



SECCION ARTICULOS DE REFLEXIÓN
REVISTA CENTRO DE ESTUDIOS EN SALUD
Año 7 Vol 2 No. 9 (Pags. 48 - 58)

LA INCURSION DE LA GENETICA EN LA REGENERACION DE LOS TEJIDOS DENTALES

Anderson Rocha Buelvas¹,

Fecha de recepción: Feb 07-07 Enviado a evaluar: Feb 27-07 Aceptado: Nov 30-07

RESUMEN

Aunque no es familiar que un odontólogo considere importante y necesario en el futuro¹ de esta disciplina la formulación de protocolos de ingeniería tisular y de regeneración de tejidos dentales, tampoco es familiar que se incorporen nuevas terapias génicas que desempeñen un papel importante en el área. Cada año cerca de 400 billones de dólares son gastados en países como los Estados Unidos en pérdida de tejidos y falla de órganos. Esto abarca más de 15.000 transplantes de órganos, 500.000 reemplazos de articulaciones y millones de procedimientos craneofaciales y dentales. Se estima que de 300 millones de restauraciones dentales, 200 millones son reemplazadas por fracasos restaurativos. Una gran proporción de estos dientes requieren tratamiento endodóntico o quirúrgico. Esta situación sugiere que es necesario avanzar en otros campos, como la incursión genética.

Esta revisión se realizó a partir de las publicaciones más relevantes de la investigación genética en odontología, especialmente, acerca de los beneficios de las células madre. Por consiguiente en primer lugar se destacan las generalidades de las células madre y una breve conceptualización. Luego se justifica la ausencia de estudios sobre terapias génicas en el campo de los biomateriales dentales, los cuales centran sus esfuerzos en el fenómeno de la adhesión. En segundo lugar se reportan investigaciones genéticas de tejidos dentales específicos, tales como hueso, dentina y ligamento periodontal. Por último este documento trata sobre el dilema ético mundial de las células madre. Se concluye con la importancia de la incursión genética en la regeneración de tejidos dentales.

Palabras clave: Células madre, células pluripotenciales, regeneración de tejidos dentales, terapia génica, investigación odontológica.

¹ Odontólogo, Docente Investigador de la Facultad de Odontología, Universidad Cooperativa de Colombia Pasto. Miembro del Grupo de Investigación de Odontología GIOD de la Facultad de Odontología, Universidad Cooperativa de Colombia Pasto Email rochavuelvas@gmail-com

SUMMARY

Even though it is not familiar that a dentistry consider significant and necessary to formulate tissue engineering and dental tissue regeneration protocols, it's neither familiar to know that the dentistry need to incorporate new therapies. Each year, \$400 billion is spent treating suffering some type of tissue loss or end-stage organ failure in countries as the United States. This includes 15,000 organ transplants, 500,000 joint replacements, and millions of dental and oral craniofacial procedures. It is estimated that, of 300 million restorations, 200 million are replacements for failed restorations. Currently, a high proportion of these teeth develop symptoms requiring endodontic or surgical treatment. This situation suggests that is necessary to make advance in other fields like genetic incursion.

This revision realizes since relevant publications of the genetic research in the dentistry, specially, about stem cell's benefits. Consequently in the first place, it emphasizes stem cell's generalities and a brief conceptualization. Immediately, it justifies the absence of research concerning gen therapies in the biomaterial field, which concentrate on its effort in adhesion phenomenon. In the second place it reports the genetic research of the specific dental tissues, such as bone, dentin and periodontal ligament. Last, this paper considers the worldwide ethic dilemma of stem cells. It concludes with the importance of genetic incursion in the dental tissue regeneration.

Key words: Stem cells, pluripotency cells, dental tissue regeneration, gen therapy, dentistry research.

