

Revisión de tema

Avances en bioingeniería dental y su aplicación en ortodoncia y ortopedia dentofacial: Una revisión de literatura.

Advances in dental bioengineering and their application in orthodontics and dentofacial orthopedics: A literature review

Clara-Johana CAICEDO¹, María-Paula VILLARREAL¹

1. Odontóloga, Residente de Ortodoncia de la Universidad Santo Tomás (Bucaramanga, Colombia).

RESUMEN

Los avances en bioingeniería dental dan a conocer la importancia de la terapia génica, celular y tisular como enfoque novedoso de la medicina regenerativa para la biomecánica ortodóntica y ortopedia dentofacial, ampliando su campo de acción, corrigiendo defectos estructurales y ofreciendo alternativas biológicas de alta calidad para la consulta especialista. Los avances en tecnología, acceso a información y exigencias actuales crean una necesidad de innovación estratégica por el clínico; el objetivo de esta revisión es describir los enfoques actuales en bioingeniería dental y terapia génica con sus aplicaciones clínicas enfocadas directamente en la consulta de ortodoncia y ortopedia dentofacial. Esto va a permitir ampliar la visión del especialista, crear necesidad de actualización constante y operar bajo evidencia científica. Se realizó una búsqueda en las bases de datos: Scopus, Medline y ScienceDirect, con las palabras clave: Bioengineering, Stem Cells, Gen Therapy. Finalmente se pudo concluir que el enfoque de la consulta odontológica va

dirigido a la medicina regenerativa como terapia convencional, innovadora y de alta calidad; ofreciendo resultados con gran cercanía a la biología humana natural, eficacia a largo plazo y menor porcentaje de efectos adversos, ampliando la visión de todas aquellas fronteras en el manejo clínico del paciente.

Palabras claves: Bioingeniería dental, células madre, terapia génica.

SUMMARY

The advances in dental bioengineering disclose the importance of genetic, cellular and tissue therapies as the latest approach to the regenerative medicine for biomechanical orthodontic and dentofacial orthopedics; extending its scope, correcting structural flaws and offering biological alternatives with high quality technology for specialist practices. In this review, some recent findings related to genetic advances in dental bioengineering are provided and applied to the induction of the potential cell forming in the craniofacial complex and its clinical applications. A special research was made using some databases such as: Scopus, Medline and Science Direct, with the following keywords: Bioengineering, Stem cells, and Gen therapy. Finally, we can conclude that the focus of dental practice is led to regenerative medicine as a conventional, innovative and high quality therapy, giving closely results to natural

human biology, long term effectivity and less adverse effects. Then we can scope out the vision of all clinic procedures limits with all patients.

Key words: Dental bioengineering, stem cells, gen therapy.

INTRODUCCIÓN

La cavidad oral funciona en conjunto con todo el complejo cráneo-facial como una red funcional conectada por distintos niveles, por lo tanto cualquier daño sobre un órgano o tejido afecta todo el complejo dando como resultado desarmonía funcional.^{1,2}

La biomecánica ortodóntica actúa bajo un principio de fuerza inducida similar al proceso fisiológico de erupción dental donde ocurre una biología similar basada en el equilibrio funcional de osteoblastos y osteoclastos. Estos dos procesos requieren intervención activa de tejido blando, la erupción como proceso biológico requiere del folículo dental y la ortodoncia como proceso inducido requiere mecano-transducción y homeostasis funcional del ligamento periodontal.^{3,4} El movimiento de un diente involucra de forma simultánea patología y fisiología ante fuerzas externas aplicadas acompañadas de un daño menor y reversible en los tejidos de soporte, esto permite destacar la importancia del correcto funcionamiento celular, tisular y molecular como complejo estructural para llevar a

Recibido para publicación: Mayo 30 de 2017

Aceptado para publicación: Junio 23 de 2016

Correspondencia:

CJ, Caicedo; MP, Villarreal, Universidad Santo Tomás
claris2486@hotmail.com; mpvassaf@hotmail.com



cabo una intervención de tipo ortodóntico u ortopédico.^{4,5,6}

Durante la formación del complejo cráneo-facial ocurre como evento principal la constitución de la cresta neural craneal o cefálica (CCNC),⁷ conformada por un grupo de células embrionarias identificadas en 1868 por Wilhelm His, quien propuso que estas células eran precursores comunes del sistema sanguíneo, término descrito posteriormente por Marshall en 1879 quien describió el término “cresta neural” para referirse a la población celular que da lugar a los ganglios de los nervios craneales y de la médula.⁸ Años después, en 1896 esta población celular fue nombrada por Wilson en su libro clásico “*The Cell in Development Inheritance*”⁹ Este grupo de células se encuentra ubicado en el límite neural/no neural adoptando carácter mesenquimal y por medio de la expresión de factores de transcripción y proteínas morfogenéticas óseas ocurre la transición ectodermo-mesenquimal.^{8,10,11} Estas células son un grupo transitorio multipotencial sobre el cual actúan un gran número de eventos moleculares que regulan su inducción, migración y diferenciación,^{11,12} hipótesis evidenciada en 1960 donde encontraron que esta población celular permite generar estrategias que transformen las opciones de tratamiento futuras.¹³ Las células madre se caracterizan por tener un tamaño pequeño, mínima diferenciación y citoplasma primitivo, ellas pueden sufrir división simétrica dando origen a dos células hijas o división asimétrica originando una célula madre que reemplaza la original; lo anterior es un proceso fisiológico cuyo objetivo es aumentar el número celular y preservar la integridad de tejidos.¹⁴

Toda alteración en este proceso dará lugar a defectos en crecimiento y desarrollo del complejo cráneo-facial y en ocasiones sobre otras estructuras anatómicas.¹⁵ Existen numerosas células de la cresta neural pero únicamente las CCNC pueden formar tejido óseo y cartilaginoso.^{7,8,10} Estudios recientes proveen evidencia acerca de la plasticidad de estas células derivadas de la cresta neural

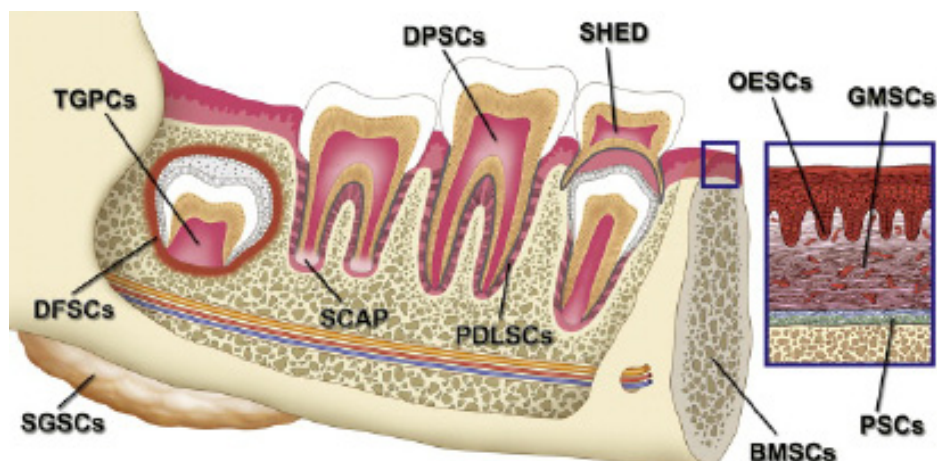


Figura 1. Células madre adultas en región maxilo-facial. DPSCs: células madre de la pulpa dental, SHED: células madre de dientes deciduos recientemente exfoliados, OESCs: células madre del epitelio oral, GMSCs: células madre de la mucosa gingival, PSCs: células madre del periostio, BMSCs: células madre de la médula ósea, PDLSCs: células madre del ligamento periodontal, SCAP: células madre de la papila apical de raíces en desarrollo, SGSCs: células madre de glándulas salivales, DFSCs: células madre del folículo dental y TGPCs: células madre del germen dental en tercer molar. Tomado de Hiroshi Egusa *et al.*⁵

