

Células madre de origen dental, una alternativa en tratamientos odontológicos.

Stem cells of dental origin, an alternative in dental treatments.

Alelí Julieta Izquierdo-Vega ^a, Jeannett Alejandra Izquierdo-Vega ^b, Manuel Sánchez Gutiérrez ^c.

Abstract:

The objective of the present work was to carry out a review of the literature to know the potential use of stem cells of dental origin in various dental procedures. In the present work, we search for comparative studies, systematic reviews, and original articles published between 2010 and 2020 on platforms such as Pubmed, Science Direct, and Dialnet. In recent years, there have been several successful cases of treatment of diseases and tissue regeneration in which stem cells were used; however, it is believed that these cells are only found in the umbilical cord or bone marrow. The discovery of dental stem cells has led to research on their potential uses. While the full range of possibilities for stem cells derived from teeth is not known, some researchers believe that one day, they could be of value in the regeneration of dental tissues and possibly other tissues as well. Currently, the experimental use of stem cells in dental procedures has proven to be useful by effectively improving and accelerating the biointegration process in surgical-dental procedures such as: Placement of intraosseous devices (dental implants), autoimplants and periodontal surgeries, among others.

Keywords:

mother cells, dental pulp, tissue regeneration, cell differentiation, implants.

Resumen:

El objetivo del presente trabajo fue llevar a cabo la revisión de la literatura para conocer el uso potencial de las células madre de origen dental en diversos procedimientos odontológicos. En el presente trabajo buscamos estudios comparativos, revisiones sistemáticas y artículos originales publicados entre 2010 y 2020 en plataformas como Pubmed, Science Direct y Dialnet. En los últimos años se han comprobado varios casos exitosos de tratamientos de enfermedades y regeneración de tejidos en los que se utilizaron a las células madre; sin embargo, se tiene la creencia de que dichas células sólo se encuentran en el cordón umbilical o en la médula ósea. El descubrimiento de las células madre dentales ha llevado a realizar investigaciones sobre sus usos potenciales. Aun, cuando no se conoce el rango completo de posibilidades de las células madre derivadas de los dientes, algunos investigadores creen que algún día, podrían ser valiosas en la regeneración de los tejidos dentales y, posiblemente, de otros tejidos también. Actualmente el uso experimental de células madre en procedimientos dentales ha demostrado ser de utilidad al mejorar y acelerar de manera eficaz los procesos de biointegración en

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-9639-9524>, Email: orto.dentalinn@gmail.com

^b Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-2561-3693>, Email: jizquierdovega@gmail.com

^a Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0003-0342-8080>, Email: manuel_sanchez@uaeh.edu.mx

procedimientos quirúrgico-dentales como: Colocación de dispositivos intraóseos (implantes dentales), autoimplantes y cirugías periodontales, entre otros.

Palabras Clave:

células madre, pulpa dental, regeneración tisular, diferenciación celular, implantes.

Introducción

Se han estudiado de manera exhaustiva las células madre mesenquimales provenientes de la médula ósea, del tejido adiposo y del cordón umbilical, sin embargo, se ha observado que se pueden obtener células madre de la cavidad oral, principalmente a partir de la pulpa de los terceros molares y de los dientes deciduos; estas células madre dentales tienen un elevado potencial de diferenciación ya que pueden originar condrocitos, adipocitos, osteoblastos, odontoblastos y mioblastos y se ha observado que poseen las características de las células madre mesenquimales.¹ Debido a su capacidad de diferenciación, a su elevada capacidad de crecimiento y a sus efectos inmunomoduladores, se ha sugerido que las células madre dentales pueden ser utilizadas en la terapia regenerativa dental; sin embargo, hasta el momento no se tiene clara la utilidad de las células madre en odontología. En este trabajo se realizó la revisión de la literatura para conocer los usos potenciales de las células madres dentales en diferentes tratamientos odontológicos.