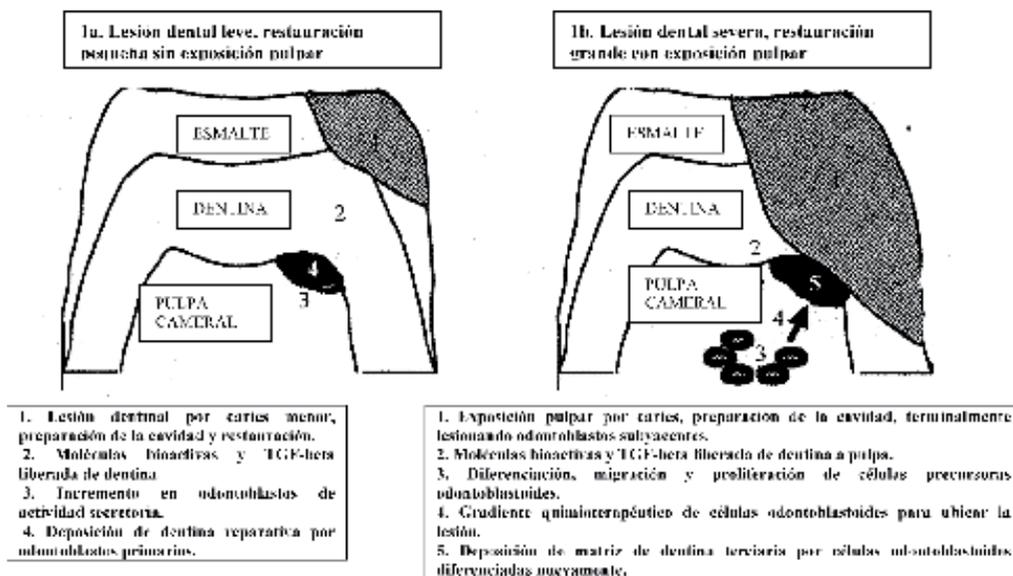
INTRODUCCION

Extensas revisiones y estudios en las dos últimas décadas, han producido mayor conocimiento en las áreas de la biología de los odontoblastos, la dentinogénesis y la biología de la pulpa. No obstante, dichos avances según recomendaciones de otros estudios, requieren aún más cuestionamientos acerca de la eficiencia, éxito y larga vida de las terapéuticas restaurativas, que devuelven de manera artificial la integridad funcional de las estructuras dentarias. Es indudable que en odontología no se tienen en cuenta los avances de la genética en la regeneración de los tejidos dentales, ni siquiera en las investigaciones tecnológicas más sofisticadas, como sucede en el campo de los biomateriales dentales.

El fenómeno de la adhesión en odontología sigue siendo una constante, y es considerado la mejor forma de conseguir una homeostasis entre el medio interno del complejo dentino-pulpar, siendo tan solo un proceso donde esencialmente se remueven minerales como calcio y fosfatos para infiltrar monómeros resinosos in situ, con el fin de conseguir una traba mecánica entre el adhesivo y la estructura dental o substrato adherente (esmalte y dentina).

Sin embargo, hoy en día, en los albores de las ciencias básicas de la odontología, existe información considerable acerca de la obtención de estudios de fases tempranas de formación de dentina en gérmenes dentales embrionarios y otros estudios sobre la existencia de células progenitoras de pulpa involucradas en los procesos reparativos

FIGURA 1. LESIÓN Y REGENERACIÓN DENTAL



Representación esquemática. La primera figura corresponde a la regeneración pulpar en respuesta a la preparación de una cavidad no expuesta y la segunda figura a la regeneración pulpar en respuesta a una preparación de una cavidad expuesta. Modificado de Murray Peter et al.

y la diferenciación en la segunda generación de odontoblastos, neo-odontoblastos y las células odontoblasticas. (1)

El destino, naturaleza y origen de estos fenómenos moleculares en los reemplazos y reparaciones celulares, sugieren ser un área de conocimiento inhóspita para la odontología, a pesar que se ha demostrado en las últimas publicaciones científicas, que el uso de moléculas biológicas contribuye al desarrollo de modalidades de tratamiento restauradores e incluso, que pueden proveer con medidas preventivas cuando existe un potencial de aplicación en preparaciones de cavidades sin exposición pulpar para la posterior protección pulpar. En efecto estos avances en ingeniería de tejidos en el campo de la odontología, están destinados a producir incrementos en el grosor de la dentina residual a través de dentinogénesis reaccionaria en situaciones de pulpas expuestas, también puede contribuir al progreso de las terapias endodónticas en cuanto al selle de los

canales radiculares. Estos alcances aunque inusitados en nuestra profesión, proporcionarían grandes beneficios. (2)

Por tanto, en odontología es necesario crear regímenes de tratamiento que estimulen más la investigación de los procesos regenerativos dentales a partir del aprovechamiento de la ingeniería tisular y transplatación de los mismos.