cráneo-maxilo-facial, las cuales responden y se adaptan a condiciones ambientales donde ocurre la migración celular y el mesoderma juega un rol importante para identificar y promover este proceso.⁸ Se ha demostrado gran utilidad de estas células para la reparación de nervios craneales y periféricos por su capacidad de diferenciación en neuronas activas y células mielinizadas promoviendo la regeneración de axones, siendo esta una terapia de gran utilidad ante la presencia de traumas o lesiones nerviosas (parálisis, lesión del nervio trigémino).¹³ Estas poblaciones celulares residen en numerosos nichos en cavidad oral donde son reconocidas como células troncales o células madre por su alta capacidad de originar tejidos especializados, renovación continua, regulación de homeostasis, reparación tisular, proliferación y diferenciación (Figura 1).^{5,6,7,15}

Estas células se definen como pluripotenciales por su capacidad de diferenciación en tejidos procedentes de las tres capas embrionarias, con renovación ilimitada.^{5,16} Los eventos moleculares que regulan el funcionamiento de este grupo celular así mismo tienen potencial útil para la inge-

niería tisular por la facilidad relativa en la obtención de poblaciones celulares post-natales, actualmente fuentes numerosas se han identificado en la región cráneo-facial: células madre de la pulpa dental, papila apical, ligamento periodontal, tejido gingival, entre otros; aisladas a partir de distintos grupos dentales como dientes deciduos, terceros molares, dientes extraídos como plan de tratamiento en ortodoncia, entre otros.^{5,6,17} En la Tabla 1, se muestran los diferentes nichos de células madre y estudios científicos que soportan su potencial funcional.

En el año 2006 la Sociedad Internacional de terapia celular (*International Society For Cellular Therapy*) propuso criterios mínimos para definir células humanas multipotenciales del estroma y sus numerosos procesos moleculares.⁵ La bioingeniería tiene un campo de acción sobre factores genéticos y ambientales con aplicación clínica en pacientes que sufren enfermedades por alteraciones en crecimiento y desarrollo cráneo-facial, pacientes que requieren regeneración tisular por trauma o como resultado del desarrollo posterior de una enfermedad.¹ Actualmente se utilizan

Tabla 1. Revisión de literatura, células madre en el complejo cráneo-facial

Tipo	Nicho	Líneas de diferenciación	Autores/Año del estudio/Referencia
DPSCs	Pulpa dental adulta	Osteoblastos Tejido nervioso Odontoblastos	Huang <i>et al</i> 2009 ¹ Rastegar <i>et al</i> 2010 ¹ Li Jing-hui 2011 ² Hiroshi Egusa, 2012 ⁵ Dabas A <i>et al</i> 2013 ²⁸ La Noce M <i>et al</i> 2014 ²⁶ Carrillo-Mendigaño <i>et al</i> 2015 ²⁶ Gronthos <i>et al</i> 2015 ²² Ajlan S <i>et al</i> 2015 ³⁵ Atalayin C <i>et al</i> 2016 ²⁵
SCAP	Papila apical de raíces en desarrollo	Odontoblastos Osteoblastos Adipocitos	Yao S <i>et al</i> 2008 ¹⁷ Hiroshi Egusa 2012 ⁵ Dabas A <i>et al</i> 2013 ²⁸ Carrillo-Mendigaño <i>et al</i> 2015 ²⁶ Angelova Volponi <i>et al</i> 2015 ²⁹ Gronthos <i>et al</i> 2015 ²²
SHED	Dientes deciduos recientemente exfoliados	Tejido nervioso Adipocitos Odontoblastos Osteoblastos Condrocitos Miocitos esqueléticos Miocitos lisos	Lee <i>et al</i> 2011 ¹ Hiroshi Egusa 2012 ⁵ Osman A 2014 ⁵⁰ Angelova Volponi <i>et al</i> 2015 ²⁹ Gronthos <i>et al</i> 2015 ²²
PDLSCs	Ligamento periodontal	Adipocitos Osteoblastos Cementoblastos	Hiroshi Egusa 2012 ⁵ Osman A 2014 ⁵⁰ Carrillo-Mendigaño <i>et al</i> 2015 ²⁶ Gronthos <i>et al</i> 2015 ²² Athanasios-P <i>et al</i> 2015 ⁵¹
PAFSCs	Folículo periapical	Osteoblastos Neuronas Adipocitos Cementoblastos	Yao S y col. 2008 ¹⁷ Hiroshi Egusa, 2012 ⁵ Carrillo-Mendigaño y col. 2015 ²⁶
ABSCs	Papila dental	Ameloblastos Células del epitelio interno	Hiroshi Egusa 2012 ⁵ Carrillo-Mendigaño <i>et al</i> 2015 ²⁶
BMSCs	Médula ósea	Odontoblastos Ameloblastos Miocitos Adipocitos Células adrenocorticales Condrocitos Odontoblastos Osteoblastos	Li Jing-hui 2011 ² Hiroshi Egusa 2012 ⁵ Ding and Morrison, 2013 ¹ La Noce M <i>et al</i> 2014 ⁸ Ekizer A <i>et al</i> 2015 ⁴⁹ Angelova Volponi <i>et al</i> 2015 ²⁹ Tanimoto K <i>et al</i> 2015 ³⁶ Zhao H <i>et al</i> 2015 ²⁴
ASCS	Tejido adiposo	Adipocitos Tejido nervioso Hepatocitos Miocitos Osteoblastos Odontoblastos Condrocitos	Bunnell B 2008 ¹⁶ Li Jing-hui 2011 ² Hiroshi Egusa 2012 ⁵ Kapur <i>et al</i> 2015 ¹
PSCS	Periostio	Osteoblastos Adipocitos Aondrocitos	Hiroshi Egusa 2012 ⁵ La Noce M <i>et al</i> 2014 ⁸
SGSCS	Glándulas salivales	Células mucinosas Células acinares	Hiroshi Egusa 2012 ⁵

en la investigación clínica y la ingeniería de tejidos tres tipos celulares:⁵

- Células madre embrionarias: son recolectadas de masa celular indiferenciada en el blastocisto (estado embrionario posterior a la fertilización), estas células se mantienen por una alta expresión de telomerasa, complejo enzimático que mantiene la estabilidad cromosómica durante la división celular. Tienen múltiples implicaciones éticas, crecimiento difícil de controlar, alta sensibilidad, dificultades para su obtención y cultivo limitando su aplicación clínica.^{5,9,18}
- Células madre adultas o somáticas-postnatales: se encuentran en distintos órganos y tejidos a manera de nichos mesenquimales. Son el objetivo para tecnologías futuras, tienen menores complicaciones éticas y permiten mayor control sobre proliferación y diferenciación celular.^{5,18,19}
- Células madre inducidas a pluripotencia: en el 2006 se descubrió que las células madre podrían ser generadas a partir de células somáticas adultas mediante procesos de reprogramación celular, con fuentes accesibles como la mucosa oral y el tejido gingival.^{5,9,20,21,22}