Definición de las células madre

Las células madre son células indiferenciadas que tienen la capacidad para autorenovarse, diferenciarse en distintas estirpes celulares, y pueden ser clonogénicas.² Se clasifican tomando en cuenta algunas consideraciones cómo:

a) El origen:

• Origen embrionario. Poseen la capacidad de diferenciarse en cualquier tipo de célula, también conocidas cómo totipotenciales, contando así con un enorme potencial para la regeneración tisular.²

• Origen adulto. Son conocidas como células madre posnatales, se caracterizan por ser multipotenciales y su potencial de diferenciación queda restringido a la capa embrionaria de la que procedan (ectodermo– mesodermo– endodermo). Las células madre mesenquimales, fueron aisladas por primera vez en aspiraciones de médula ósea. Hoy en día sus marcadores continúan siendo la clave en cuanto al aislamiento de células madre. Puesto que las células mesenquimales y hematopoyéticas comparten marcadores similares; su identificación específica es importante para su aislamiento, siendo el STRO-1, gen de expresión, el antígeno más importante para su identificación.² En los procedimientos de regeneración tisular donde el objetivo final es la regeneración del hueso alveolar, el cemento y el ligamento periodontal y las probabilidades de éxito al implantar las células madre multipotenciales son mayores.³

b) Según el tejido sobre el que asientan:

Es de crucial importancia comprender el concepto de nicho. Los nichos proveen a las células troncales las condiciones necesarias para regular su fisiología y preservar su estado de "célula troncal". Encontramos nichos en las siguientes localizaciones: médula ósea, piel, tejido adiposo, cordón umbilical, folículo piloso, intestino, sistema nervioso y diente. ⁴

c) Según el potencial de diferenciación:

Células madre totipotenciales: Son aquellas capaces de originar un embrión y un individuo completo, diferenciándose hacia cualquier estirpe celular.

Células madre pluripotenciales: Tienen la capacidad de desarrollar los 200 tejidos de un ser humano, pero no el tejido extraembrionario.

Células madre multipotenciales: Pueden originar un subconjunto de tipos celulares.

Células madre oligopotenciales: Al igual que las anteriores, pueden desarrollar un conjunto de tipos de celulares, pero mucho más reducido.

Células madre unipotenciales: Tienen la capacidad para diferenciarse en un único tipo celular.

Se han buscado alternativas para la obtención de células madre adultas, ya que las de la médula ósea están en desuso debido al bajo porcentaje de células obtenidas, el dolor y la gran morbilidad que lleva el proceso. 2,4

II. Actividad inmune de las células madre

Las células madre están involucradas en varios procesos fisiológicos y patológicos, incluido el mantenimiento de la homeostasis tisular, el envejecimiento, el daño de los tejidos y las enfermedades inflamatorias. La liberación de citocinas inflamatorias en los tejidos dañados conlleva a la producción por parte de las células madre (residentes o reclutadas de la médula ósea), de factores de crecimiento, que orquestan a las células endoteliales, los fibroblastos y otras células madre a promover la regeneración y reparación de los tejidos a través de la angiogénesis, la secreción de metaloproteinasas y la diferenciación celular. 5,6

En la inmunidad innata se ha comprobado que las células madre son capaces de inhibir *in vitro* la diferenciación de monocitos y células hematopoyéticas progenitoras a células dendríticas mieloides. Las células dendríticas maduras incubadas con las células madre muestran una reducida expresión en la membrana de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, moléculas coestimuladoras y una disminución en la producción de inmunoglobulinas específicamente IL-10, y con ello alteran la capacidad de presentación antigénica y la activación de la inmunidad adaptativa. El mediador inflamatorio prostaglandina E2 (PGE2), producido por las células madre, es responsable de la mayor parte de estos

efectos. Adicionalmente, la incubación de las células madre con células dendríticas plasmocitoides, especializadas en producir altos niveles de Interferón (IFN) tipo I en respuesta a estímulos microbianos, incrementa la secreción de la citocina antiinflamatoria IL-10. Por lo tanto, el efecto combinado de las células madre sobre ambas poblaciones de células dendríticas pudiera tener un potente efecto antiinflamatorio *in vivo*. 7