Papel de las células madre

Las líneas de células madre pluripotenciales se clasifican en células madre embrionarias “*embryonic stem cells*” (ESC), derivadas de la masa celular interna de los blastocistos; células del germen embrionario “*embryonic germ cells*” (EGC), derivadas de las células germen primordial y las células madre de carcinoma embrionario “*embryonic carcinoma cells*” (ECC), derivadas de tejidos germinales de derivados tumorigénicos. Las células madre son líneas celulares indiferenciadas, capaces de formar algunos tipos de células en

el organismo; estas pueden ser genéticamente manipuladas y podrían ser potencialmente usadas como fuentes de renovación celular para reparar la función de los tejidos por trasplante e ingeniería celular.

Es posible caracterizarlas por un repertorio distinto de marcadores celulares específicos, en los que se incluyen ciertos antígenos, enzimas y la expresión de un buen número de genes reguladores que además, están temporalmente presentes durante el desarrollo embrionario. Por ejemplo, están presentes en preimplantación de embriones, es decir, de cigoto a morula y masa celular interna de blastocistos “*inner cellular mass*” (ICM), los cuales, si demuestran normalidad genética mediante cruces, hacen posible la trasplante de órganos, sin incompatibilidad entre quimeras (dos constituciones genéticas diferentes); también están presentes proteínas de superficie: las gónadas fetales es decir, células germen primordiales “*primordial germ cells*” – (PGC) que pueden ser mantenidas como líneas celulares establecidas, debido a que pueden desarrollarse dentro de un amplio rango de tipos celulares *in vitro* e *in vivo*.

Por consiguiente, las células madre pueden ser propagadas indefinidamente en cultivos celulares mientras se conserva su fenotipo indiferenciado. Es importante resaltar que, los marcadores con especificidad celular que permiten caracterizar a las células madre, están asociados con el estado indiferenciado de las células; por ejemplo en ratones de experimentación, hay disponibles marcadores moleculares que regulan la diferenciación como factores de transcripción y familias de genes que no son expresados exclusivamente en células pluripotenciales. De manera que las (EC), (ES) y (EG) son bien caracterizadas en ratones y por consecuencia en humanos, por marcadores de superficie celular, tales como los antígenos embrionarios específicos de fase “*specific stage embryonic antigen*” (SSEA) y la actividad de

enzimas específicas como fosfatasa alcalina y telomerasa. Por tanto, el desarrollo potencial de células madre humanas *in vitro* y la diferenciación inducida y espontánea de estas, resulta en la generación de células diferenciadas de origen ectodérmico para piel y nervios, mesodérmico para sangre, endotelio, riñón, corazón, hueso y músculo y endodérmico para páncreas e hígado.⁽³⁾

Se sabe también que una o más células madre se hospedan indefinidamente en nichos, que son considerados lugares donde las células diferenciadas y los substratos extracelulares le permiten a las células madre controlar su propia autoreparación y producción de progenie *in vivo* a través de marcadores celulares y células hermanas, allí también se ha encontrado la participación de modelos de expresión de moléculas de señalización en sus microambientes y factores ambientales como las matrices extracelulares.

Mediante estudios de linajes puede seguirse a células madre individuales y su progenie, los nichos nos ofrecen operar en dos caminos: a) el de los linajes de nichos que especifican divisiones de células madre individuales y b) el destino de las células hermanas, que han demostrado que las funciones y la persistencia de células madre es mucho más complejo, debido a las células madre residentes, ausentes o removidas, persisten por la acción de células exógenas competentes que funcionan como células madre, que fueron adicionadas presumiblemente por la ausencia u ocupación parcial de nichos ectópicos o por desplazamiento de células endógenas.⁽⁴⁾

Biomateriales dentales y el complejo pulpo-dental

¿Será necesario que la investigación en biomateriales dentales otorgue importancia a la investigación de la naturaleza y fenotipo de las células involucradas en la reparación dental, regulación molecular y comportamiento secretoral, que da

por resultado matrices mineralizadas producto de una terapia restaurativa? La respuesta es afirmativa, puesto que las condiciones patológicas tales como lesiones cariosas y otros traumas tisulares dentales, son a menudo letales para los odontoblastos que son reemplazados y diferenciados por otros odontoblastos y por producción de dentina reparativa.⁽⁵⁾ De modo que durante el desarrollo dental, las interacciones inductivas epitelio-mesenquimales, guían a la diferenciación de células pulpares ectomesenquimales en odontoblastos; además, estas células expresan genes específicos que formarán la matriz extracelular mineralizada de dentina.

