

Estrategias de ingeniería tisular de la pulpa dental: revisión de literatura

Strategies tissue engineering of dental pulp: a literature review

Víctor, Simancas-Escorcía ¹; Jorge, Romero-Polo ²

RESUMEN

Citación: Simancas-Escorcía, Víctor; Romero-Polo, Jorge, (2020). "Estrategias de ingeniería tisular de la pulpa dental: revisión de literatura". Ciencia y Salud Virtual; 12 (2), pp. 113-126. <https://doi.org/10.22519/21455333.1508>

Correspondencia: Víctor, Simancas-Escorcía:
vsimancasescorgia@hotmail.com

Recibido: 27-marzo-2020; **Aceptado:** 18-diciembre-2020; **Publicado:** 30-diciembre-2020.

Financiación: Autofinanciación. Agradecimientos al programa Bolívar Gana con Ciencia de la Gobernación de Bolívar, Colombia y la Fundación Ceiba

Derechos de autor: © 2020 Víctor, Simancas-Escorcía; Jorge, Romero-Polo. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Internacional Reconocimiento - No Comercial 4.0 de Creative Commons (CC BY-NC 4.0)

Introducción. La odontología actual experimenta una remarcable evolución gracias al desarrollo de alternativas que pretenden conservar la vitalidad pulpar. Una opción es la ingeniería tisular, que plantea la incorporación de células madre en un biomaterial para reconstruir un tejido con una estructura y función similar al original. **Objetivo.** Describir las estrategias de la ingeniería tisular enfocadas a la regeneración de la pulpa dental. **Método.** Fue realizada una revisión bibliográfica en las bases de datos Medline, EBSCO-Host y Scopus empleando los términos: Dental tissue engineering and/or strategy y Dental pulp regeneration entre los años 2008 a 2019. De los 6752 artículos encontrados, 85 fueron seleccionados y permitieron la descripción de tres estrategias de ingeniería tisular empleadas en la regeneración pulpar: la migración de células madre, la utilización de una matriz celular y el empleo de una matriz biomimética. **Resultados:** Se destacó la importancia de las células madre de origen dental, matrices y posibles combinaciones entre ellas. **Conclusiones.** Las estrategias descritas hacen uso de células madre principalmente de origen dental, destacando que la combinación de éstas con materiales bioactivos, hacen factible la formación de una pulpa dental equivalente in vitro e in vivo hasta ahora en etapa experimental.

Palabras clave: Ingeniería Tisular; Pulpa Dental; Células Madre; Regeneración.

¹ Investigador Grupo GITOU, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena. Colombia.

² Candidato a Magister en Epidemiología, Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

Background. Current dentistry experiences a remarkable evolution thanks to the development of alternative that seek to preserve pulp vitality. One option is tissue engineering, which involves the incorporation of stem cells into a biomaterial to reconstruct a tissue with a structure and function similar to the original. **Objective.** The aim is describing the strategies of tissue engineering focused on the regeneration of dental pulp. **Method.** A bibliographic review was performed in the Medline, EBSCO-Host and Scopus databases using the terms: dental tissue engineering and/or strategy and dental pulp regeneration between 2008 and 2019. Of the 6,752 articles found, 85 were selected and allowed the description of three tissue engineering strategies used in pulp regeneration: the migration of stem cells, the use of a cell matrix and the use of a biomimetic matrix. **Results.** The importance of stem cells of dental origin, matrices and possible combinations between them was highlighted. **Conclusions.** All the strategies described make use of stem cells mainly of dental origin, highlighting that the combination of these with bioactive materials, makes it possible to form an equivalent dental pulp in vitro and in vivo until now in an experimental stage.

Keywords: Tissue Engineering; Dental Pulp; Stem Cells; Regeneration.

INTRODUCCIÓN

La pulpa dental es un tejido conjuntivo laxo que se origina de las células ectomesenquimatosas de la papila dental. Este tejido contiene diferentes tipos de células dispersas al interior de una matriz extracelular densa, destacándose, las células endoteliales, las células perivasculares y las células musculares lisas. Las fibras nerviosas y células asociadas que permiten la inervación del tejido; los odontoblastos que fabrican y depositan la dentina; las células inmunitarias responsables de la defensa del tejido; los fibroblastos encargados de la renovación de la matriz extracelular y, las células madre mesenquimales (MSC) implicadas en los procesos de regeneración y reparación pulpo-dentinal se encuentran también presentes en esta matriz extracelular (1). Rodeando la pulpa dental se localiza la dentina, un tejido mineralizado elaborado por células especializadas denominadas odontoblastos.

Cuando el equilibrio fisiológico de la pulpa dental es alterado por lesiones traumáticas, preparaciones profundas o lesiones cariosas, los odontoblastos por su ubicación en la periferia pulpar y prolongaciones celulares en la dentina, son capaces de sintetizar una barrera que aísla el tejido pulpar del agente agresor. Esta barrera se denomina dentina reaccional, reparativa o terciaria (2). Si la agresión a la pulpa dental es limitada en el tiempo, el proceso de cicatrización, reparación y regeneración tisular permitirá el retorno de su estado fisiológico. Por el contrario, si la agresión es continua, una respuesta inflamatoria en todo el tejido pulpar puede provocar una estasis sanguínea periférica e hipoxia tisular irreversible hasta generar una necrosis. En este último contexto, el tratamiento indicado es la endodoncia. La terapia endodóntica convencional consiste en eliminar las bacterias y toxinas del

espacio endodóntico, seguido de una configuración de la forma del conducto y el sellado de éste con un material de obturación.

Uno de los materiales obturadores más utilizados en la terapia endodóntica es la gutapercha, caracterizado por ser biocompatible y termoplástico, pero no reabsorbible (3). Los dientes obturados con gutapercha registran una tasa de fracaso importante debido a defectos de sellado, contaminación bacteriana o la presencia de patologías infecciosas e inflamatorias de origen endodóntico en la región periapical (4). Dificultades en la preparación mecánica de los conductos radiculares y su desinfección son también aspectos que pueden condicionar el éxito de la terapia endodóntica. De otra parte, los dientes obturados con gutapercha suelen presentar una disminución en su resistencia y, en consecuencia, la posibilidad de padecer fracturas en el esmalte o en la dentina (5,6). Para disminuir los anteriores inconvenientes, las investigaciones se han interesado en la búsqueda de opciones terapéuticas alternativas a la terapia endodóntica tradicional. Por ello, el abordaje de una obturación endodóntica biológica que haga posible la sustitución del tejido pulpar por uno similar al tejido fisiológico, se ha convertido en un tema prioritario en la odontología.