En la respuesta inmune específica, la señalización a través del receptor de células T (TCR, del inglés *T cell receptor*) y la influencia de señales coestimuladoras provenientes de las células presentadoras de antígenos, las células T, proliferan y ejercen varias funciones efectoras, incluyendo la liberación de múltiples citocinas y la citotoxicidad. La proliferación de las células T estimuladas con mitógenos policlonales, células alogénicas o antígenos específicos es inhibida por las células madre. Las células madre modulan también la respuesta inmune a través de la inducción de células T reguladoras, que son responsables de inhibir la proliferación linfocitaria. 8

Las cualidades inmunomoduladoras de las células madre y su baja inmunogenicidad las convierten en una fuente atractiva de células madre a emplear en la terapia celular, ya bien para la regeneración de tejidos o para establecer la homeostasis en sitios con estados inflamatorios crónicos patogénicos. 9

Métodos

Se realizó una búsqueda de artículos científicos en motores de búsqueda como Pubmed, Science Direct y Dialnet, utilizando las palabras clave: stem cells, dental stem cells, mesenchymal cells, extraction of stem cells from dental pulp. Se revisaron estudios comparativos, revisiones sistemáticas, y artículos originales publicados entre los años 2010 a 2020.

III. Células madre de origen dental

Las células madre dentales tienen potencial de multidiferenciación y por tanto pertenecen al grupo de células madre adultas, tienen la capacidad de formar células con carácter osteo/odontogénico, adipogénico y neurogénico. A diferencia de las células madre provenientes de la médula ósea, las células madre dentales tienen predilección por el desarrollo odontogénico. 10

Existen diversos tipos de células madre de origen dental:

1. Células madre de origen de la pulpa dental

Fueron las primeras células madre dentarias que se aislaron. Por analogía con las células madre de la médula, se consideró que había una comunidad de células multipotenciales en el tejido pulpar de dientes maduros. 11 En estudios posteriores, se les empezó a relacionar con características endoteliales y vasculares, pero no ha sido hasta años después cuando se aislaron, determinando sus características. 12

El origen y localización exacta de estas células sigue siendo incierto. La producción de células madre provenientes de la pulpa es muy pequeña, se estima que es alrededor del 1 % de todas las células, y según aumenta la edad del individuo, la disponibilidad de estas células se ve reducida. 11

Se han estudiado sobre todo las células que provienen de los terceros molares y dientes supernumerarios. Cabe destacar que, si son aisladas durante la formación de la corona, las células madre de origen pulpar son más proliferativas que si se aíslan más adelante. Su uso terapéutico es muy popular por su buena interacción con biomateriales. Las células madre de la pulpa, han demostrado que pueden resolver todas estas cuestiones: el acceso al lugar donde se encuentran estas células es fácil y de escasa morbilidad, su extracción es altamente eficiente, tienen una gran capacidad de diferenciación, y su

demostrada interacción con biomateriales las hace ideales para la regeneración tisular. 13

Con las mismas capacidades prácticamente que las células madre de origen pulpar se puede hablar de un subtipo: las células madre de origen pulpar procedentes de dientes neonatales, las cuales ofrecen una mayor capacidad de proliferación que las propias células de la médula ósea, aunque sin grandes diferencias al compararlas con las células madre de origen pulpar. 14

2. Células madre del ligamento periodontal

El tejido del ligamento periodontal está compuesto de una población celular heterogénea ya que podemos encontrar células madre mesenquimales indiferenciadas, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales y cementoblastos, las células madre extraídas del ligamento periodontal exhiben una capacidad de autorrenovación y son multipotentes ya que pueden diferenciarse en varios tipos de componentes del tejido periodontal, como cemento, hueso alveolar y fibras de Sharpey, tanto *in vitro* como *in vivo*. 14