Por tanto, es necesario que a nivel de la investigación de los biomateriales dentales, se involucre la investigación en transplatación e ingeniería tisular para ofrecer soluciones satisfactorias a las condiciones patológicas de los dientes. Por ejemplo, es necesario que se tenga en cuenta en los estudios de biocompatibilidad de los materiales dentales, la investigación de los componentes orgánicos de la hidroxiapatita que conforman la dentina, los cuales consisten mas en colágeno tipo I,⁽⁶⁾ Al igual que las proteínas no colágenas detectadas en matriz extracelular de hueso como decorina, biglicano,⁽⁷⁾ osteonectina,⁽⁸⁾ osteocalcina,⁽⁹⁾ osteopontina,⁽¹⁰⁾ sialoproteína⁽¹¹⁾ y proteína I de matriz de dentina.⁽¹²⁾

Además existe la presencia de dos proteínas de matriz extracelular que han mostrado ser específicas para la matriz de dentina: la sialoproteína dentinal “*dentinal sialoprotein*” (DSP) y la fosfoproteína dentinal “*dentinal phosphoprotein*” (DPP),⁽¹³⁾ desde luego, que también es de suma importancia profundizar en el estudio de la señalización de moléculas, tales como factor beta de crecimiento “*tumorigenic growth factor*” (TGFβ), proteínas morfogenéticas óseas “*bone morphogenetic proteins*” (BMPs) y factores de crecimiento de fibroblastos “*fibroblastic*

growth factor” (FGFs)^(14, 15) con la finalidad de argumentar lo que sugieren otros estudios acerca de la aplicación in vivo de (TGFβ1), (BMP-2), (BMP-7) en medicamentos de protección pulpar, para generar la deposición de dentina reparativa. Es sabido que toda preparación de cavidades, desintegra odontoblastos que nuevamente se forman, presumiblemente por fibroblastos de pulpa dental que elaboran dentina reparativa; por ello, las moléculas antes mencionadas son necesarias para estimular la proliferación de células pulpares.

^(16,17)

INVESTIGACION GENETICA DE LOS TEJIDOS DENTALES

El manto dentinal

A propósito del manto dentinal, se sabe que secreta odontoblastos e induce a las proteínas no colágenas “*no collagen protein*” (NCP) esenciales para la cascada de mineralización; por ello, sería relevante decir que se ha comprobado que el colágeno tipo I, es un elemento que en mayor proporción compone la porción orgánica pulpo-dentinal, y además, es un elemento regulatorio de dientes y hueso, responsables de la expresión del gen (Col 1a19).⁽¹⁸⁾

De manera que, en investigación genética, se ha reportado que en la proximidad cerrada de la interfase epitelio-mesenquima donde relacionamos la formación de dentina por medio de la diferenciación de odontoblastos, es donde se alberga según estudios la expresión de transgenes (Col 1a1-GFP). Además, también se ha comprobado que hay una columna amoldada y polarizada de Odontoblastos que sintetizan matriz extracelular de dentina “*dentinal extracelullar matrix*” (DECM), terminándose de constituir la morfología tubular por una matriz colágena, llamado manto dentinal.⁽¹⁹⁾

Terapia génica

Se ha reportado la inducción y formación de células madre a partir de odontoblastos para reparación pulpar, siendo posible mediante un morfogen llamado Factor 11 de crecimiento y diferenciación “*growth differentiation factor 11*” (Gdf11), claro está, debido a la expresión de (DSP) naturalmente como marcador de diferenciación de odontoblastos.

Según reportes, la diferenciación de odontoblastos también puede hacerse a partir de osteodentinoblastos y matriz de osteodentina secretada de un diente amputado, en el que se usa un agente protector como el hidróxido de calcio que estimula a las células pulpares a diferenciarse en odontoblastos y producir una pequeña cantidad de matriz de dentina. Este tipo de dentina reparativa u osteodentina se diferencia de la dentina tubular, porque tiene poco o nada de túbulos dentinales.

Sin embargo, el énfasis actualmente se orienta a la terapia génica con (Gdf11) mediando la respuesta biológica de osteodentina. En los dientes con terapia endodóntica se recomienda, para evitar efectos térmicos desfavorables, la electroporación por liberación de genes mediado por ultrasonido, el cual es un método de transfección de ADN “*mitochondrial Deoxyribonucleic acid*” (mtDNA) en las células de mamíferos,⁽²⁰⁾ es decir, se basa en la inducción y estabilización de sitios de permeación en la membrana celular mediante una interacción de dipolos lipídicos en un campo eléctrico. Es así como la relación entre la cantidad de DNA a transferir y la concentración celular debe ser elevada, sin embargo la proporción se optimiza para diferentes líneas celulares, regularmente (μg de DNA para cinco por diez a la siete células). El procedimiento consiste en someter la mezcla de DNA y suspensión celular a tres pulsos eléctricos de 8kVcm al menos uno con un intervalo de pulso de 5 a 7 μs . Estos potenciales en espiga pueden reemplazarse ahora por un pulso de onda cuadrada

más bajo que puede incrementar la viabilidad celular. La ventaja de esta técnica radica que no requiere transporte de ADN, siendo muy fácil y rápido de manipular, siendo útil en la expresión temporal de genes pero no siendo eficaz en vectores virales.⁽²¹⁾