Una prometedora estrategia terapéutica que pretende mantener y revertir el fracaso de los tratamientos endodónticos es la ingeniería tisular. Esta técnica propone la incorporación de células madre en un biomaterial, con el propósito de reconstruir un tejido estructural y funcionalmente similar al tejido fisiológico, gracias a la aplicación de los principios de la biología y la ingeniería (7). En este contexto, la ingeniería del complejo pulpo-dentinal consiste en regenerar el tejido pulpar, implantando en el endodonto un biomaterial en presencia o ausencia de células. Aunque la pulpa dental es considerada un tejido difícil de regenerar debido a su organización celular y tisular junto a su configuración anatómica única, varias estrategias terapéuticas de ingeniería de la pulpa dental han sido descritas en los últimos años. El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir las diferentes estrategias de la ingeniería tisular enfocadas a la regeneración de la pulpa dental, la importancia de las células y matrices empleadas en la ingeniería del complejo pulpo-dentinal de acuerdo a la evidencia científica actual.

MÉTODO

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica narrativa desarrollada mediante la aplicación de un protocolo y métodos que garantizaron la idoneidad en la identificación, almacenamiento y análisis de la información. Inicialmente se estableció un interrogante central, los procedimientos de la búsqueda bibliográfica, los criterios de inclusión y exclusión, junto al análisis y síntesis de la información recolectada. Nuestro interrogante central fue: ¿cuáles son los elementos constitutivos y estrategias de la ingeniería tisular utilizadas en la regeneración de la pulpa dental? Para ello, se procedió a una búsqueda electrónica de literatura en las bases de datos Medline (Pubmed), EBSCO-Host y Scopus (Science direct). Fueron utilizadas como palabras clave: Dental tissue engineering, Dental tissue engineering and/or strategy y Dental pulp regeneration.

Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta los artículos publicados entre 2008 y 2019, escritos en inglés, accesibles en textos completos y en formato PDF. Fueron excluidos tesis, periódicos, conferencias, noticias, comentarios y editoriales. La elección de los artículos seleccionados se determinó mediante la lectura de los resúmenes. Los artículos elegibles fueron exportados a Zotero, programa de gestión de referencias, donde fueron organizados y eliminados aquellas referencias bibliográficas duplicadas. Finalmente, se llevó a cabo un tamizaje de acuerdo al objetivo de la investigación y criterios de inclusión a los artículos encontrados, seguidos de la selección, lectura, análisis y discusión de los mismos.

Los resultados de la búsqueda electrónica de literatura permitieron obtener un total de 6752 artículos. 4526 correspondieron al término Dental tissue engineering, 703 para Dental tissue engineering and/or strategy y 1523 correspondiente a Dental pulp regeneration. Un total de 85 artículos fueron analizados y discutidos posterior al cumplimiento de los criterios de inclusión y objetivo de la investigación.

INGENIERÍA TISULAR

La ingeniería tisular es un dominio interdisciplinar que utiliza los principios y técnicas de ciencias de la vida y la ingeniería con el objetivo de desarrollar materiales capaces de rehabilitar, mejorar o reemplazar los tejidos no funcionales o severamente afectados. Su principio general asocia una matriz tridimensional con células autólogas/allogénicas y factores de crecimiento. Esta estrategia implica el conocimiento de los mecanismos regulatorios que preceden al desarrollo embrionario de tejidos y órganos a reparar o crear (8). Las etapas esenciales de la ingeniería tisular son resumidas en la Figura 1.

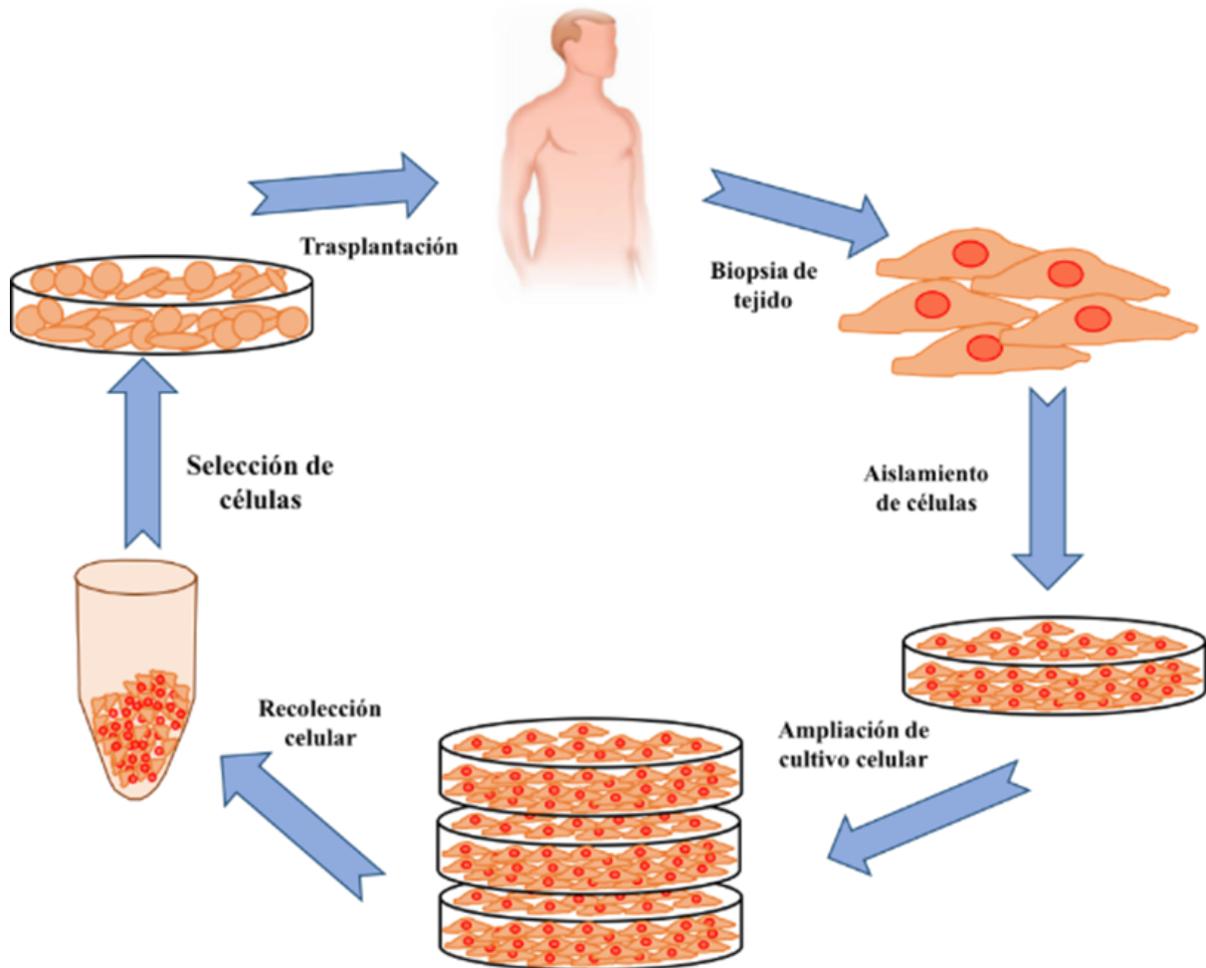
Existen varios elementos esenciales que hacen posible la implementación de la ingeniería tisular, entre ellos se destacan:

Células madre

Las células utilizadas en esta estrategia terapéutica son las células madre autólogas. Su empleo disminuye los problemas inmunitarios relacionados con la donación de órganos y rechazo de implantes (10). Las células madre, son capaces de dividirse a partir de una sola célula y diferenciarse en diversos tipos de células especializadas, además poseen una capacidad única de autorrenovación. Estas células constituyen un elemento esencial en la ingeniería tisular dada su contribución en la renovación fisiológica de los tejidos o la reparación en caso de lesiones (11). Las células madre pueden clasificarse según su maduración en dos tipos de células: pluripotentes (células madre embrionarias, células madre pluripotentes inducidas) y multipotentes (células madre adultas). Las células madre embrionarias, consideradas como pluripotentes contrariamente al cigoto, han perdido la capacidad de formar los anexos embrionarios (12). Sin embargo, su utilización es controversial desde el punto de vista ético-legal, dado que su

obtención requiere la destrucción de embriones humanos y, técnicamente son difíciles de obtener y cultivar. En ocasiones, las células madre embrionarias pueden producir tumores malignos o teratomas en el punto de inyección *in vivo* (13). Las células madre pluripotentes inducidas (iPS) presentan características similares a las células madre embrionarias a nivel morfológico, en su potencial de diferenciación y autorrenovación. Su principal ventaja es la reproductibilidad y capacidad a diferenciarse en los diversos tipos de células pertenecientes a los tres procesos del desarrollo embrionario (mesodermo, ectodermo o endodermo) (14). No obstante, se ha reportado que su cultivo prologando es capaz de inducir alteraciones genómicas (15).

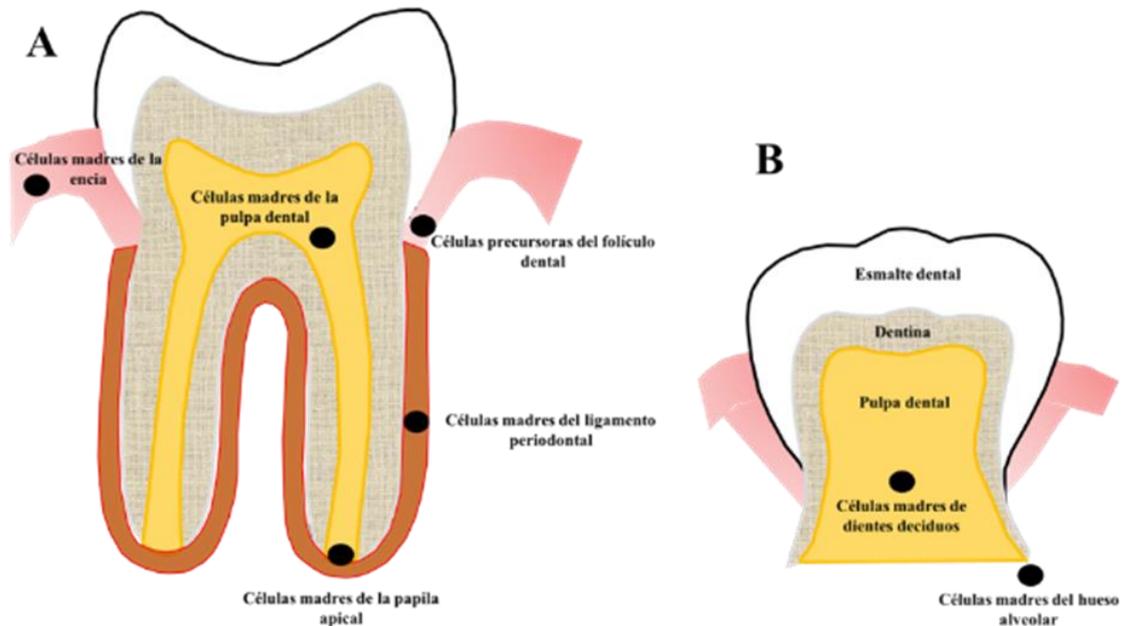
Figura 1. Representación esquemática de la ingeniería tisular



Las células madre adultas, permiten mantener la integridad tisular al facilitar la homeostasis en el recambio celular y/o la regeneración tisular. Son multipotentes dado que pueden diferenciarse en varios tipos de células dentro del mismo proceso del desarrollo embrionario (16). La mayor parte de células madre adultas derivan del mesodermo, incluida las células madre mesenquimales (MSC) (17). Actualmente, la literatura reporta varias poblaciones de MSC orales que ha sido propuestas en la terapia tisular e inmunoterapias regenerativas. Entre ellas, las MSC

de dientes primarios (18), las MSC del folículo dental (19), las MSC del ligamento periodontal (20), las MSC de la papila apical (21), las MSC de la pulpa dental (22), las MSC del hueso alveolar (23) y las MSC de la encía (24). Figura 2.