La presencia de múltiples tipos de células en el periodonto sugiere que este tejido contiene células madre del ligamento periodontal, que mantienen la homeostasis y la regeneración del tejido periodontal. Los análisis *in vivo* con células madre del ligamento periodontal, sugirieron la participación de estas células en la regeneración de hueso alveolar al propiciar la formación de una fina capa de tejido muy similar al cemento, que, además de contar entre sus componentes con fibras colágenas, se asociaron íntimamente al hueso alveolar próximo al periodonto regenerado. Una de las más prometedoras investigaciones con células madre del ligamento periodontal es la que las vincula a la hipoplasia congénita radicular, una enfermedad caracterizada por ser un desorden evolutivo fisiológico de la raíz que cursa con displasia ectodérmica, movilidad dentaria, atonía masticatoria y exfoliación prematura. 15

Se sabe que el gen ADAM28 se expresa en el germen dentario, las células de la papila dental y las células del folículo dental, y se supuso que estaría involucrado en el proceso morfogénico tanto de la corona como de la raíz. Se estudió la influencia del gen ADAM28 en la proliferación, apoptosis y diferenciación de las células madre del ligamento periodontal en terceros molares impactados. Los resultados obtenidos parecían mostrar que este gen tiene una regulación efectiva en la proliferación de células madre del ligamento periodontal, así como su apoptosis durante la morfogénesis dentaria, lo que podría ser el principio de un tratamiento efectivo, hasta ahora inexistente, de la hipoplasia congénita radicular. 16

3. Células madre de dientes temporales

Se han aislado células de la pulpa remanente de los dientes deciduos exfoliados. Los resultados revelaron que ésta contenía una población de células madre multipotenciales diferentes a las aisladas anteriormente de la pulpa dental de dientes permanentes.

En cuanto a la capacidad osteoinductora, se ha comprobado, en ratones, que las células madre de dientes exfoliados, pueden reparar defectos de formación ósea. Así los dientes deciduos no sólo favorecerían la guía eruptiva de los dientes permanentes, también pueden estar involucrados en la inducción ósea durante la erupción de los permanentes. Una investigación ultraestructural con microscopio electrónico del tejido y la estructura pulpares implantados dentro de dientes tratados endodónticamente, concluyó que es posible implantar dichas estructuras pulpares creadas gracias a la ingeniería tisular dentro de los dientes tras su limpieza y conformación.17

4. Células madre de la papila dental

La papila apical hace referencia al tejido blando situado en los ápices del diente permanente que se está formando. Existe una zona muy rica en células entre la papila apical y

la pulpa. Parece que las células madre de la papila dental son las precursoras de los odontoblastos primarios, responsables de la formación de la dentina radicular, mientras que las células madre de la pulpa de dientes deciduos son, probablemente, las precursoras de los odontoblastos que forman la dentina reparativa. 18

5. Células madre del folículo dental

El folículo dental es un tejido ectomesenquimal que rodea el órgano del esmalte y la papila dental del germen del diente permanente en formación. Este tejido contiene células madre que son las que acabarán formando el periodonto, constituido por cemento, ligamento, hueso alveolar y encía. Las células madre del folículo dental han sido aisladas de los folículos dentales de los terceros molares impactados. Son semejantes al resto de células madre de origen dental, pero constituyen colonias clonogénicas en menor número que los demás tipos. *In vitro*, estas células muestran una morfología típica de fibroblastos. Después de la inducción, se ha demostrado diferenciación osteogénica. *In vivo* se ha identificado el antígeno STRO-1 en los folículos dentales. 19

III. Recolección de células madre dentales

El proceso de recolección de células madre dentales es sencillo como se muestra en el diagrama de la Figura 1. Cualquier diente con pulpa sana es un candidato para almacenamiento. Los investigadores han encontrado células madre en los dientes temporales y en terceros molares. La recolección de células madre en dientes temporales se pueden llevar a cabo cuando se realice el procedimiento de extracción asistida, de ahí la importancia que el dentista y los padres tomen la decisión acerca de cuando el diente se debe extraer, la exodoncia debe ser conforme a los procedimientos normales, no se requieren procedimientos especiales. Con el fin de minimizar la contaminación microbiana, se recomienda que la corona de cada diente, se limpie con un hisopo de clorhexidina al

0.12% o que el paciente realice un enjuague, antes de la extracción. Un examen dental de rutina se debe realizar en el paciente con especial énfasis en la vitalidad pulpar, si los rayos X están disponibles. No deberán presentar patología periapical, y no debe haber edema patológico en el área del diente que sugiere la presencia de abscesos o infecciones bacterianas.