Este hallazgo se dio a conocer por estudios como el de Yamanaka,^{5,23} quien en ese mismo año descubrió que la piel de los ratones adultos contiene fibroblastos que pueden ser reprogramados en determinado estadio embrionario por medio de factores genéticos como: OCR3/4, SOX2, KIF4, C-MyC; proceso que posteriormente se llevó a cabo en células humanas revolucionando la medicina regenerativa de tipo “personalizada” (células propias del paciente).^{5,23} Las aplicaciones dentales tienen un potencial bastante alto, células “iPS” pueden generar diferentes derivados mesenquimales presentes en cavidad oral: SCAP, DPSCs, SHED, TGPCs, fibroblastos de mucosa oral, fibroblastos gingivales y fibroblastos del ligamento periodontal. Cabe resaltar la importancia evidente para el desarrollo de tecnologías innovadoras en la regeneración

de piezas dentales y huesos maxilares perdidos, tejidos periodontales, glándulas salivales, entre otros.^{5,23}

Se han llevado a cabo cultivos celulares con matriz de hidroxiapatita desarrollando cemento radicular, hueso alveolar y ligamento periodontal.^{9,22} Recientemente fue demostrada la diferenciación de células iPS en ameloblastos y células mesenquimales odontogénicas de gran utilidad para estrategias de bioingeniería.²² Esta reprogramación celular tiene numerosos problemas representados por el uso de vectores de integración viral que generan gran inestabilidad genómica y susceptibilidad para formar patología tumoral *in vivo*, lo anterior se puede minimizar mediante la diferenciación en células progenitoras de un linaje específico o poblaciones maduras antes de su uso en terapias regenerativas. Para desarrollar estrategias sobre dificultades previas se generó como objetivo de investigación el acople de la tecnología de reprogramación celular en poblaciones celulares mesenquimales (IPS-MS), desarrollando células morfo-funcionales con menor riesgo patológico, facilitando la obtención de cantidades ilimitadas de alta calidad con potencial terapéutico en una amplia gama de modelos de enfermedad probados en animales.^{5,9,22,23}

Mecano-transducción ortodóntica y ortopédica

Numerosos estudios^{3,4,5,6,9,20} han demostrado la respuesta celular y tisular generada a partir de cargas extrínsecas sobre un órgano o tejido. La mecano-transducción se define como un proceso en el cual ocurre una detección celular inicial de señales mecánicas inducidas, transducción bioquímica de estas señales, transmisión a células efectoras y finalmente respuesta celular.⁴ Los osteocitos son los principales mecano-sensores del hueso, tienen fluido interno que actúa como señalizador mecano-sensorial y controla reclutamiento de osteoblastos y osteoclastos importantes para el proceso de remodelación ósea durante la aplicación de fuerzas ortodónticas.⁴

Este proceso de mecano-transducción no solo ocurre a nivel óseo celular, así mismo está presente a nivel muscular donde se genera tensión por medio de miofibroblastos y finalmente se producen cambios en sitios de crecimiento y actividad celular cráneo-facial. Este principio de transducción mecánica es un objetivo clave para la bioingeniería y terapia genética, tisular y celular.⁴ Para esto se han desarrollado estrategias que combinan materiales artificiales con moléculas bioactivas que inducen formación tisular o crecimiento celular: estrategias conductivas con materiales pasivos, estrategias inductivas con proteínas morfogenéticas, transplantes celulares por medio de matrices pre-fabricadas para inducción *in vitro*, distracción osteogénica, factores de crecimiento exógenos que inducen cicatrización tisular y finalmente estrategias para iniciar expresión de una cascada genética, reclutamiento y diferenciación celular.^{5,6,20,21}

Estas estrategias anteriores buscan perfeccionar las técnicas de bioingeniería, modelar dientes capaces de ocluir con un antagonista, generar contacto adecuado con dientes adyacentes y crear un anclaje correcto al hueso alveolar; direccionando los tratamientos al reemplazo de implantes dentales por un órgano capaz de transmitir fuerzas mecánicas masticatorias, estimular y mantener los huesos basales y alveolares, con mayor estabilidad y longevidad junto a la presencia de un producto que simule el ligamento periodontal.³

Otras terapias con células madre incluyen el manejo de enfermedad periodontal, fracturas radiculares, caries avanzada, afecciones de glándulas salivales, defectos linguales y alteraciones del cóndilo mandibular.⁵

Lo anterior permite ampliar la visión del tratamiento ortodóntico en pacientes que han perdido piezas dentales y las distintas posibilidades para devolver la funcionalidad y equilibrio del complejo cráneo-facial, así mismo conocer los mecanismos biológicos permite llevar a cabo tratamientos de alta eficacia con menos efectos adversos.^{4,21}

El objetivo de esta revisión se basó en la descripción de los avances genéticos actuales de la bioingeniería dental aplicados a la inducción del potencial formador de células madre para restablecer piezas dentales perdidas, regeneración ósea tisular, inducción en centros de crecimiento cráneo-facial, manejo de patologías, entre otros. Lo anterior hacia un enfoque clínico en la consulta de ortodoncia y ortopedia dento-facial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos: Scopus, Medline y ScienceDirect, las palabras clave para la búsqueda de bibliografía fueron seleccionadas mediante los siguientes descriptores del *Medical Subject Headings* (MeSH): *Bioengineering, Stem Cells, Gen therapy*. Los artículos utilizados fueron seleccionados en base a la información de los títulos y resúmenes formulando diferentes subgrupos de información para el desarrollo de la revisión de bibliografía.

CÉLULAS MADRE DEL COMPLEJO CRANEO-FACIAL

Las células madre de la pulpa dental (DPSC) fueron las primeras células adultas identificadas en tejidos de cavidad oral como objetivo de la medicina regenerativa.²⁴ Se caracterizan por un método de obtención sencillo y actividad proliferativa a gran velocidad,² en el año 19995 se encontró el primer nicho de células madre epiteliales en ápices radiculares incisivos de ratones, posteriormente en el año 20005 se encontraron células madre en dientes temporales humanos por medio de los cuales se logró regeneración del complejo pulpo-dental.^{5,24} DPSC tienen gran capacidad de diferenciación en múltiples linajes celulares, principalmente se destacan por formación ósea mediante sencillos protocolos in vitro.^{1,2}

En el año 2000, Gronthos *et al* separaron células madre a partir de tejido pulpar de terceros molares con el mismo potencial de diferenciación celular de la médula ósea.²

Otro estudio que soporta lo anterior fue desarrollado por Atalayin *et al*.²⁵ y Carrillo-Mendigaño *et al*,²⁶ demostrando el potencial formador de matriz osteo-dental de las células de tejido pulpar dental, terapia de gran utilidad para la inducción de tejido dental reparador ante distintas lesiones o traumas.²⁵

Laino *et al* en el año 2005, posteriormente Langenbach y Handschel en el año 20131 describieron la inducción osteogénica con protocolos sencillos mediante la adición de Ácido Ascórbico (Asc), Dexametasona (Dexa) y β -Glicerofosfato (β -Gly). Este medio de cultivo permite síntesis de colágeno tipo I, formación de moléculas inductoras y señalizadores para formación de minerales de hidroxiapatita, expresando marcadores diferenciadores como Osterix, Runx2, osteocalcina y sialoproteína ósea.^{1, 24,26}

DPSC generan adipocitos y células musculares, pueden diferenciarse en neuronas activas, estudios recientes muestran la capacidad que tiene esta población celular para expresar proteínas importantes en melanogénesis en diferentes etapas de diferenciación in vitro, teniendo la capacidad diferenciadora espontánea en melanocitos maduros y capacidad formativa de estructuras capilares similares mediante cultivos específicos.⁸