Es así como el uso de vectores permite una flexibilidad considerable en la regulación de la expresión de los genes clonados, clasificándose en víricos aquellos que facilitan la expresión de genes extraños en diferentes tipos de células; y en plasmídicos aquellos que tienen un origen de replicación procariótico (replicón) y un gen marcador seleccionable para que permita que la molécula de DNA recombinante sea amplificada en *escherichia coli*.⁽²²⁾

Por otro lado se ha observado también la formación de osteodentina después de la aplicación de morfogenes como proteínas recombinantes humanas de hueso tales como (BMP2) y (BMP4) que poseen una matriz colágena. De manera que las terapias proteínicas han demostrado que aquellas in vivo con (BMP2) y con (BMP1/GDF11) por liberación de genes por ultrasonido estimulan la formación de dentina reparativa, aunado a esto se halló que los fibroblastos de piel transducidos como (BMP7) de adenovirus inducen también la formación de dentina reparativa; estos resultados le confieren al (BMP2) efectividad en la estimulación directa en la trasplatación como promotor de osteogenesis, ya que ha reaccionado previamente en cultivos de células pulpares por 24 horas en ratones inmunocomprometidos expresando ARN mensajero “*messenger ribonucleic acid*” (mRNA). Otros hallazgos demuestran que hay presencia de dentina tubular con la adición de células madre pluripotenciales de humano en hidroxiapatita / fosfato tricálcico también de ratones inmunocomprometidos.⁽²³⁾

Hueso y dentina

Existen perfiles comparados de expresión de genes entre células madre post-natales de pulpa dental “*post-natal dental pulp stem cells*” (DPSCs) y células madre de estroma médula ósea “*bone marrow stromal stem cells*” (BMSSCs) ⁽²⁴⁾. Para la obtención de estas expresiones génicas se necesitan secuencias de ADN que pueden clasificarse en: a) promotores simples, b) intensificadores, c) regiones reguladoras, donde a) los *promotores simples* son el resultado de la superposición de motivos repetitivos en una secuencia consenso en las que se encuentran una gran variedad de genes diferentes y donde algunas secuencias son más importantes que otras; donde b) *los intensificadores* son identificadores inicialmente de genomas virales que pueden considerarse también como una superposición de secuencias características, algunas de las cuales se encuentran también en los promotores, es decir, secuencias de ADN que aumentan en *cis* y en una forma independiente de la orientación; y donde c) las regiones reguladoras son una secuencia de ADN que interacciona con proteínas y actúa en *trans*, específicas de tejidos, para asegurar la correcta especificidad tisular o expresión temporal específica, en este caso usando tecnología como los sistemas de análisis de secuenciación de ADN, tales como el **research genetics GF211 cDNA microarray filter system**, que es una red muy precisa de alta densidad de muestras de ácido nucleico de una sola cadena; dicha tecnología tiene la ventaja de permitir comparar múltiples perfiles generados de diferentes sujetos usando el mismo filtro (dos o tres hibridaciones). ^(25, 26, 27)

Es así como una vez se obtenga una copia clonada de la región del cromosoma portador del gen que presenta interés, el paso siguiente consiste en localizar la posición de dicho gen en el segmento clonado. La mayoría de las veces ese segmento tendrá una longitud de al menos 20 Kb. La región verdaderamente codificada supondrá en general

menos del 10% de esa longitud, y el análisis de restricción proporcionará un mapa de los sitios de restricción del segmento clonado; para ello una técnica de hibridación basada en el uso de una versión del gen bajo la forma de sonda de ADN clonado “*clon deoxiribonucleic acid*” (cDNA) proporciona la solución. Respecto al (cDNA) derivado del (mRNA) puede decirse que solo es complementario de aquellos fragmentos de restricción correspondientes a las regiones transcritas del gen. Por el contrario no es complementario de las regiones del segmento de cromosoma clonado situado fuera de los límites del gen y por tanto no hibridará con estos. ^(28, 29)

De hecho, dado que el (cDNA) no contiene intrones, es decir, una región del ADN que debe ser eliminada del transcrito primario de ARN, tampoco hibridará con las zonas correspondientes a interacciones de la secuencia codificante, así que para localizar el gen o al menos su secuencia codificante sobre el mapa de restricción del segmento cromosómico clonado, solo se requiere establecer qué fragmentos de restricción hibridan con el (cDNA).