Las muestras deben ser refrigeradas y empacadas en el kit que el laboratorio de criopreservación ofrece para obtener mejores resultados. Las muestras deben ser enviadas al laboratorio dentro de las 24-48 horas de la extracción para obtener mejores resultados, y, una vez que se reciben los dientes, éstos se registran con el código personal de cada paciente y se les realiza un tratamiento para extracción de células madre y congelación y conservación de las mismas para el momento en el que sean requeridas. 20

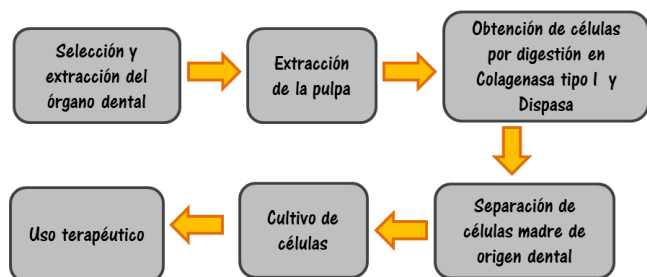


Fig. 1 Proceso de recolección de muestra de células madre dentales modificado de Grontos et al., 2000 (20)

VI. Aplicaciones Clínicas en Odontología

La ingeniería tisular basada en células madre dentales tiene un futuro prometedor dentro de las ciencias sanitarias. Se ha determinado, por ejemplo, que, para regenerar un diente entero, la fuente de las células tiene que corresponder a un germen dentario, donde se encuentran todo tipo de células madre dentarias; sin embargo, para reparar parte de algún tejido dentario (dentina, pulpa, ligamento periodontal) aislado, podrían ser necesarios uno o dos tipos de células madre. 21

Las células madre de la pulpa son capaces de producir factores neurotróficos e incluso rescatar motoneuronas después de una lesión de la médula espinal. Por tanto, podrían ser un recurso importante para reparar lesiones de tejidos dentarios, inducir regeneración ósea y posiblemente tratar lesiones del tejido nervioso o incluso enfermedades degenerativas. Se requieren más estudios en cuanto a su importancia. 21

Para poder hablar de la terapéutica basada en el empleo de células madre es muy importante comprender el concepto de transdiferenciación o capacidad de las células madre para ser trasplantadas bajo unas determinadas condiciones en determinados tejidos y dar origen a linajes celulares diferentes al propio original. 22

A nivel odontológico, la terapéutica con células madre se ha encaminado hacia la regeneración tisular, donde destacamos la cirugía y la endodoncia.

1. Cirugía (regeneración e implantología): Los implantes se han convertido en una de las terapéuticas más frecuentes en la presente década (figura 2). El mayor problema de la técnica implantológica, reside en su falta de contorno natural y la relación con el hueso alveolar: Debido a que no tiene ligamento periodontal. Éste hecho ha sido suficiente para buscar otro tipo de alternativas y, así, la regeneración dentaria experimental ha sido probada en la formación ectópica de tejidos parecidos a los dentarios en estructuras *in vivo*. 23

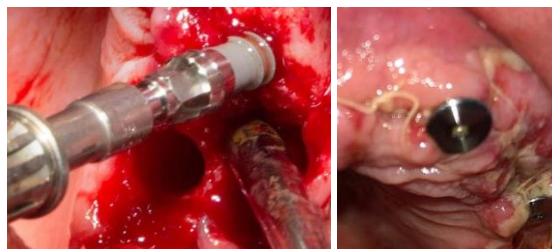


Fig. 2 Colocación de Implantes dentales (Fuente propia)

En estudios realizados en perros, se observó que las células madre dentales pueden regenerar la pulpa de los dientes, incluyendo los nervios y la musculatura después de 14 días de ser transplantados, seguido de la formación de la dentina; adicionalmente, las células madre de origen dental fueron útiles en la osteointegración de implantes dentales ya que promovieron la regeneración ósea. 24