Figura 2. Localización anatómica de células madre en dientes permanentes (A) y dientes primarios (B)



Matrices (scaffolds)

En la ingeniería tisular un elemento fundamental es la utilización de una matriz bioactiva, considerada como la arquitectura que favorece las interrelaciones celulares y la formación de una matriz extracelular (MEC). Esta arquitectura debe ser capaz de imitar las funciones fisiológicas de la MEC y permitir la preservación de la capacidad de diferenciación de las células (25). Los elementos principales que integran la MEC son: glucoproteínas (colágeno, fibronectina), proteínas (elastina), glucosaminoglicanos, proteoaminoglicanos, la hidroxiapatita y fosfato de calcio, estas últimas en las matrices óseas (26).

Las matrices permiten la fijación, agregación, la morfología, captación de nutrientes y oxígeno por parte de las células. La elección de una matriz se realiza considerando propiedades como la porosidad, biocompatibilidad, conductividad tisular y la tasa de reabsorción (27). De acuerdo con Pandit *et al.* (28) las matrices tienen como rol principal el soporte de la migración celular, brindar un refuerzo estructural, formar una barrera contra elementos que dificulten la regeneración y, además, sirven en la adhesión celular. Las matrices se clasifican en: matrices biodegradables, matrices celularizadas/no celularizadas y, en matrices de acuerdo a su origen y forma.

Un estudio evaluó las MSC de la pulpa dental en combinación con matrices de colágeno con el propósito de reconstruir defectos óseos. Para ello, las matrices de

colágeno fueron implantadas en presencia o ausencia de las MSC de la pulpa dental, obteniendo como resultados la neoformación ósea en todas las muestras en presencia de la matriz de colágeno, pero de manera significativa en aquellas matrices implantadas en presencia de las MSC de la pulpa dental (29). Por su parte, las matrices híbridas también han sido presentadas como herramienta útil en la regeneración de la pulpa dental. Fahimipour *et al.* (30) fabricaron matrices híbridas de colágeno con betafosfato tricálcico (β -TCP) en 3D. El objetivo fue establecer un nuevo soporte capaz de permitir la diferenciación osteoblástica de MSC de la pulpa dental. Los resultados indicaron que la matriz híbrida colágeno/ β -TCP facilita una mayor proliferación y la actividad fosfatasa alcalina comparadas con las matrices fabricadas solo en colágeno. De otra parte, un estudio ha reportado la fabricación de una matriz a base de poliésteres biodegradables computarizado que cuando fue implantado en presencia de MSC de la pulpa dental, indujo la formación de más de 50 % de hueso en comparación con aquellas matrices donde solo fue utilizado los poliésteres biodegradables (31).

A pesar de los avances y esfuerzos en generar matrices que contribuyan de soporte de las células, en la actualidad no ha sido reportada una matriz ideal capaz inducir la regeneración completa de la pulpa dental. En consecuencia, en la búsqueda de conseguir una mejora sustancial en los elementos que integran la ingeniería tisular de la pulpa y de los tejidos dentales, diferentes estrategias han sido desarrolladas estos últimos años. Una de ellas consiste en utilizar biomateriales no celulares con el objetivo de atraer las células madre del huésped para regenerar las estructuras dentales. Otra estrategia, estimula la utilización de células madre en los biomateriales antes de ser implantados en los pacientes y finalmente, una tercera estrategia denominada estrategia biomimética, consiste a regenerar, imitando *in vitro* e *in vivo* las diferentes etapas del desarrollo dental a partir de la reasociación de células madre dentales (32).

Estrategia basada en la migración de células madre

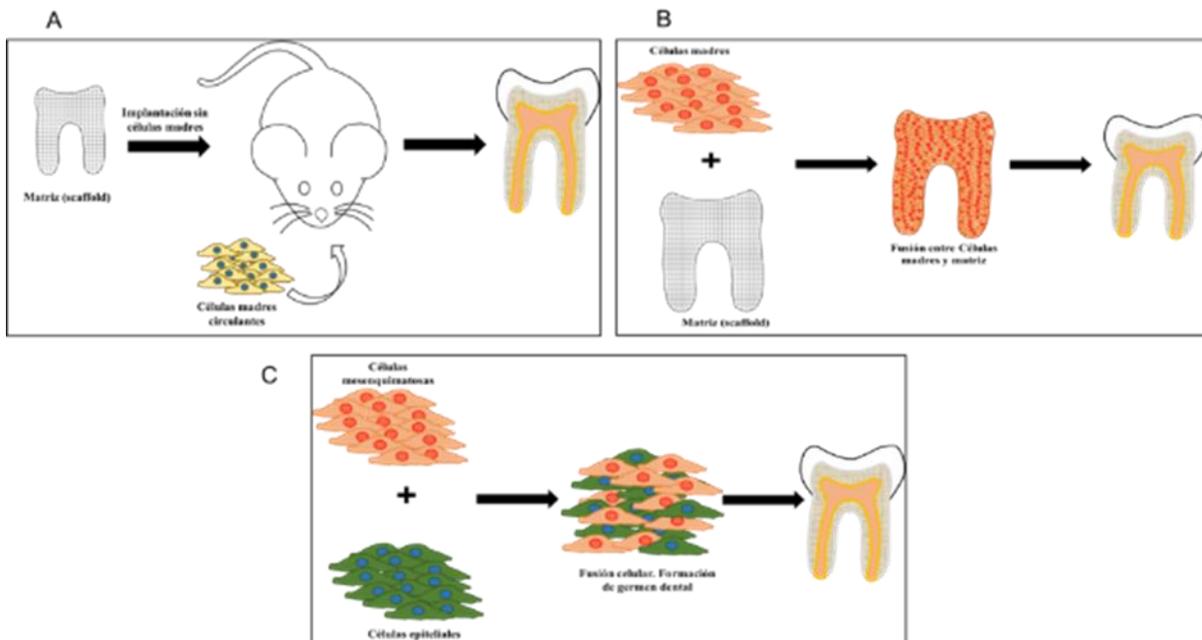
La utilización de biomateriales biodegradables en ingeniería dental permite regenerar un tejido en tres dimensiones. Estos biomateriales pueden ser de diferente naturaleza: constitutivos de la matriz extracelular, polímeros sintéticos, o ser productos a partir de materiales inorgánicos (33). La implantación de estos materiales en ensayos con animales parece inducir el reclutamiento de MSC circulantes, que posteriormente se diferencian en células específicas del tejido correspondiente. La aplicación de este principio es el fundamento de la estrategia de ingeniería tisular basada en la migración de las células madre (34). Figura 3 A.