Últimamente se ha demostrado en estos estudios de perfiles comparados de expresión de genes que hay perfiles similares de expresión de genes para codificación de colágeno tipo III y V, matrices no colágenas como osteopontina, osteonectina, matriz de gla-proteína, biglicano, decorina y fosfatasa alcalina además de moléculas de adhesión celular como “*vascular cell adhesion molecule*” (VCAM-1), (CD44), Integrinas β -1 y 3, Integrinas $\alpha\gamma$ -2 y $\alpha\gamma$, que han sido asociadas con la iniciación de mineralización y homeostasis ósea e influenciando el proceso de dentinogenesis que incluye codificación para factores de crecimiento como (IGF-1), (PDGF), (FGF2), (TGF- β 1), (BMP2), (BMP4) y (BMP7), los cuales son fuertes promotores de osteogénesis y de formación de matriz ósea mineralizada; por ello cabe resaltar

que todos estos factores están implicados en el proceso de morfogénesis dental. ^(30,31)

También se ha comprobado que las moléculas reguladoras específicas de osteoblastos como *cbfa1* tipo 1 (*pebp2 α A/cbfa1*) y tipo 2 (*osf2/cbfa1* o *til-1*) interactúan con marcadores óseos como osteocalcina, fosfatasa alcalina, sialoproteínas y colágeno tipo I, que en las exposiciones nulas con ratones trae como consecuencia una completa ausencia de desarrollo dental en estadios de casquete y campana, los cuales son tan primordiales como los factores de transcripción como *msx-1* inductivos en morfogénesis dental sin olvidar los altos niveles en (DPSC). De manera que, se concluye que la osteogénesis y dentinogénesis mediada por células madre de (BMSSCs) y (DSCPs) son regulados por comunes y distintos mecanismos para tejidos mineralizados y no mineralizados; estos procesos comienza a las 2-4 semanas post-trasplatación y aún a las 16 semanas tienen potencial para formar mas tejido mineralizadas. ^(32, 33)

Ligamento periodontal

Experimentos han demostrado que el tejido de médula ósea y pulpa dental contienen células madre que son capaces de diferenciarse en osteoblastos/odontoblastos, adipositos y neuronas. Demostrándose también que las células madre caracterizadas por marcadores de células mesenquimales (*STRO-1* y *CD146/MUC1*) derivan de un nicho perivascular dentro de los microambientes de médula ósea y pulpa dental, los cuales son producidos también por células madre del ligamento periodontal "*periodontal ligament stem cells*" (PDLSCs); siendo éstas (PDLSCs) en comparación con la dentina y el hueso in vitro las que producen depósitos en forma de nódulos no calcificados por sus componentes hematopoyéticos; esto nos sugiere que en la investigación de materiales dentales y su relación con la genética podría incluirse la reparación tisular de (DPSCs) y (PDLSCs), ya que el ligamento periodontal

(derivado del folículo dental) proporciona además células formadoras de cemento. ⁽³⁴⁾

CONSIDERACIONES ETICAS DE LAS CELULAS MADRE

Un dilema ético

Para cualquier tejido donado es necesario el requerimiento ético del consentimiento informado, pero cuando hablamos de líneas potencialmente inmortales de células madre, la información debe estar acorde con las implicaciones genéticas y algunos acondicionamientos concernientes a la anonimidad y su uso para tratamiento.

El problema comienza cuando hay embriones de humanos de última semana que contienen de 100 a 150 células y deben ser destruidos, la mayoría de éstos son donados por parejas bajo (IVF) fertilización in-vitro "*in vitro fertilization*" (IVF) con embrión adicional. No obstante, hay lugares que usan líneas de (ES) humanas derivadas de oocitos fertilizados que podrían también ser derivados de una transferencia de núcleos celulares somáticos "*somatic nuclear cellular transfer*" (SNCT) dentro de un oocito donado de cualquier material nuclear que haya sido removido. Lo anterior se ha experimentado con ratones.