En cerdos, cuando son implantadas de nuevo en su alveolo original, se observó que había formación de la raíz y del periodonto. Actualmente, aún existe una gran cantidad de obstáculos: No se alcanza el tamaño normal de un diente; existe inconsistencia en la formación radicular y además, falta la evidencia de una completa erupción hasta conseguir la oclusión funcional. 25

En lugar de regenerar un diente completo, las células de la papila apical y las del ligamento se han utilizado para generar una raíz biológica, junto con el tejido periodontal adyacente. Luego de 3 meses, se pudo observar que en la mandíbula se había formado la raíz y posteriormente se le sometió a la inserción de una corona de porcelana. El tejido periodontal había rodeado a la raíz, y aparentemente tenía una relación natural y biológica con el hueso que lo rodeaba. Sin embargo, la fuerza mecánica que poseía esta raíz, era un tercio menor que aquellas raíces naturales, debido a la presencia de hidroxapatita residual, ya que no se generó el mismo tipo de dentina que la formada en un diente natural. Del mismo modo, se ha demostrado la capacidad de las células madre de la papila para realizar una regeneración tisular en pacientes que presentaban una reabsorción bilateral de la cresta alveolar distal al segundo molar mandibular (defecto de al menos 1.5cm), secundaria a la impactación del tercer molar en la lámina cortical del alveolo. 26

Andamiaje

Las células generan sus propias estructuras de soporte las cuales conocemos como matriz extracelular o andamios,

los cuales soportan una conexión celular apropiada y participan en los procesos de migración, proliferación, diferenciación y función para producir construcciones de tejido específico. En modelos experimentales se ha evaluado la interacción del factor de crecimiento, células madre de origen pulpar, y una matriz biodegradable para la regeneración de dentina y pulpa en ratones y se han obtenido resultados favorables, también se ha observado que la interacción de los factores de crecimiento, andamios provenientes de colágena y células madre de origen dental pueden ayudar a la regeneración de pulpa en modelos experimentales en roedores; por tal motivo las células madre de origen pulpar pueden ayudar a la regeneración de dentina y pulpa así como de otros tejidos en presencia de factores de crecimiento y andamios más eficientemente que en su ausencia. (27)

Endodoncia (apicogénesis y apicoformación): La ingeniería del tejido pulpar, es un campo que está en continua expansión y que tiene como objetivo el reemplazo de una pulpa inflamada, necrótica e irreversible por una pulpa sana y un tejido funcionalmente competente, capaz de formar nueva dentina. Tal tratamiento es atractivo para dientes inmaduros necróticos, en los que es necesario completar el desarrollo radicular.(28)

La capacidad de las células madre dentales para generar complejos dentinopulpares y complejos cemento-ligamento periodontal sugiere el posible potencial de éstas en procesos de apicogénesis y tratamientos de apicoformación (Figura 3). El cierre del ápice dentario tiene lugar unos 3 años en media después de la erupción del diente (apicogénesis). 29



Fig. 3 A. Diente con ápice abierto. B. Apicogénesis con células madre.

Tomado de Hu, et al., 2016 .29

Habitualmente el hidróxido de calcio y el MTA agregado trióxido mineral, han sido los materiales odontológicos de elección para los tratamientos de apicoformación; se ha demostrado que el MTA trióxido mineral es aun mas efectivo que el hidróxido de calcio para mejorar la capacidad de regeneración después de una lesión de la pulpa dental.³⁰

La repoblación del ápice abierto (propio de los dientes inmaduros), con células madre capaces de ser dirigidas hacia una estirpe tisular concreta y que regeneren el tejido natural podría suponer una nueva alternativa de tratamiento para los pacientes que han sufrido un gran daño en algún diente inmaduro. Una combinación de las células madre y los factores de crecimiento pueden usarse en regeneración tisular, *in vitro* o *in vivo*. 27,29

La revascularización es importante para la regeneración, la reparación y la curación del tejido; sin un suministro de sangre adecuado, no se puede lograr la regeneración tisular, ya se ha demostrado que las células madre dentales pueden funcionar como pericitos, al estudiarlas *in vitro* e *in vivo* se ha observado que son capaces de inducir la formación de vasos sanguíneos, por lo tanto, las células madre dentales pueden ayudar a la regeneración tisular.