El periostio es un tejido conectivo especializado que recubre el tejido óseo, tiene capacidad osteogénica, contiene fibroblastos y fibras elásticas, células osteoprogenitoras y nervios simpáticos que se diferencian en: osteoblastos, adipocitos y condrocitos, permite inducir la formación de hueso cortical para la regeneración oro-facial, son llamadas (PSCS). Actualmente han sido objetivo de regeneración alveolar y del piso del seno maxilar con resultados de remodelado y formación de lámina ósea en menor tiempo postoperatorio mediante mezclas inyectables de BMSCs y PRP.^{5,6}

Así mismo, las glándulas salivales han sido objeto de investigación ante la presencia

de xerostomía en cavidad oral posterior a tratamientos con radioterapia en pacientes con cáncer. Son un grupo celular con función exocrina y cuando se lleva a cabo la obstrucción por ligado del conducto de la glándula salival, las células acinares inducen apoptosis y proliferación del epitelio subyacente; promoviendo diferenciación en células mucinosas y acinares productoras de amilasa. Kishi *et al*, reportaron el aislamiento de SGSCS en glándula submandibular de ratones en los cuales se indujo proliferación celular generando población acinar y mioepitelial, reestableciendo así la función de glándulas irradiadas.⁵ Otro tejido base para numerosos estudios es el tejido adiposo, contiene células madre (ASCS) que se obtienen fácilmente mediante liposucción y/o lipectomía en mejillas, abdomen y caderas de donantes.⁵ Pieri *et al*, demostraron que el trasplante de células madre adiposas en un hueso escafoidal bovino formó nuevo tejido óseo con correcta osteointegración, demostrando su uso para implantar hueso alveolar.⁵ Ishizaka *et al*, llevaron a cabo un trasplante de esta población celular que indujo regeneración pulpar en conducto radicular posterior a una pulpectomía en perros.⁵ Hung *et al*, demostraron que los implantes de ASCS pueden generar tejido dental con dentina, ligamento periodontal y hueso alveolar en ratones.^{5,16}

La médula ósea de la cresta iliaca es la zona más documentada como objeto de la medicina regenerativa mediante células madre por su recolección para el tratamiento de pacientes con leucemia. Estas células (BMSCs) tienen un gran potencial de regeneración ósea que puede ser aplicado para la ingeniería tisular con ciertas limitaciones por ser un factor sensible a la edad del paciente. Estas células tienen grandes ventajas para la formación de una mayor cantidad de hueso compacto incluyendo tejido hematopoyético y un menor potencial adipogénico favorable para la regeneración ósea. En la región oro-facial es posible aislar BMSCs en médula ósea de huesos maxilar y mandibular durante procedimientos dentales quirúrgicos como implantología oral, ex-

tracción dental, extirpación de patologías quísticas y osteotomía.⁵ Observaciones clínicas y experimentales en animales han indicado que el hueso membranoso obtenido en el complejo cráneo-facial provee mejores resultados en comparación con el tejido obtenido de la cresta iliaca (hueso de osificación endocondral), en base a lo anterior se puede mencionar que diferentes tejidos esqueléticos del donador tienen propiedades regenerativas específicas que van a depender de su lugar de origen.^{5,26}

APLICACIONES DE LA BIOINGENIERÍA DENTAL

El estudio funcional de las células madre del complejo cráneo-facial ha permitido reconocer factores que se expresan durante la inducción celular por medio de cultivos, entre ellos está el Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Factor de crecimiento fibroblástico (BFGF), Metaloproteinasas de la matriz (MMPS) y otras citoquinas importantes para la angiogénesis. Así mismo secretan factores bioactivos que inhiben el sistema inmunológico local, inhiben la fibrosis y apoptosis, estimulan la mitosis y diferenciación para la reparación intrínseca de tejidos. Estos son valiosos hallazgos científicos en la búsqueda de tratamientos de ortodoncia y ortopedia dento-facial de alta calidad, en un menor tiempo y bajo efectos adversos mínimos.⁹

El diente es un modelo completo, con gran facilidad para estudios *in vitro*, análisis citológico y molecular. Presenta delimitación precisa de territorios (papila-lámina), características morfológicas típicas (odontoblastos-ameloblastos) y grandes cambios en la matriz extracelular con secreción de productos y patrones de mineralización presentando diferencias regionales. Lo anterior define la estructura dental como un objetivo de estudio para los desarrollos en bioingeniería y medicina regenerativa.²⁷

Inducción para la formación de una pieza dental

El órgano dental es el resultado de una

interacción entre el epitelio oral embrionario y la cresta neural derivada del mesénquima. En la etapa adulta residen en el órgano dental células madre que permiten la regeneración y reparación constante ante las fuerzas masticatorias funcionales y factores ambientales nocivos. El esmalte dental pierde esta capacidad pluripotencial en el momento de la erupción, por esto en ausencia de contenido celular y potencial formador, todo tipo de trauma sobre este tejido será irreversible.³ Lo anterior permitió el desarrollo de materiales restauradores, técnicas de rehabilitación e implantología oral para sustituir estructuras y piezas dentales perdidas, pero las propiedades de estos materiales no ofrecen las bases biológicas necesarias para un rendimiento óptimo y conservador, tienen grandes limitaciones las cuales pueden desencadenar numerosas consecuencias indeseadas.¹

El reemplazo de piezas dentales perdidas mediante implantes de titanio es un tratamiento de elección actual, estos se adaptan mediante un proceso de osteointegración en ausencia de ligamento periodontal, cuya función sensorial hace posible la distribución de fuerzas masticatorias, movimiento dental y homeostasis periodontal.⁶ Este es un campo donde la bioingeniería ha tenido grandes avances, inicialmente bajo dificultades como la determinación de la forma, control del tamaño, dirección de crecimiento, erupción y reacción a un cuerpo extraño.^{21,28} Las posibilidades de desarrollar un órgano dental incluyen:

- Inducción de una tercera dentición: regeneración mediante manipulación genética adicionando moléculas que induzcan la formación dental.²¹
- Matrices biodegradables: simulan la matriz extra-celular y permiten su cultivo, inducción y diferenciación. Dependiendo del tiempo de vida se han clasificado en larga duración (hidroxiapatita-cerámica porosa), duración intermedia (colágeno y citosan) y corta duración (ácido poliglicólico, ácido poliláctico, entre otros).²¹
- Ingeniería de dientes quiméricos: se

emplean múltiples células de distintos gérmenes dentarios en la misma etapa de formación, asegurando la amplificación genética y cascada de factores de crecimiento para lograr resultados en un menor tiempo. Estos agregados celulares embrionarios pueden convertirse en una sustitución funcional dental mediante la revascularización y formación radicular.^{6,18,21} Estos estudios hechos en animales en etapa de brote dental, han evidenciado reorganización celular similar a la corona dental con tejido radicular rudimentario, expresión de genes y proteínas que se encuentran naturalmente en un diente junto a una composición bioquímica con depósito de iones de Fosfato y Calcio en diferentes patrones.^{3,6,29} En el año 2013 Cai *et al*, estudiaron la diferenciación mesenquimal en ameloblastos formando una estructura dental con marcadores moleculares para la formación de esmalte logrando sus características físicas funcionales.^{18,23}

- Ingeniería radicular/periodontal: por medio de tecnología híbrida donde se integra la regeneración dental a base de células troncales, la utilización de biomateriales como matrices de hidroxiapatita/fosfato tricálcico y la restauración con corona convencional; originando un complejo raíz-periodonto que ofrece función y estética óptima.^{19,21}