Mediante (IVF) se han obtenido embriones de padres que deciden su posible muerte donándolo a la investigación u otra pareja ; se trata de personas que creen en el cambio y desarrollo gradual de los valores morales aun cuando se viene una nueva constitución genética y aún cuando es repudiado este pensamiento y se cree que tiene el mismo valor moral absoluto un nacimiento que un embrión humano de un período celular, pero la vida es continua, y huevos, cigotos y semen están vivos como embriones únicos celulares.

Entonces el juicio es ¿es o no aceptable éticamente

la investigación con embriones? Hay países con leyes para investigación con embriones humanos antes del desarrollo humano individual (19 días antes del comienzo de la formación del feto), ya sea para propósitos clínicos relevantes, investigación de células madre y en terapias de enfermedades intratables.

- Australia: Prohíbe investigación con embriones y derivación de células madre, pero sí estudios de línea (ES) importadas.
- Israel: Permite (IVF)
- Japón: La derivación de células madre es regulada; prohibida la clonación. Las otras tecnologías e investigaciones reproductivas no serán reguladas.
- USA: Algunos estados prohíben las investigaciones con embriones humanos. Bush propone policía y seguridad para 64 líneas (ES) que existen.

La principal objeción ética se debe a que puede facilitar la clonación en humanos, pues, la tecnología de (SNCT) es similar a la de la clonación. Paradójicamente el potencial y beneficio de las células madre de (SNCT) podría ser extraído del núcleo de células somáticas de los mismos pacientes para lograr compatibilidad inmunológica y que no ocurra reyección del trasplante.

Por consecuencia el dilema ético se concentra en el hecho de que el (SNCT) es ineficiente pues requeriría un suplemento de huevos cigotos humanos infertilizados y muchos huevos serían requeridos para hacer una línea de células madre individual, y muchos centros de (IVF) tienen largas listas de mujeres esperando huevos donados para sus propios problemas de infertilidad, y éstos, en países como USA valen cientos de dólares, y la explotación de estos huevos en mujeres donadoras no deja de ser un riesgo, a pesar de que están presentes muchos cientos de huevos inmaduros

en cada ovario de cada mujer. Sin embargo en animales se ha demostrado que estos huevos pueden ser madurados in Vitro y soportando el desarrollo a la etapa de blastocistos, permitiendo la posible derivación de células madre a partir (SNCT).⁽³⁵⁾

CONCLUSION

Será necesario enfatizar y optimizar las terapias y experimentaciones convencionales de adhesión y restauración en Odontología, es decir, optimizar y ampliar los objetivos de los estudios de biocompatibilidad, puesto que la odontología restaurativa no ha dejado de ser una simple forma de microcirugía que cuando remueve caries, a menudo dificulta al clínico saber cómo, cuándo y dónde comenzar y cuándo parar; prediciendo tan solo a través de indicadores biológicos como longevidad de la restauración, radiografías, pruebas de vitalidad y el testimonio del paciente; todo esto está encaminado a las estrategias del tratamiento, tales como métodos de corte tisular y creación de materiales restaurativos.

Entonces es cuando casi hipotéticamente desde la perspectiva biológica tenemos en cuenta que cada una de las variables restaurativas tiene algún efecto sobre la vitalidad pulpar, la injuria y la regeneración. Por consiguiente, la regeneración de tejidos dentales como objeto de estudio promete desviar el diagnóstico de las posibles complicaciones ya establecidas, y además ser la base de la ingeniería tisular en las que intervienen las células madre pluripotenciales. Esta incursión de la genética en la Odontología altera el curso de una Odontología restauradora, y valga la redundancia adhesiva, pese a que se haya pensado en vacunas ADN para detener y prevenir el desarrollo de la caries, y pese a que se haya pensado en que los materiales adhesivos y restaurativos deberían contener factores de crecimiento liberados en la matriz pulpar intracoronalmente, sirviendo así de

vehículo para generar reemplazo de dentina.

Los avances de la ciencia y el estudio de las células madre incrementarán el éxito y el campo de conocimiento en odontología si se concentran los intereses y esfuerzos en la terapia génica, es decir en el uso de materiales con promotores de células madre, o la implantación misma recobrando estructura dental mas allá de un adhesivo preventivo. De manera que la genética permitirá trascender la lesión pulpar, la caries y su etiopatogenia, no obstante, los alcances de la genética deben concentrarse en primera instancia a resolver casos de fracturas y pérdida de estructura eventualmente no restaurables, cuyo reemplazo se hará con implantes artificiales de tejidos dentales que han crecido sintéticamente en un cultivo in Vitro. ⁽³⁶⁾

AGRADECIMIENTOS

Al CESUN y su Revista Universidad y Salud de la Universidad de Nariño por propender la interdisciplinariedad y el fomento de la ciencia.