31

Histológicamente, se ha mostrado que existe tejido vivo en el espacio de la pulpa radicular posterior a los procedimientos de revascularización, pero el origen de este tejido sigue siendo desconocido. Estudios periodontales muestran que las células pueden proliferar y migrar desde el ligamento sano adyacente hasta el área dañada. Esto sugiere que las células madre provenientes del ligamento periodontal, puedan ser estimuladas a distancia, para que migren hasta el ápice inmaduro de la raíz. Es interesante recalcar que se ha encontrado un mayor número de células madre dentro del ligamento afectado, donde el proceso inflamatorio posee activamente un sistema de reclutamiento de células inmaduras.³²

Conclusión

Las células madre extraídas de la pulpa dental son una propuesta novedosa ya que la extracción de las mismas se ha realizado de manera muy práctica y efectiva. Los procedimientos de recolección y preservación están completamente estandarizados lo cual garantiza la calidad de las células. Debido a que poseen la capacidad para generar diversos tejidos dentales y a sus cualidades inmunomoduladoras, se ha estudiado su potencial terapéutico en ensayos *in vitro* e *in vivo* en animales de experimentación, en los cuales se ha demostrado su utilidad en diversos desordenes dentales, sin embargo, se requieren más estudios para evaluar su aplicación clínica.

REFERENCIAS

- [1] Aydin S, Şahin F. Stem Cells Derived from Dental Tissues. *Adv Exp Med Biol* 2019;1144:123–132.
- [2] Valencia Hitte R, Espinoza Fernandez RS, Velasco N, Nario H. Panorama actual de las células madre de la pulpa de dientes primarios y permanentes. *Rev Oper Dent Biomater* 2013;2:1–33.
- [3] Arbildo-Vega H, Cruzado-Oliva F, Infantes-Ruiz E. Dental stem cells and their application in dentistry. *J Oral Res* 2020;9:220–233.
- [4] Jasso GR, Barrios BCA. Bioingeniería dental, ¿El futuro de la terapia en odontología? *Rev Asoc Dent Mex* 2011;68:169–174.