Kim *et al.* (35) fueron los primeros en publicar resultados concernientes a la regeneración dental y de estructuras periodontales con la utilización de la estrategia basado en la migración de células madre. Por su parte, Iohara *et al.* (36) focalizados en la terapia con células madre trasplantaron células progenitoras autólogas de la pulpa (CD105+) en el canal radicular junto con factor 1 derivado de células estromales (SDF-1) en dientes maduros en un modelo animal. Los resultados permitieron dar constancia de una pulpa regenerada a los 14 días y una notable

formación de dentina. Esta experiencia con terapia celular resalta el potencial de las células CD105+ y su capacidad en la conservación de la pulpa dental. Recientemente, un hidrogel a base de una matriz dual colágeno-quitosano derivado de la MEC de la pulpa dental fue estudiado con el fin de establecer su capacidad en la migración, proliferación y diferenciación de MSC, junto a una eventual vascularización *in vivo*. Los resultados permitieron constatar que la matriz dual promovió una diferenciación odontogénica robusta de las MSC de la pulpa dental y de la medula ósea, acompañada de una extensa vascularización posterior a ser implantadas por vía subcutánea en los modelos animales (37). Dada la importancia de la vascularización para la regeneración pulpar, el estudio de Dissanayaka *et al.* (38) haciendo uso del hidrogel peptídico PuraMatrix™ como matriz, investigó el rol de las MSC de la pulpa dental en la angiogénesis y regeneración de una pulpa vascularizada *in vivo*. Los resultados mostraron que el hidrogel empleado fue capaz de contribuir a la supervivencia, migración celular y la formación de redes capilares. Los grupos cultivados con PuraMatrix™ evidenciaron un aumento de la MEC, vascularización y mineralización con respecto a la sola utilización del monocultivo de las MSC de la pulpa dental.

La evidencia científica encontrada en los trabajos que implementan la migración de células madre mediante la utilización de una matriz biocompatible, resaltan la importancia del microambiente que rodea a las células y hace posible la interacción de éstas y su migración. Estos dos últimos aspectos son esenciales en el éxito de la regeneración de la pulpa dental.

Figura 3. Estrategia de la ingeniería tisular dental. (A) Estrategia basada en la migración de células madre. (B) Estrategia basada en la utilización de una matriz celular. (C) Estrategia basada en la utilización de una matriz biomimética



Estrategia basada en la utilización de una matriz celular

Esta estrategia consiste en celularizar las matrices antes de ser implantadas, utilizando biomateriales biodegradables con células madre dentales o células madre adultas no dentales (39). Las células madre son aisladas y amplificadas *in vitro* antes de ser implantadas con el biomaterial. Luego, el biomaterial celularizado es cultivado varios días antes de ser implantados. Tal como la estrategia anterior, la matriz concede una talla y una forma particular que permite responder a diversas fuerzas mecánicas o fisiológicas, ejercidas a nivel del sitio de implantación. En esta estrategia, además de las características favorables a la adhesión celular, el biomaterial debe poseer propiedades bioactivas que favorezcan la regeneración de los tejidos dentales. Figura 3 B.

Zheng *et al.* (40) incorporaron fosfato de calcio en un biomaterial a base de poly-L-lactate-co-glycolylate (PLGA) para regenerar tejido óseo. La hidroxiapatita (HA), el tricalcio de fosfato (TCP) y el calcio deficiente de hidroxiapatita (CDHA) fueron puestos en contacto con las MSC de la pulpa dental acompañado de un molar de rata de 4 días postnatal o de un molar humano. Una proliferación y diferenciación de MSC de la pulpa dental fueron observadas. Los autores mencionaron una mejor viabilidad celular al interior del biomaterial con TCP en comparación con las otras combinaciones (HA y CDHA). Utilizando la TCP, los autores regeneraron una estructura pulpo-dental, pero sin la obtención del esmalte. Por su parte, Yang *et al.* (41) elaboraron un material compuesto de 70 % de PLGA y 30 % de TCP por deposición a baja temperatura y, constataron que estos materiales redujeron la acidez del medio de degradación. Hubo una disminución inicial del volumen y porosidad de este material que aumentó lentamente. Los resultados de este trabajo sugieren que las proporciones 70/30 de PLGA y TCP es una opción que debe considerarse al momento de pensar en la regeneración ósea.

En otro estudio, la fusión de gránulos de fosfato de calcio como matriz y de MSC de la pulpa dental fueron examinados. Los resultados indican que cuando estos dos elementos se hallaban juntos, se instauraron condiciones favorables para el crecimiento celular y el desarrollo odontogénico. Lo anterior pudo constatarse mediante el aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina y la regulación positiva de la sialofosfoproteína de la dentina (DSPP) y la proteína de la matriz dentinaria (DMP1) (42).

Estrategia basada en la utilización de una matriz biomimética

Esta estrategia toma en consideración la tendencia de las células a agregarse entre ellas. Aquí, la presencia de un biomaterial no es necesario, más bien las interacciones entre diferentes células es requerido, principalmente las células dentales embrionarias. Esto obedece a que las células dentales embrionarias son una fuente que hace posible el desarrollo dental dado su potencial odontogénico y señales esenciales en el desarrollo de los órganos dentales. Pero también se ha propuesto la utilización de células epitelio-mesenquimatosa, fundamentales en el desarrollo del órgano dental en su integralidad 43. Sin embargo, hoy día constituye

todo un desafío el reconstruir un diente a partir de células madre adultas no dentales. Por tal razón, se ha señalado que las células madre de la médula ósea y las células epiteliales derivadas de la mucosa oral representan candidatos potenciales en términos de células madre adultas autólogas. En efecto, estas células presentan una capacidad a formar un diente o diferentes partes de un diente a través de una estimulación apropiada (44). Figura 3 C.