En el año 2009 se publicó un reporte de Tsuji sobre la generación de un diente completo y funcional combinando epitelio dental de ratones y células madre, posteriormente en el 2011 estos investigadores desarrollaron una unidad dental completa madura, con ligamento periodontal y hueso alveolar; las cuales fueron trasplantadas en mandíbulas de ratones *in vivo* donde mostraron una erupción y oclusión bajo condiciones normales, dureza adecuada en esmalte y dentina, funciones óptimas del ligamento periodontal, correcta remodelación ósea ante fuerzas ortodónticas y respuestas nerviosas ante estímulos físicos.¹ Autores como Volponi *et al* y Jing-Hui *et al*, han

llevado a cabo numerosos estudios sobre la inducción de un órgano dental. En el año 2013 recolectaron epitelio gingival humano creando una combinación con epitelio mesenquimal molar.¹⁵ Los resultados finales mostraron la formación de agregados celulares similares al estadio de casquete dental, presencia de estructuras similares al diente natural con cámara pulpar. Los cortes y Micro CT Scans revelaron la presencia de una estructura pulpar vascularizada con células similares al odontoblasto, poblaciones celulares cercanas a corona dental con morfología cuboidal similar al ameloblasto en un estadio post-secretor y formación radicular con características semejantes a los restos de Malassez. Estas estructuras dentales formadas presentan genes específicos como: COL I, BSP, OCN, RUNX2, OSX.^{2,30,23}

En el presente año Gao *et al*, usaron modelos de porcinos para ofrecer evidencia científica del potencial clínico de las raíces biológicas a futuro. Estas raíces tienen grandes propiedades biomecánicas como resistencia compresiva y torsional junto a un módulo elástico muy similar al que presenta la estructura dental natural.³¹ En el examen histológico esta formación radicular mostró características de tejidos similares al ligamento periodontal y dentina radicular, corroboraron la ausencia de gingivitis o patología periodontal en general demostrando el potencial innovador de la bioingeniería dental.^{19,31}

Regeneración periodontal

La fuerza inducida en la biomecánica ortodóntica genera inicialmente un desplazamiento instantáneo-lineal acompañado de una respuesta en tejidos de soporte dental que va a depender de las propiedades del periodonto para desencadenar respuestas químico-atrayentes responsables del movimiento dental fisiológico. Como resultado de esta biomecánica el ligamento periodontal actúa en la distribución de fuerzas a lo largo de la superficie dental amortiguando la presión inducida junto a la activación de neurotransmisores que permitirán la vaso-

dilatación y permeabilidad capilar, proliferación de células endoteliales, fibroblastos, leucocitos, aumento de prostaglandinas y enzimas lisosómicas; la velocidad de distribución e intensidad de inmunoreacción depende de las propiedades del ligamento.^{4,32}

La interacción entre ortodoncia y periodoncia está sujeta a múltiples investigaciones aún controversiales debido a que las fuerzas de ortodoncia representan un agente físico capaz de inducir una reacción inflamatoria en el periodonto.³³ Boke *et al* encontraron que aún después de mantener excelente higiene oral, los pacientes experimentan gingivitis de leve a moderada 1 a 2 meses después de iniciar el tratamiento.³² Las principales complicaciones periodontales asociadas a la terapia de ortodoncia incluyen: gingivitis, periodontitis, recesión gingival o hiperplasia, pérdida de altura de hueso alveolar, dehiscencia y fenestraciones.^{32,33}

En la consulta ortodóntica existen grandes limitaciones ante la presencia inminente de enfermedad periodontal u otras alteraciones en los tejidos de soporte dental, en la enfermedad periodontal el ligamento responde de una forma sub-óptima ante las fuerzas ejercidas, disminuye la expresión genética de RANKL y la regulación de OPG responsables y reguladores de la osteoclastogénesis ocasionando resorción alveolar, afectando la condición presente en el paciente y generando dificultad para lograr los objetivos del tratamiento. Este es un enfoque terapéutico para la bioingeniería dental mediante el desarrollo de terapias de regeneración ósea/periodontal para llevar a cabo el tratamiento de ortodoncia de una forma biológica y conservadora.^{4,34}

En bioingeniería se han usado membranas osteoconductoras e injertos óseos como marco de referencia para la migración celular dentro del tejido periodontal que permita una actividad regenerativa (terapia de primera generación), así mismo se han usado materiales osteoinductivos como factores de crecimiento para estimular la formación de tejido periodontal (terapia de segunda generación); lo anterior generó

protocolos de difícil manejo para la práctica clínica haciendo necesario el desarrollo de terapias regenerativas basadas en células madre (terapia de tercera generación) cuya tecnología se ha venido perfeccionando hasta la construcción celular tridimensional, la medicina personalizada y las células madre genéticamente modificadas (terapias de cuarta y quinta generación) (Figura 2).^{6,28}

El concepto básico de la regeneración periodontal se basa en la remoción inicial del foco infeccioso para proveer un espacio donde las células vecinas puedan crecer, para esto se utilizan materiales como membranas biocompatibles: BioMend, PLGA, ePTFE: GORE-TEX, entre otros. Estas membranas actúan como matrices morfológicas celulares y tisulares, su importancia radica en determinar las propiedades adecuadas (porosidad, superficie geométrica y fuerza mecánica) para soportar la actividad celular necesaria y promover osteogénesis controlada mediante factores bioactivos.^{6,28,32} Egusa *et al* sustentan la importancia de la utilización del plasma rico en plaquetas para la regeneración periodontal, terapia reportada con éxito en la elevación de senos paranasales.^{6,28}

En el comercio se encuentra disponible la matriz derivada del esmalte EMD (EMdogain, Biora, Sweden) usada para la regeneración periodontal, extraída de brotes dentales de porcinos cuyo principal componente es la amelogenina actuando como estimulante de crecimiento y proliferación de fibroblastos, inhibiendo crecimiento y proliferación de células epiteliales, conduciendo a la regeneración tisular periodontal.^{6,23}

Regeneración ósea, consolidación de fracturas y defectos óseos alveolares

Existen numerosas alteraciones de la integridad ósea alveolar que interfieren con la función normal maxilo-mandibular, entre ellas la pérdida de altura ósea por trauma oclusal, enfermedad periodontal, patologías y pérdida de piezas dentales generando distintos tipos de respuesta celular favorables

o desfavorables para la consecución del tratamiento.

Los avances en bioingeniería han permitido llevar a cabo procedimientos de regeneración ósea con resultados satisfactorios en base a la capacidad funcional que ejerce el epitelio y el tejido mesenquimal, se ha demostrado que diferentes epitelios mezclados con mesénquima maxilar y mandibular dan como resultado formación ósea en el 100% de los casos, por el contrario diferentes tejidos mesenquimales mezclados con epitelio óseo y cartilaginoso no mostraron formación ósea satisfactoria; concluyendo el poder inductor del epitelio y la información genética vital del mesenquima. Lo anterior representa una estructura base utilizada para numerosos estudios, D'Aquino *et al* en el año 2009 demostraron que el colágeno de las células madre de la pulpa dental permite restaurar completamente defectos óseos en una mandíbula humana. Estudio que posteriormente evidenció Giuliani *et al* en el 2013 mediante el seguimiento a 3 años de las propiedades óseas encontrando resultados funcionales satisfactorios.^{1,12}

