagen during development of the periodontal ligament in the mouse. *Arch Oral Biol.* 1998; 43: 779-87.
 77. Macneil RL, Sheng N, Strayhorn C, Fisher LW, Somerman MJ. Bone sialoprotein is localized to the root surface during cementogenesis. *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 1597-606.
 78. MacNeil RL, Berry J, D'Errico J, Strayhorn C, Piotrowski B, Somerman MJ. Role of two mineral-associated adhesion molecules, osteopontin and bone sialoprotein, during cementogenesis. *Connect Tissue Res.* 1995; 33: 1-7.
 79. McKee MD, Nanci A. Osteopontin at mineralized tissue interfaces in bone, teeth, and osseointegrated implants: ultrastructural distribution and implications for mineralized tissue formation, turnover, and repair. *Microsc Res Tech.* 1996; 33: 141-64.
 80. Bosshardt DD, Nanci A. Hertwig's epithelial root sheath, enamel matrix proteins, and initiation of cementogenesis in porcine teeth. *J Clin Periodontol.* 2004; 31: 184-92.
 81. Bosshardt DD, Selvig KA. Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontol.* 2000; 13: 41-75.
 82. Bosshardt DD, Zalzal S, McKee MD, Nanci A. Developmental appearance and distribution of bone sialoprotein and osteopontin in human and rat cementum. *Anat Rec.* 1998; 250: 13-33.
 83. Lekic P, Sodek J, McCulloch CA. Osteopontin and bone sialoprotein expression in regenerating rat periodontal ligament and alveolar bone. *Anat Rec.* 1996; 244: 50-8.
 84. Ivanovski S, Li H, Haase HR, Bartold PM. Expression of bone associated macromolecules by gingival and periodontal ligament fibroblasts. *J Periodont Res.* 2001; 36: 131-41.
 85. Giachelli CM, Liaw L, Murry CE, Schwartz SM, Almeida M. Osteopontin expression in cardiovascular diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 760: 109-26.
 86. Hunter GK, Goldberg HA. Modulation of crystal formation by bone phosphoproteins: role of glutamic acid-rich sequences in the nucleation of hydroxyapatite by bone sialoprotein. *Biochem J.* 1994; 302: 175-9.
 87. Denhardt DT, Lopez CA, Rollo EE, Hwang SM, An XR, Walther SE. Osteopontin-induced modifications of cellular functions. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 760: 127-42.
 88. Feng B, Rollo EE, Denhardt DT. Osteopontin (OPN) may facilitate metastasis by protecting cells from macrophage NO-mediated cytotoxicity: evidence from cell lines down-regulated for OPN expression by a targeted ribozyme. *Clin Exp Metastasis.* 1995; 13: 453-62.
 89. Hunter GK, Kyle CL, Goldberg HA. Modulation of crystal formation by bone phosphoproteins: structural specificity of the osteopontin-mediated inhibition of hydroxyapatite formation. *Biochem J.* 1994; 300: 723-8.
 90. SayingNE, Giannobile WV, Somerman MJ. Molecular and cell biology of cementum. *Periodontol.* 2000; 24: 73-98.
 91. Loe H, Waerhaug J. Experimental replantation of teeth in dogs and monkeys. *Arch Oral Biol.* 1961; 3: 176-184.
 92. Inoue T, Enokiya Y, Hashimoto S, Fukumashi K, Shimono M. Homeostatic factors in periodontal ligament after wound healing. Effects of Malassez epithelial rests. *Jpn J Oral Biol.* 1993; 36: 58-69.
 93. Shimono M, Ishikawa T, Ishikawa H et al. Regulatory mechanisms of periodontal regeneration. *Microsc Res Tech.* 2003; 60: 491-502.
 94. Karring T. Regenerative periodontal therapy. *J Int Acad Periodontol.* 2000; 2: 101-109.

CORRESPONDENCIA

Julio C. Rincón
Oral Health Centre of Western Australia
17 Monash Ave NEDLANDS Perth, W. A. 6009, Australia
julio.rincon@uwa.edu.au

William G. Young
Departamento de Biología Oral y Cirugía
University of Queensland, St Lucia
Brisbane QLD 4067, Australia

P. Mark Bartold
Departamento de Odontología
Adelaide University
Frome Road, ADELAIDE, Adelaide S.A. 5005, Australia
mark.bartold@adelaide.edu.au