Un reciente estudio desarrolló un tejido en ausencia de una matriz a partir de MSC de la pulpa dental humana, utilizando un cultivo tridimensional en presencia o ausencia de inductores osteogénicos. Los resultados indicaron una expresión elevada de genes relacionados con la formación ósea y una matriz calcificada mayor en aquellas MSC de la pulpa dental humana cultivadas en presencia de inductores osteogénicos (45). En la ingeniería dental, diferentes alternativas han sido testadas a fin de reproducir reasociaciones entre tejido/tejido, células/tejido o aun células/células (46). Las reasociaciones heterotópicas entre los tejidos dentales de incisivos y de tejidos dentales de molares tomados en diferentes estados embrionarios de los ratones, permitieron demostrar que en los dientes cultivados y las asociaciones, las estructuras parecidas a los vasos sanguíneos se situaron en el mesénquima periodontal sin convertirse en tejidos dentales (47).

Hu B *et al.* (48) mostraron que es necesario tener una gran cantidad de células mesenquimatosas para regenerar el órgano dental en su totalidad. Según estos autores, la ausencia de las células mesenquimatosas constituye uno de los límites de esta estrategia. Otra limitante encontrada en esta estrategia es la reportada por Ikeda *et al.* (49) y corresponde al tamaño del diente neoformado. En efecto, estos autores aplicando la estrategia de la matriz biomimética obtuvieron un diente más pequeño en comparación con un diente fisiológico. Sin duda, resulta difícil controlar la morfología de la corona dental y la orientación del diente obtenido. Sin embargo, esta metodología de ingeniería dental permite de regenerar enteramente un diente y su sistema de soporte, imitando cada etapa del desarrollo dental.

Límites y perspectivas de la ingeniería tisular de la pulpa dental

A pesar de los avances científicos logrados mediante la implementación de las estrategias de ingeniería tisular, la regeneración integral del tejido pulpar se encuentra aún en etapa experimental. Por ello, el desarrollo de protocolos innovadores aplicados a la ingeniería tisular de la pulpa dental debería intentar responder a los nuevos desafíos. Uno de los desafíos es la elección correcta de las células a utilizar. Es recomendable elegir células madre obtenidas mediante procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivo. La escogencia de células que posean un origen dental en una opción inteligente dada la heterogeneidad y la probable garantía de encontrar subpoblaciones específicas del tejido dental que contribuyan a la regeneración del tejido pulpar (50).

La implementación de diferentes estrategias de regeneración del tejido pulpar debería también ser capaces de garantizar la vascularización e inervación de la pulpa bio-formada. Recientes investigaciones han demostrado el potencial pro-

angiogénico de las células de la pulpa dental humanas, abriendo la posibilidad que estas células sean utilizadas en la ingeniería pulpar. Sin embargo, antes que ello ocurra es fundamental esclarecer los aspectos que se relacionan con la producción industrial de células. En la actualidad, las células de la pulpa dental son obtenidas en condiciones de estrés celular que pueden modificar sus propiedades biológicas dado que son cultivadas en medios de cultivo con Suero Fetal Bovino que potencialmente puede tener efecto no deseados cuando se pretenda una implantación en el hombre. Por ello, la garantía de buenas prácticas biológicas y terapéuticas debe ser una prioridad.

CONCLUSIONES

Este trabajo resumió el conocimiento actual de las estrategias de ingeniería tisular enfocadas a la regeneración de la pulpa dental. La evidencia científica indica que todas las estrategias utilizadas en la regeneración pulpar hacen uso de células madre, particularmente de origen dental. Esta elección celular combinada con materiales bioactivos favorece la formación de una barrera de protección de la pulpa dental. Sin embargo, la regeneración pulpar en la actualidad se mantiene en proceso de experimentación.

En un futuro, la mejora en los aspectos estratégicos de la ingeniería tisular de la pulpa dental deberá ser capaces de crear protocolos innovadores que hagan posible la regeneración de la pulpa dental en lugar de realizar tratamientos endodónticos tradicionales. Los estudios analizados muestran la factibilidad de una pulpa dental equivalente *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, numerosos interrogantes respecto a la funcionalidad del tejido pulpar neoforado y su comportamiento con el tiempo, merecen ser abordado. Aunque las condiciones de cultivo celular sean aceptadas, la regeneración del tejido pulpar hace un llamado a optimizar la selección de células madre, la manera de amplificarlas y las condiciones de cultivo celular, particularmente en ausencia de productos xenogénicos, así como, la implementación de elementos y técnicas que hagan posible la revascularización del tejido pulpar.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Goldberg M, Smith AJ. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004; 15(1):13–27. <https://doi.org/10.1177/154411130401500103>

