



Regeneración pulpar: de células madre a exosomas

Pulp regeneration: from stem cells to exosomes

Centeno Viviana Andrea ¹

¹ Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Odontología. Departamento de Biología Bucal. Cátedra “A” de Química Biológica. Córdoba. Argentina

Uno de los mayores enfoques de la investigación odontológica en la actualidad es el desarrollo de estrategias biológicas para regenerar la pulpa y/o biomineralizar los tejidos dentales dañados o perdidos. En el paradigma de la ingeniería tisular, las herramientas de ingeniería y de biología molecular se combinan para desarrollar tales estrategias de manera que puedan ser aplicadas en terapia regenerativa, farmacéutica y para diagnóstico; como así también, en investigación básica para dilucidar aspectos fundamentales de las funciones celulares o para identificar los mecanismos involucrados en tales procesos, conocimientos que puedan ser trasladados a corto o largo plazo a la terapéutica.

La preservación y/o regeneración de una pulpa vital y funcional es esencial para el tratamiento de las enfermedades que afectan a estos tejidos. El proceso de regeneración pulpar es conducido por la interacción de 3 ejes fundamentales: *las moléculas de señalización, las células “stem cells”* que responderán a esas señales moleculares y *las matrices o soportes* donde se establecerán tales células.

Las señales moleculares son el conjunto de mensajeros químicos que inducen la diferenciación de las células que constituyen la pulpa dental y conducen la síntesis y secreción de la matriz, que en los tejidos duros, será posteriormente mineralizada. Entre estas moléculas, los factores de crecimiento fibroblástico (FGF), de crecimiento epidermal (EGF) y de necrosis tumoral (TNF α) son conocidos por regular la diferenciación y proliferación de precursores odontoblastos. Además, algunas moléculas presentes en la matriz extracelular como la proteína de matriz dentinaria

(DMP1), la fosfoproteína de dentina (DPP) y la sialoproteína dentinaria (DSP), actúan como agentes morfogénos para la reparación y/o regeneración tisular, acciones mediadas principalmente a través de mecanismos paracrinos¹.

Las células madre o “stem cells” mesenquimales (MSCs) son células no especializadas con capacidad de dividirse continuamente y diferenciarse en células de un determinado linaje². Las células madre provenientes de la pulpa dental (DPSCs) y las obtenidas de dientes deciduos (SHEDs) muestran características comunes a las MSCs de otro origen, con alta capacidad de diferenciación osteogénica y condrogénica bajo determinadas circunstancias y baja inmunogenicidad, lo que las califica aptas para trasplantes alogénicos con un alto potencial para la medicina regenerativa. Investigaciones realizadas *in vitro* empleando SHEDs y DPSCs demostraron que estas células son capaces de regenerar tejido bien vascularizado con características morfológicas y funcionales similares a la pulpa dental de humanos². Otros estudios aplicaron diferentes estrategias sembrando DPSCs en conducto radicular, o adicionando factores de crecimiento para reclutar las células madre endógenas. Ambas estrategias establecieron tejidos pulpares con estructuras similares a los de pulpa natural¹.

Las matrices o soportes (“scaffolds”) son las estructuras que proveerán a las células un microambiente para proliferar, diferenciarse y desarrollar un tejido con características y funcionales. El complejo microambiente tridimensional en el que las células se organizan *in vivo* depende, entre otros factores, de la interacción

entre los diferentes tipos de células y entre las células y la matriz extracelular que las rodea (ECM). Las uniones comunicantes o “gap junctions” y los hemicanales constituidas por conexinas (y/o panexinas) en la interacción célula-célula y/o célula-ECM, respectivamente, median la señalización auto y paracrina indispensable para la comunicación con el microambiente que las rodea y para la propagación de las señales químicas³. Estudios que analizaron el rol específico de conexina43, miembro de la familia de conexinas, demostraron que esta proteína favorecía la propagación de señales intercelulares induciendo la diferenciación de DPSCs a odontoblastos⁴.

Hasta el momento, el desarrollo de los procedimientos para la regeneración pulpar estuvo basado en 3 enfoques principales: 1) técnicas mediadas por células, lo que involucra el sembrado de células indiferenciadas junto a bioinductores en matrices diseñadas para ser implantadas *in vivo*; 2) el uso de matrices bioactivas libres de células, donde los factores quimiotácticos y/o de crecimiento presentes en ellas, sean capaces de reclutar las células madre presentes en el tejido huésped e inducir su migración, proliferación y diferenciación; y 3) el uso de matrices libres de células y exosomas. Los exosomas son vesículas extracelulares, con capacidad de transportar de una célula a otra gran variedad de moléculas (péptidos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos), alterando así el fenotipo de las células receptoras. La utilidad terapéutica de estas nanovesículas de naturaleza lipoproteica, cuyo tamaño no supera los 100 nm, está dada por su habilidad para atravesar las membranas biológicas con orientación intrínseca, baja inmunogenicidad y gran estabilidad en condiciones fisiológicas⁵. La dirección de los procedimientos regenerativos futuros está marcada por el uso de los exosomas como vesículas transportadoras de los efectores moleculares de las MSCs endógenas; los conocimientos en ésta área, son promisorios¹.

Los avances en ingeniería tisular asociados con la biología molecular (clonación, reprogramación de células somáticas a células madre pluripotentes y la trans-diferenciación de células maduras a otro tipo tisular) han contribuido a comprender que la identidad celular no es irreversible. El conocimiento detallado de los mecanismos y las moléculas reguladoras que intervienen en dichos procesos permitirá, en el futuro, refinar la

generación de células “*a la carta*” con potencial terapéutico. La búsqueda de nuevas herramientas en odontología regenerativa es de extrema importancia y los conocimientos adquiridos ofrecerán la oportunidad para renovar los procedimientos clínicos clásicos por metodologías innovadoras que atraviesen las fronteras actuales en el cuidado de la salud bucal.

El autor declara que no existen conflictos potenciales de interés con respecto a la autoría y / o publicación de este artículo.

The author declares no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article

Referencias

1. Tatullo M, Codispoti B, Paduano F, Nuzzolese M. and Makeeva I. Strategic Tools in Regenerative and Translational Dentistry. *Int J Mol Sci.* 2019; 20:1879-1893.
2. Nicoloso GF, Goldenfum GM, Pizzol TDS, Scarparo RK, Montagner F, de Almeida Rodrigues J, Casagrande L. Pulp Revascularization or Apexification for the Treatment of Immature Necrotic Permanent Teeth: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Pediatr Dent.* 2019; 43(5):305-313.
3. Cheng J, Jiang G, Tarzeman Y, Larjava H, Häkkinen L. Regulation of connexin 43 expression in human gingival fibroblasts. *Exp Cell Res.* 2018; 371(1):238-249.
4. Li S, He H, Zhang G, Wang F, Zhang P, Tan Y. Connexin43-containing gap junctions potentiate extracellular Ca²⁺-induced odontoblastic differentiation of human dental pulp stem cells via Erk1/2. *Exp Cell Res.* 2015; 338(1):1-9.
5. Wiklander OP, Nordin JZ, O’Loughlin A, Gustafsson Y, Corso G, Mäger I, Vader P, Yi L, Sork H, Seow Y. Extracellular vesicle *in vivo* biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting. *J. Extracell Vesicles* 2015; 4: 26316-23329.

Corresponding to/Correspondencia a:

Dr. Viviana Andrea Centeno

Cátedra “A” de Química Biológica.

Departamento de Biología Bucal.

Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba.

Pabellón Argentina, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina.

Correo electrónico/e-mail: viviana.centeno@unc.edu.ar /

centenovivi@yahoo.es