El uso de las células madre en la medicina regenerativa para la reconstrucción del complejo cráneo-máximo-facial (CCMF) permitirá corrección funcional en pacientes que han sufrido traumas, tumores o enfermedades congénitas de tejidos duros y blandos teniendo como base que el CCMF es de gran importancia para múltiples funciones, en su mayoría vitales como la respiración y alimentación junto a una importancia estética que cada vez toma mayor fuerza involucrando aspectos psicológicos ante la presencia de desarmonías en tejidos duros y blandos.^{8,28}

Marcadores osteoprogenitores:

Las señales inductivas tienen un papel importante para estimular la formación ósea. La fórmula de plasma rico en Plaquetas (PRP), plasma rico en fibrina (PRF), plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), inducen la proliferación y diferenciación osteogénica para la reconstrucción ósea alveolar y regeneración en piso del seno

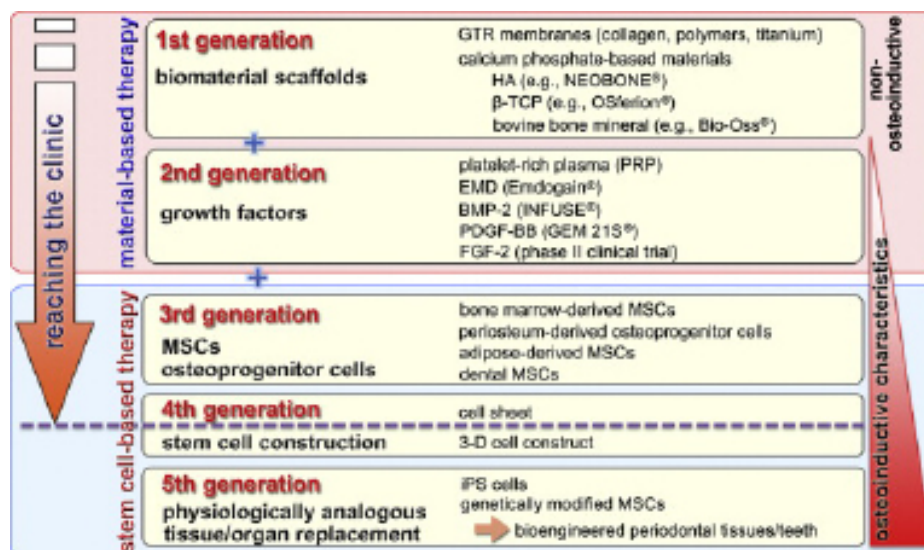


Figura 2. Progreso en terapias regenerativas óseas y periodontales. Tomado de Hiroshi Egusa *et al*.⁶

maxilar en modelos animales. El PRP contiene proteína morfogenética (BMP-2) inductora para formación ósea y cartilaginosa.^{1,6,10,23,25,35} Los osteoblastos expresan Fosfatasa Alcalina (ALP), sintetizan colágeno tipo I, osteocalcina, sialoproteína ósea y matriz ósea protéica formando nódulos mineralizados *in vitro* e induciendo la formación ósea *in vivo* donde RUNX2 ejerce una gran función para la diferenciación y maduración de células madre en osteoblastos o condrocitos, y la activación de genes de transcripción y expresión de OCN, BSP y COL I.²

Tanimoto *et al* en el año 2015 examinaron el movimiento dental en hueso regenerado mediante células madre de la médula ósea diferenciadas en una matriz de hidroxiapatita, aplicaron fuerza ortodóntica de 100gF en incisivos laterales y caninos de perros donde encontraron resistencia suficiente a estímulos mecánicos con pequeñas limitaciones en velocidad de movimiento; el desplazamiento fue de tipo rotacional y el análisis histológico encontró presencia de VEGF con procesos de angiogénesis esenciales para este movimiento. Este estudio da una pauta para investigaciones futuras sobre el movimiento ortodóntico en hueso regenerado mediante terapia

celular ofreciendo grandes ventajas para la especialidad.³⁶

Mecanoterapia sobre el cóndilo mandibular:

Petrovic y Stutzmann, analizaron las bases fisiológicas en la toma de decisión para el diagnóstico en ortodoncia, en ellas existe interdependencia multidisciplinaria entre la ortodoncia clínica y los mecanismos de crecimiento cráneo-facial (cartilago condilar), existe una conexión directa como un sistema estructurado internamente conectado para funcionar correctamente mediante diferentes comparadores centrales y periféricos.³⁷ Moss describió procesos de mecanotransducción celular ante estímulos generados en la matriz funcional periostica y capsular con una unidad esquelética que protege y soporta esta matriz funcional sobre la cual el tejido responde mediante una triada de procesos adaptativos.³⁸ En complemento de ello Tanaka *et al* en 2008 describen el cartilago del cóndilo mandibular como un lugar de compensación de crecimiento que sigue los cambios de posición espacial de la mandíbula y en el cual juegan un papel importante numerosos factores intrínsecos y extrínsecos, teniendo como principio que el crecimiento cráneo-

facial tiene una adaptación primaria en la función dental y una adaptación secundaria en suturas y cartílago condilar. La biomecánica ortodóntica y ortopédica permiten la adaptación dento-alveolar para reestablecer el balance funcional y estructural oro-facial, estos tratamientos influyen en el patrón esquelético por los cambios que se generan en respuesta a la mecanotransducción del cóndilo mandibular.³⁹

Lo anterior ha sido objeto de numerosos estudios y avances científicos en el campo de la bioingeniería, estos estudios han determinado que durante este proceso ocurre un adelantamiento mandibular aumentando la actividad mitótica mesenquimal en la región posterior del cóndilo y región anterior de la cavidad glenoidea donde se expresa en mayor cantidad el factor de transcripción SOX9, proceso genéticamente controlado aumentando la replicación celular en la ATM.^{40,37} El crecimiento condilar sigue una secuencia de etapas transitorias moleculares, el número y calidad de estas células mesenquimales es un factor restrictivo de la cantidad de crecimiento, son las encargadas de formar el hueso embrionario y ofrecer suministro continuo de células osteogénicas para remodelación ósea y reparación de fracturas en edad adulta.⁴⁰ En el 2013, Willems *et al* describieron el efecto de estos procedimientos clínicos, los cuales alteran las propiedades y morfología condilar por ser altamente sensibles y reactivos a estímulos mecánicos, campo de acción en la ingeniería tisular cartilaginosa junto con terapias de distracción osteogénica para reconstrucción de defectos condilares congénitos o adquiridos.^{8,41}

El factor de crecimiento endotelial vascular está relacionado con la osteogénesis, provoca neovascularización convirtiéndose en un factor esencial para la formación ósea, regulación de O₂, accesibilidad nutricional, y producción de citoquinas en zona osteoblástica.³⁷ En el año 2003, Alhadlaq *et al* llevaron a cabo la regeneración del cóndilo mandibular mediante diferenciación condrogénica y osteogénica de células madre in vitro encontrando presencia de marcadores

genéticos y bioquímicos.⁴² Juan Dai *et al* demostraron en el 2008 la hipótesis sobre el uso terapéutico de la inducción genética en el crecimiento condilar mediante el desarrollo de factores de crecimiento ausentes, estimulando la función celular. En este estudio inyectaron el cóndilo mandibular con VEGF y factor intermedio por virus recambiante adenoasociado (rAAV) dando como resultado crecimiento condilar. El factor rAAV aumenta la expresión genética de marcadores condrogénicos y osteogénicos a largo plazo con menor patogenicidad e incapacidad de infección, VEGF mostró un aumento en irrigación permitiendo migración celular e incremento en formación ósea de tipo endocondral por expresión molecular en condrocitos. Lo anterior permite ampliar la visión terapéutica mediante protocolos que permitan realizar un trasplante molecular directamente en cóndilo mandibular controlando la dosis y así mismo el grado de estimulación para el crecimiento mandibular en el plan de tratamiento de ortodoncia u ortopedia dento-facial, esta terapia está altamente relacionada con la edad, la respuesta a diferentes estímulos en edad avanzada se verá totalmente reducida por disminución en la mineralización de la matriz ósea y menor número de células osteoprogenitoras.^{36,37,43,44}