2. Stanley HR, White CL, McCray L. The rate of tertiary (reparative) dentine formation in the human tooth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 1966;21(2):180–9. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(66\)90240-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(66)90240-4)
3. Huang GT-J. The Hidden Treasure in Apical Papilla: The Potential Role in Pulp/Dentin Regeneration and BioRoot Engineering. *J Endod.* 2008;1;34(6):645–51. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.03.001>
4. Tavares PBL. Prevalence of Apical Periodontitis in Root Canal–Treated Teeth from an Urban French Population: Influence of the Quality of Root Canal Fillings and Coronal Restorations. *J Endod.* 2009;1;35(6):810–3. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.03.048>
5. Barreto MS, Moraes R do A, Rosa RA da, Moreira CHC, Só MVR, Bier CAS. Vertical Root Fractures and Dentin Defects: Effects of Root Canal Preparation, Filling, and Mechanical Cycling. *J Endod.* 2012;38(8):1135–9. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.05.002>
6. Vishwanathan PK, Muliya S, Chavan P, Reddy PM, Reddy TPK, Nilawar S. Comparative evaluation of the fracture resistance of teeth prepared with rotary system, filled with single cone gutta-percha and laterally condensed with zinc oxide eugenol and resin based (AH26) sealers to that of Resilon. *J Contemp Dent Pract.* 2012;1;13(6):773–81. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1228>
7. Harrison RH, St-Pierre J-P, Stevens MM. Tissue Engineering and Regenerative Medicine: A Year in Review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014;20(1):1–16. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2013.0668>
8. Albuquerque MTP, Valera MC, Nakashima M, Nör JE, Bottino MC. Tissue-engineering-based Strategies for Regenerative Endodontics. *J Dent Res.* 2014;93(12):1222–31. <https://doi.org/10.1177/0022034514549809>
9. Kaushik SN, Kim B, Walma AMC, Choi SC, Wu H, Mao JJ, et al. Biomimetic microenvironments for regenerative endodontics. *Biomater Res.* 2016;20(1):14. <https://doi.org/10.1186/s40824-016-0061-7>
10. Patil R, Kumar BM, Lee W-J, Jeon R-H, Jang S-J, Lee Y-M, et al. Multilineage potential and proteomic profiling of human dental stem cells derived from a single donor. *Exp Cell Res.* 2014;320(1):92–107. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.10.005>
11. Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal Stem Cells: Revisiting History, Concepts, and Assays. *Cell Stem Cell.* 2008;10;2(4):313–9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.03.002>
12. Ilic D, Ogilvie C. Concise Review: Human Embryonic Stem Cells—What Have We Done? What Are We Doing? Where Are We Going? *Stem Cells.* 2017;35(1):17–25. <https://doi.org/10.1002/stem.2450>
13. Das S, Bonaguidi M, Muro K, Kessler JA. Generation of embryonic stem cells: limitations of and alternatives to inner cell mass harvest. *Neurosurg focus.* 2008;24(3–4):E4. DOI: 10.3171/FOC/2008/24/3-4/E3
14. Sunil PM. Induced pluripotent stem cells in dentistry. *J Pharm Bioallied Sci.* 2016;8(Suppl 1):S23–7. DOI: 10.4103/0975-7406.191960
15. Ji J, Ng SH, Sharma V, Neculai D, Hussein S, Sam M, et al. Elevated Coding Mutation Rate During the Reprogramming of Human Somatic Cells into Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells.* 2012;30(3):435–40. <https://doi.org/10.1002/stem.1011>
16. Tomasello L, Mauceri R, Coppola A, Pitrone M, Pizzo G, Campisi G, et al. Mesenchymal stem cells derived from inflamed dental pulpal and gingival tissue: a potential application for bone formation. *Stem Cell Res Ther.* 2017;1;8(1):179. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0633-z>
17. Ibarretxe G, Crende O, Aurrekoetxea M, García-Murga V, Etxaniz J, Unda F. Neural Crest Stem Cells from Dental Tissues: A New Hope for Dental and Neural Regeneration. *Stem Cells Int.* 2012; 2012:103503. <https://doi.org/10.1155/2012/103503>
18. Tsai AI, Hong H-H, Lin W-R, Fu J-F, Chang C-C, Wang I-K, et al. Isolation of Mesenchymal Stem Cells from Human Deciduous Teeth Pulp. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:2851906. <https://doi.org/10.1155/2017/2851906>
19. Lima RL, Holanda-Afonso RC, Moura-Neto V, Bolognese AM, DosSantos MF, Souza MM. Human dental follicle cells express embryonic, mesenchymal and neural stem cells markers. *Arch Oral Biol.* 2017; 73:121–8. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.10.003>
20. Alvarez R, Lee H-L, Wang C-Y, Hong C. Characterization of the osteogenic potential of mesenchymal stem cells from human periodontal ligament based on cell surface markers. *Int J*