- [5] Barzuna Ulloa M, González Alfaro C, Barzuna Ulloa M, González Alfaro C. Revascularización en un molar inferior, con un tercio de formación radicular. *Odontol Vital* 2019;87–97.
- [6] Guo W, Chen L, Gong K, Ding B, Duan Y, Jin Y. Heterogeneous dental follicle cells and the regeneration of complex periodontal tissues. *Tissue Eng Part A* 2012;18:459–470.
- [7] Insausti CL, Rodríguez M, Castellanos G, Moraleda JM. Immunomodulatory Properties of the Amniotic Membrane Stem Cells: New Perspectives. *Rev Hematol* 2014;15:11–20.
- [8] Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ* 2014;21:216–225.
- [9] Shi Y, Hu G, Su J, et al. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell Res* 2010;20:510–518.
- [10] Luo L, He Y, Wang X, et al. Potential Roles of Dental Pulp Stem Cells in Neural Regeneration and Repair. *Stem Cells Int* 2018;2018:e1731289.
- [11] Kim S, Shin S-J, Song Y, Kim E. In Vivo Experiments with Dental Pulp Stem Cells for Pulp-Dentin Complex Regeneration. *Mediators Inflamm* 2015;2015:409347.
- [12] Romero S, Córdoba K, Martínez Valbuena CA, Gutiérrez Quintero JG, Durán Riveros JY, Munévar Niño JC. Marcadores candidatos, estrategias de cultivo y perspectivas de las DPSCs como terapia celular en odontología. *Rev Odontológica Mex* 2014;18:156–163.
- [13] Karaöz E, Doğan BN, Aksoy A, et al. Isolation and in vitro characterisation of dental pulp stem cells from natal teeth. *Histochem Cell Biol* 2010;133:95–112.
- [14] Yang JW, Shin YY, Seo Y, Kim H-S. Therapeutic Functions of Stem Cells from Oral Cavity: An Update. *Int J Mol Sci* 2020;21.
- [15] Rodríguez FAM, Mendoza JCR, Mendoza JIR. Regeneración de la pulpa dental con DPSC. Una revisión de la literatura. *RECIAMUC* 2020;4:136–147.
- [16] Zhao Z, Yi W, Liu H. The Regulatory Role of A Disintegrin and Metalloproteinase 28 on the Biologic Property of Human Periodontal Ligament Stem Cells - Zhao - 2010 - Journal of Periodontology - Wiley Online Library. *J Periodontol* 2010;81:934–944.
- [17] Gong T, Heng BC, Lo ECM, Zhang C. Current Advance and Future Prospects of Tissue Engineering Approach to Dentin/Pulp Regenerative Therapy. *Stem Cells Int* 2016;2016:9204574.
- [18] Kang J, Fan W, Deng Q, He H, Huang F. Stem Cells from the Apical Papilla: A Promising Source for Stem Cell-Based Therapy. *BioMed Res Int* 2019;2019:1–8.
- [19] Vishwakarma A, Sharpe P, Shi S, Ramalingam M. *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences*. Academic Press; 2014.
- [20] Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13625–13630.
- [21] Plata OG, Quiroz LJG, Bermeo NLR. Aplicaciones odontológicas de las células madre pulpares de dientes temporales y permanentes. Revisión de estudios in vivo. *Rev Asoc Dent Mex* 2018;75:127–134.
- [22] Srijaya, Sriram S, Shigeki, kkeparambil S. Stem Cells in Dentistry: Potential Applications and Perspectives in Clinical Research | SpringerLink. *Bone Cartil Regen* 2016:293-308].
- [23] Caicedo CJ, Villareal MP. Advances in dental bioengineering and their application in orthodontics and dento. *Rev Estomatol* 2017;25:32–42.
- [24] Ito K, Yamada Y, Nakamura S, Ueda M. Osteogenic potential of effective bone engineering using dental pulp stem cells, bone marrow stem cells, and periosteal cells for osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011;26:947–954.
- [25] Sanguino D, Carrion C. Regeneración de tejidos orales mediante células madre. *Gac Dent* 2011:231,.
- [26] Tsutsui TW. Dental Pulp Stem Cells: Advances to Applications. *Stem Cells Cloning Adv Appl* 2020;13:33–42. <https://doi.org/10.2147/SCCAA.S166759>.
- [27] Astudillo-Ortiz E. Regeneración de la pulpa dental. Una revisión de la literatura. *Rev Asoc Dent Mex* 2019;75:350–357.

- [28] Schmalz G, Widbiller M, Galler KM. Clinical Perspectives of Pulp Regeneration. *J Endod* 2020;46:S161–S174.
- [29] Hu J, Cao Y, Xie Y, *et al.* Periodontal regeneration in swine after cell injection and cell sheet transplantation of human dental pulp stem cells following good manufacturing practice. *Stem Cell Res Ther* 2016;7:130.
- [30] Youssef A-R, Emara R, Taher MM, *et al.* Effects of mineral trioxide aggregate, calcium hydroxide, biodentine and Emdogain on osteogenesis, Odontogenesis, angiogenesis and cell viability of dental pulp stem cells. *BMC Oral Health* 2019;19:133.
- [31] Graziano A, d'Aquino R, Laino G, Papaccio G. Dental pulp stem cells: a promising tool for bone regeneration. *Stem Cell Rev* 2008;4:21–26.
- [32] Ratajczak J, Bronckaers A, Dillen Y, *et al.* The Neurovascular Properties of Dental Stem Cells and Their Importance in Dental Tissue Engineering. *Stem Cells Int* 2016;2016:e9762871.
- [33] Tomokiyo A, Wada N, Maeda H. Periodontal Ligament Stem Cells: Regenerative Potency in Periodontium. *Stem Cells Dev* 2019;28:974–985.