Mecanoterapia sobre la sutura media palatina

Las suturas son articulaciones de tejido conectivo que transmiten estrés mecánico de origen endógeno (masticación, contracción muscular) y exógeno (aparatos ortodóntica y ortopédica, traumas). La sutura media palatina absorbe energía por impacto de fuerzas mecánicas en matriz extra-celular y células suturales, generando un movimiento relativo de bordes óseos como mecanismo de activación de la respuesta biológica haciendo que éste estrés mecánico module el crecimiento de la sutura; estas respuestas biológicas pueden ser anabólicas o catabólicas determinando el resultado final.^{45,46,47} La magnitud y duración de fuerzas ortopédicas generan diferentes tipos de respuesta a nivel de la

sutura inter-maxilar con diferentes grados de separación fisiológica.⁴⁸ La aparatología ortopédica actúa sobre los fibroblastos de la sutura media palatina y su objetivo es producir una tensión fisiológica para obtener una respuesta favorable de aposición ósea. Esta respuesta se genera mediante tres fases: trauma inicial, periodo reparativo de tejido conectivo y depósito de hueso nuevo.^{47,48}

Hong *et al*, aislaron fibroblastos dérmicos de conejos en crecimiento cultivados con BMP-2 humana, después de 4 semanas de implantación in vivo encontraron proceso satisfactorio de osteogénesis sutural como mecanismo fisiológico útil para mantener la vitalidad y presencia de tejido mesenquimal evitando la mineralización completa y favoreciendo finalmente el crecimiento óseo.⁴⁷

Ekizer *et al* en el 2015 mostraron formación ósea satisfactoria mediante la inyección local de células madre de la médula ósea para la expansión de la sutura intermaxilar, el análisis histológico mostró aumento en el número de osteoblastos y capilares sanguíneos.⁴⁹ Los avances en biología a nivel sutural y ortopedia cráneo-facial se desarrollarán mediante la identificación de genes y factores de transcripción que se expresan durante el crecimiento natural y estimulación mecánica, desarrollando nuevas tecnologías para estimular el crecimiento y corregir numerosos defectos esqueléticos del paciente.⁴⁶

CONCLUSIONES

Esta tecnología tiene un potencial revolucionario en el campo de las ciencias de la salud. El enfoque de la consulta odontológica va dirigido a tratamientos innovadores, terapias génicas personalizadas de alta calidad, resultados con gran efectividad a corto y largo plazo y menor porcentaje de efectos adversos; ampliando la visión de todas aquellas fronteras en el manejo clínico del paciente.

El desarrollo molecular progresivo y la terapia de células madre son una herramienta

prometedora con gran potencial para la reconstrucción funcional de diferentes órganos cráneo-maxilo-faciales con una simplicidad relativa para su obtención y cultivo.

En esta revisión se hizo un aporte acerca de la literatura científica sobre los avances en medicina regenerativa y su enfoque futuro como tratamiento terapéutico convencional en el área de la ortodoncia y ortopedia dento-facial. Así mismo, se requiere una mayor cantidad de estudios longitudinales, ensayos controlados aleatorios de mayor duración que muestren evidencia científica *in vitro* e *in vivo* con beneficios a largo plazo, condiciones de cultivo óptimas, control de efectos adversos de la manipulación genética/celular, estrategias cualitativas y cuantitativas junto al conocimiento de propiedades inmunomoduladoras de las células madre.

Los avances en el conocimiento de los mecanismos biológicos y procesos de mecanotransducción celular van a permitir mediante tecnología de alta calidad superar barreras actuales para el tratamiento de distintas alteraciones cráneo-faciales y dibujar nuevos horizontes en el área de la investigación para generaciones futuras en odontología.

REFERENCIAS

1. Aurrekoetxea M, Gallastegui P, Irastorza I, Luzuriaga J, Uribe V, Unda F, Ibarretxe G. Dental Pulp Stem Cells as a Multifaceted Tool for Bioengineering and the Regeneration of Craniomaxillofacial Tissues. *Frontiers in Physiology*. 2015; 16(6):289.
2. Li J, Liu D, Zhang F, Wang F, Zhang W, Zhang Z. Human Dental Pulp Stem Cell is a Promising Autologous Seed Cell for Bone Tissue Engineering. *Chinese Medical Journal*. 2011;124(23):4022-4028
3. Yelick PC, Vacanti J. Bioengineered Teeth from Tooth Bud Cells. *The Dental Clinics of North America*. 2006; 50(2):191-203.
4. Wise GE, King GJ. Mechanisms of Tooth Eruption and Orthodontic Tooth Movement. *Journal of Dental Research*. 2008; 87(5):414-34
5. Hiroshi E, Wataru S, Masahiro N, Ikiru A, Kentaro A. Stem Cells in Dentistry – Part I: Stem Cell Sources: Review. *Journal of Prosthodontic Research*. 2012;56: 151-65
6. Hiroshi E, Wataru S, Masahiro N, Ikiru A, Kentaro A. Stem cells in dentistry – Part II: Clinical Applications: Review. *Journal of Prosthodontic Research*. 2012;16 :229-48
7. Muñoz W, Trainor P. Neural Crest Cell Evolution: How and When Did a Neural Crest Cell Become a Neural Crest Cell. *Current Topics in Developmental Biology*. 2015; 111:3-26
8. Noce, M; Mele, K; Tirino, V; Paino, F. Rosa, A; Naddeo, P; Papagerakis, P; Papaccio, G; Desiderio V. Neural Crest Stem Population in Craniomaxillofacial Development and Tissue Repair. *European Cells and Materials*. 2014; 28:348-57
9. Mohanty P, Prasad N, Sahoo N, Kumar G, Mohanty D, Sah S. Reforming Craniofacial Orthodontics Via Stem Cells. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. 2015; 5(1):13-8
10. Parada C. Evolución y Desarrollo Facial: Perspectiva Molecular. *Universitas Odontológica*. 2009; 28(61): 75-85
11. Hall BK. The Induction of Neural Crest-derived Cartilage and Bone by Embryonic Epithelia: an Analysis of the Mode of Action of an Epithelial-mesenchymal Interaction. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*. 1981; 64:305-320
12. Ten R. The Experimental Investigation of Odontogenesis. *Journal Developmental Biology. Faculty of Dentistry*. 1995; 39:5-11.
13. Kushnerev E, Yates J. Stem Cells in Dentistry – A New Era on the Horizon? *Faculty Dental Journal*. 2016; 7(2):64-7
14. Mohammed S, Siar C. Differential Expression of Stem Cell-like Proteins in Normal, Hyperplastic and Dysplastic Oral Epithelium. *Journal of Applied Oral Science*. 2015; 23(1):79-86.
15. Snider TN, Mishina Y. Cranial Neural Crest Cell Contribution to Craniofacial Formation, Pathology, and Future Directions in Tissue Engineering. *National Institutes of Health*. 2014; 102(3): 324-332
16. Bunnell B, Flaata M, Gagliardi C, Patel B, Ripoll C. Adipose-derived Stem Cells: Isolation, Expansion and Differentiation. *National Institutes of Health*. 2008; 45(2): 115-20
17. Yao S, Pan F, Prpic V, Wise GE. Differentiation of Stem Cells in the Dental Follicle. *Journal of Dental Research*. 2008; 87(8):767-71.
18. Yanding Z, YiPing C. Bioengineering of a Human Whole Tooth: Progress and Challenge. *Cell Regeneration*. 2014; 3:8.
19. Rocha R. Expanding Therapeutic Boundaries: Stem Cells and Tissue Engineering. *Dental Press Journal of Orthodontics*. 2011; 16(5):17-9.
20. Mérida I. Bioingeniería y su Aplicación en la Ortodoncia. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odonotopediatría*. 2011.
21. Jasso G, Adalpe B. Bioingeniería Dental ¿El Futuro de la Terapia en Odontología? *Revista Asociación Dental Mexicana*. 2011; 68(4): 169-74.
22. Hynes K, Menichanin D, Bright R, Ivanovski S, Huttmacher D, Gronthos S, Bartold P. Induced Pluripotent Stem Cells: A New Frontier for Stem Cells in Dentistry. *Journal of Dental Research*. 2015; 94(11): 1508-15.
23. Margarita D, Diekwisch T, Fincham A, Lau E, McDougall M, Moradian J, Simmer J, Snead M, Slavkin H. Control of Ameloblast Differentiation. *Special Review. The International Journal Developmental Biology*. 1995; 39(1): 69-72.
24. Zhao H, Chai Y. Stem Cells in Teeth and Craniofacial Bones. *Journal of Dental Research*. 2015; 94(11): 1495-501.
25. Atalayin C, Tezel H, Dagci T, Karabay Y, Oktem G. Medium Modification with Bone Morphogenetic Protein 2 Addition for Odontogenic Differentiation. *Brazilian Oral Research*. 2016; 30(1):1-9
26. Carrillo N, García D, Otero L. Aislamiento y Capacidad de Osteodiferenciación de las Células Madre Provenientes del Ligamento Periodontal y Pulpa Dental. *Revista CES Odontología*. 2015; 28(2): 20-34.
27. Arechaga J. The Tooth as a Model