- Oral Sci. 2015;18;7(4):213–9. <https://doi.org/10.1038/ijos.2015.42>
21. Akiyama K, Chen C, Gronthos S, Shi S. Lineage differentiation of mesenchymal stem cells from dental pulp, apical papilla, and periodontal ligament. *Methods Mol Biol.* 2012; 887:111–21. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-860-3_11
 22. Piva E, Tarlé SA, Nör JE, Zou D, Hatfield E, Guinn T, et al. Dental Pulp Tissue Regeneration Using Dental Pulp Stem Cells Isolated and Expanded in Human Serum. *J Endod.* 2017;43(4):568–74. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.11.018>
 23. Pavan Kumar B, Ram Mohan S, Mohan AP, Jeevan Kumar KA, Yashwanth Yadav B. Versatility of Pleuripotent Undifferentiated Stem Cells Aspirated from Bone Marrow and its Applications in Oral and Maxillofacial Surgery. *J Maxillofac Oral Surg.* 2016;15(1):1–11. <https://doi.org/10.1007/s12663-015-0793-2>
 24. Ansari S, Chen C, Xu X, Annabi N, Zadeh HH, Wu BM, et al. Muscle Tissue Engineering Using Gingival Mesenchymal Stem Cells Encapsulated in Alginate Hydrogels Containing Multiple Growth Factors. *Ann Biomed Eng.* 2016;44(6):1908–20. <https://doi.org/10.1007/s10439-016-1594-6>
 25. Chang B, Ahuja N, Ma C, Liu X. Injectable scaffolds: Preparation and application in dental and craniofacial regeneration. *Mater Sci Eng R Rep.* 2017; 111:1–26. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2016.11.001>
 26. Paduano F, Marrelli M, Alom N, Amer M, White L, Shakesheff K, et al. Decellularized bone extracellular matrix and human dental pulp stem cells as a construct for bone regeneration. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2017;28(8):730–748. <https://doi.org/10.1080/09205063.2017.1301770>
 27. Rasoulianboroujeni M, Kiaie N, Tabatabaei FS, Yadegari A, Fahimipour F, Khoshroo K, et al. Dual Porosity Protein-based Scaffolds with Enhanced Cell Infiltration and Proliferation. *Sci Rep.* 2018;5;8(1):14889. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33245-w>
 28. Pandit N, Malik R, Philips D. Tissue engineering: A new vista in periodontal regeneration. *J Indian Soc Periodontol.* 2011;15(4):328–37. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.92564>
 29. Maraldi T, Riccio M, Pisciotta A, Zavatti M, Carnevale G, Beretti F, et al. Human amniotic fluid-derived and dental pulp-derived stem cells seeded into collagen scaffold repair critical-size bone defects promoting vascularization. *Stem Cell Res Ther.* 2013; 21;4(3):53. <https://doi.org/10.1186/scrt203>
 30. Fahimipour F, Dashtimoghadam E, Rasoulianboroujeni M, Yazdimamaghani M, Khoshroo K, Tahriiri M, et al. Collagenous matrix supported by a 3D-printed scaffold for osteogenic differentiation of dental pulp cells. *Dent Mater.* 2018;34(2):209–20. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.10.001>
 31. Kwon DY, Kwon JS, Park SH, Park JH, Jang SH, Yin XY, et al. A computer-designed scaffold for bone regeneration within cranial defect using human dental pulp stem cells. *Sci Rep.* 2015;3;5:12721. <https://doi.org/10.1038/srep12721>
 32. Eramo S, Natali A, Pinna R, Milia E. Dental pulp regeneration via cell homing. *Int Endod J.* 2018;51(4):405–19. <https://doi.org/10.1111/iej.12868>
 33. Fayazi S, Takimoto K, Diogenes A. Comparative Evaluation of Chemotactic Factor Effect on Migration and Differentiation of Stem Cells of the Apical Papilla. *J Endod.* 2017;1;43(8):1288–93. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.03.012>
 34. Steindorff MM, Lehl H, Winkel A, Stiesch M. Innovative approaches to regenerate teeth by tissue engineering. *Arch Oral Biol.* 2014;1;59(2):158–66. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.11.005>
 35. Y Kim J, Xin X, K Moioli E, Chung J, Lee C, Chen M, et al. Regeneration of Dental-Pulp-like Tissue by Chemotaxis-Induced Cell Homing. *Tissue Eng Part A.* 2010;16(10):3023–31. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2010.0181>
 36. Iohara K, Imabayashi K, Ishizaka R, Watanabe A, Nabekura J, Ito M, et al. Complete Pulp Regeneration After Pulpectomy by Transplantation of CD105 + Stem Cells with Stromal Cell-Derived Factor-1. *Tissue Eng Part A.* 2011;17(15-16):1911–20. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2010.0615>
 37. Huang C-C, Narayanan R, Warshawsky N, Ravindran S. Dual ECM Biomimetic Scaffolds for Dental Pulp Regenerative Applications. *Front Physiol.* 2018; 25;9:495. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00495>
 38. Dissanayaka WL, Hargreaves KM, Jin L, Samaranyake LP, Zhang C. The interplay of dental

- pulp stem cells and endothelial cells in an injectable peptide hydrogel on angiogenesis and pulp regeneration in vivo. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(3–4):550–63. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2014.0154>
39. Sancilio S, Gallorini M, Di Nisio C, Marsich E, Di Pietro R, Schweikl H, et al. Alginate/Hydroxyapatite-Based Nanocomposite Scaffolds for Bone Tissue Engineering Improve Dental Pulp Biom mineralization and Differentiation. *Stem Cells Int*. 2018;2; 2018:9643721. <https://doi.org/10.1155/2018/9643721>
 40. Zheng L, Yang F, Shen H, Hu X, Mochizuki C, Sato M, et al. The effect of composition of calcium phosphate composite scaffolds on the formation of tooth tissue from human dental pulp stem cells. *Biomaterials*. 2011;32(29):7053–9. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.004>
 41. Xie X-H, Wang X-L, Zhang G, He Y-X, Wang X-H, Liu Z, et al. Structural and degradation characteristics of an innovative porous PLGA/TCP scaffold incorporated with bioactive molecular icaritin. *Biomed Mater*. 2010;5(5):054109. <https://doi.org/10.1088/1748-6041/5/5/054109>
 42. Nam S, Won J-E, Kim C-H, Kim H-W. Odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells stimulated by the calcium phosphate porous granules. *J Tissue Eng*. 2011; 2011:812547. <https://doi.org/10.4061/2011/812547>
 43. Honda MJ, Fong H, Iwatsuki S, Sumita Y, Sarikaya M. Tooth-forming potential in embryonic and postnatal tooth bud cells. *Med Mol Morphol*. 2008;41(4):183-92. <https://doi.org/10.1007/s00795-008-0416-9>
 44. Ravindran S, Song Y, George A. Development of Three-Dimensional Biomimetic Scaffold to Study Epithelial–Mesenchymal Interactions. *Tissue Eng Part A*. 2010;28;16(1):327–42. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2009.0110>
 45. Tatsuhiko F, Seiko T, Yusuke T, Reiko T-T, Kazuhito S. Dental Pulp Stem Cell-Derived, Scaffold-Free Constructs for Bone Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2018;22;19(7). <https://doi.org/10.3390/ijms19071846>
 46. Yu J, Shi J, Jin Y. Current Approaches and Challenges in Making a Bio-Tooth. *Tissue Eng Part B Rev*. 2008;14(3):307–19. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2008.0165>
 47. Lechguer AN, Kuchler-Bopp S, Hu B, Haikel Y, Lesot H. Vascularization of Engineered Teeth. *J Dental Res*. 2008;87(12):1138–43. <https://doi.org/10.1177/154405910808701216>
 48. Hu B, Nadiri A, Kuchler-Bopp S, Perrin-Schmitt F, Peters H, Lesot H. Tissue Engineering of Tooth Crown, Root, and Periodontium. *Tissue Eng*. 2006;12(8):2069–75. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.2069>
 49. Ikeda E, Morita R, Nakao K, Ishida K, Nakamura T, Takano-Yamamoto T, et al. Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(32):13475–13480. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902944106>
 50. Harrington J, Sloan AJ, Waddington RJ. Quantification of clonal heterogeneity of mesenchymal progenitor cells in dental pulp and bone marrow. *Connect Tissue Res*. 2014;55(sup1):62–7. <https://doi.org/10.3109/03008207.2014.923859>