- in Organogenesis. An Interview with Professor Harold C. Slavkin. *The International Journal of Developmental Biology*. 1995; 39(1):13-23.
28. Dabas A, Dabas N, Prabhakar M, Sidhu M. Regenerative Dentistry: A Journey From Stem Cell To A Bio-Tooth. *Indian Journal of Dental Sciences*. 2013; 5(1).
 29. Volponi A, Gentleman E, Fatscher R, Pang Y, Gentleman M, Sharpe P. Composition of Mineral Produced by Dental Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Dental Research*. 2015; 94(11) 1568-74.
 30. Volponi A, Kawasaki M, Sharpe P. Adult Human Gingival Epithelial Cells as a Source for Whole-tooth Bioengineering. *Research Reports. International & American Associations for Dental Research*. 2013; 92(4):329-34.
 31. Gao Z, Hu L, Liu G. Bio-Root and Implant-Based Restoration as a Tooth Replacement Alternative. *Journal of Dental Research*. 2016; 95(6) 642-9.
 32. Boke F, Gazioglu C, Akkaya S, Akkaya M. Relationship Between Orthodontic Treatment and Gingival Health: A Restrospective Study. *European Journal of Dentistry*. 2014; 8(3): 373-80.
 33. Alfuriji S, Alhazmi N, Alhamkan N, Ehaideb A, Alruwaithi M, Alkatheeri N, Geevarghese A. The Effect of Orthodontic Therapy on Periodontal Health: A Review of the Literature. *International Journal of Dentistry*. 2014; 139(4): 413-22.
 34. Wise G, Frazier S, Souza R. Cellular, Molecular, and Genetic Determinants of Tooth Eruption. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2002; 13(4): 323-34.
 35. Ajan S, Ashri N, Aldahmash A, Alnbaheen M. Osteogenic Differentiation of Dental Pulp Stem Cells Under the Influence of Three Different Materials. *BioMed Central Oral Health*. 2015; 15:132.
 36. Tanimoto K, Sumi K, Yoshioka M, Oki N, Tanne Y, Kato Y, Sugiyama M, Tanne K. Experimental Tooth Movement Into New Bone Area Regenerated by Use of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2015; 52(4): 386-94
 37. Rabie M, Hagg U. Factors Regulating Mandibular Condylar Growth. Hong Kong SAR, China. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2002; 122(4): 401-409.
 38. Moss M. The Functional Matrix Hypothesis Revisited. 4. The Epigenetic Antithesis and the Resolving Synthesis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1997; 112 (4).
 39. Tanaka E, Sato S. Longitudinal Alteration of the Occlusal Plane and Development of Different Dentoskeletal Frames During Growth. *American Journal of Orthodontics and Dento-facial Orthopedics*. 2008; 134(5): 410-417.
 40. Rabie A, Wong L, Tsai M. Replicating Mesenchymal Cells in the Condyle and the Glenoid Fossa During Mandibular Forward Positioning. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2003; 123(1): 49-57.
 41. Willems N, Langenbach G, Everts V, Zentner A. The Microstructural and Biomechanical Development of the Condylar Bone: a Review. *European Journal of Orthodontics*. 2013; 36(4): 479-85.
 42. Alhadlaq A, Mao J. Tissue-engineered Neogenesis of Human-shaped Mandibular Condyle from Rat Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Dental Research*. 2003; 82(12): 951-956.
 43. Kanekawa Mika, Shimizu Noriyoshi. Age-related Changes on Bone Regeneration in Midpalatal Suture During Maxillary Expansion in the rat. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1998; 114(6): 646-53.
 44. Dai Juan, Rabie M. Gene Therapy to Enhance Condylar Growth Using rAAV-VEGF. *Angle Orthodontist*. 2008; 78(1).
 45. Mao J, Wang X, Kopher R. Orthopedic Implications. *Angle Orthodontist*, 2003; 73(2): 89-94.
 46. Mao J. Mechanobiology of Craniofacial Sutures. *Journal of Dental Research*. 2002; 81(12): 810-6.
 47. Hong L, Mao J. Tissue-engineered Rabbit Cranial Suture from Autologous Fibroblasts and BMP2. *Journal of Dental Research*. 2004; 83(10): 751-6.
 48. Shih S, Kyung H, Buschang P. Continuous Forces are More Effective than Intermittent Forces in Expanding Sutures. *European Journal of Orthodontics*. 2010; 32(4): 371-80.
 49. Ekizer A, Yalvac M, Uysal T, Sonmez M, Sahin F. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Enhance Bone Formation in Orthodontically Expanded Maxillae in Rats. *Angle Orthodontist*. 2015; 85(6): 1084-5.
 50. Osman A, Gnanasegaran N, Govindasamy V, Kathivaloo P, Wen A, Musa S, Abu K. Basal Expression of Growth-Factor-Associated Genes in Periodontal Ligament Stem Cells Reveals Multiple Distinctive Pathways. *International Endodontic Journal*. 2014; 47(7): 639-51.
 51. Athanassiou-Papaefthymiou M, Papagerakis P, Papagerakis S. Isolation and Characterization of Human Adult Epithelial Stem Cells from the Periodontal Ligament. *Journal of Dental Research*. 2015; 94(11):1591-1600.

Citar este artículo de la siguiente forma de acuerdo a las Normas Vancouver:

Caicedo CJ, Villarreal MP. Avances en bioingeniería dental y su aplicación en ortodoncia y ortopedia dentofacial: Una revisión de literatura. *Rev. Estomatol*. 2017; 25(1):32-42.