REFERENCIAS

1. Henestroza G, Steenbecker O, Macchi RL, Uribe-Echevarria J, Garene W, Edelberg M, Guzman HJ et al. Adhesión en Odontología restauradora. Asociación latinoamericana de Operatoria Dental y Biomateriales 2003; 163-194
2. Murray PE, Jack Windsor L, Smyth TW, Hafez AA. Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping and future therapies. Cri Rev Oral Biol Med 2002; 13: 509-520.
3. Eiges R, Benvenisty N. A molecular view on pluripotent stem cells. FEBS letters 2002; 529:135-141.
4. Spradling A, Drummond-Barbosa D, Kai T. Stem cells find their niche. Nature 2001; 414:98-104.
5. Sena M, Yamashita Y, Nakano Y, Ohgaki M y col. Osteoclastium phosphate-based cement as a pulp-capping agent in rats. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2004; 97:749-55.
6. Lesot H, Osman M y Ruch JV. Immunofluorescent localization of collagens, fibronectins, and laminin during terminal differentiation of odontoblasts. Dev Biol 1981; 82: 371-81.
7. Steinfort J, Van de Stadt R y Beertsen W. Identification of new rat dentin proteoglycans utilizing C18 chromatography. J Biol Chem 1994; 269: 22397-22404.
8. Reichert T, Störkel S, Becker K y Fischer LW. The role of osteonectin in human tooth development: An immunohistochemical study. Calcif. Tissue Int 1992; 50: 468-72.
9. Bronckers AL, Gay S, Finkelman RD y Butler WT. Immunolocalization of Gla proteins (osteocalcin) in rat tooth germs: Comparisom between indirect immunofluorescence peroxidase-antiperoxidase, avidin-biotin-peroxidase complex and avidin-biotin-gold complex with silver enhancement. J Histochem Cytochem 1987; 35: 825-30.
10. Butler WT. The nature and significance of osteopontin. Connect Tissue Res 1989; 23: 123-36.
11. Chen J, McCulloch CA y Sodek J. Bone sialoprotein in developing porcine dental tissues: Celullar expression and comparison of tissue localization with osteopontin and osteonectin. Arch Oral Biol 1993; 38: 241-49.
12. Linde A y Goldberg M. Dentinogenesis. Crit Rev Oral Biol Med 1993; 4: 679-728.
13. Finkelman RD, Mohan S, Jennings JC y col. Quantitation of growth factors IGF-1, SGF/IGF-II and TGF-B in human dentine. J Bone Miner Res 1990; 5: 717-23.
14. Cassidy N, Fahey M, Prime S y Smith AJ. Comparative analysis of transforming growth factor beta isoforms 1-3 in human and rabbit dentin matrices. Arch Oral Biol 1997; 42: 219-23.
15. About I, Bottero MJ, Denato P, Camps J, Franquin JC, Mitsiadis TA. Human dentin production in

- vitro. *Experimental cell research* 2000; 258:33-41
16. Rutherford RB. BMP-7 gene transfer to inflamed ferret dental pulps. *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 422-24.
 17. Iohara K, Nakashima M, Ito M, Ishikawa M, Nakashima A, Akamine A. Dentin regeneration by dental pulp stem cell therapy with recombinant human bone morphogenetic protein 2. *J Dent Res* 2004; 83:590-595
 18. Bleicher F, Couble JC, Farges P y col. New genes involved in odontoblast differentiation. *Adv Dent Res* 2001; 15: 30-33.
 19. Mina M, Braut A. New insight into progenitor/stem cells in dental pulp using coll a 1-GFP transgenes. *Cells tissues organs* 2004; 176:120-133.
 20. Nakashima M, Mizunuma K, Murakami T, Akamine A. Induction of dental pulp stem cell Differentiation into odontoblasts by electroporation-mediated gene delivery of growth/differentiation factor 11 (Gdf11). *Gene therapy* 2002; 9: 814-81
 21. Takuma S, Yanagisawa T y Lin WL. Ultrastructural and microanalytical aspects of developing osteodentin in rat incisors. *Calcify Tissue Res* 1977; 24: 309-17.
 22. Newman CM, Lawrie A, Brisken AF y col. Ultrasound gene therapy: on the road from concept to reality. *Echocardiography* 2001; 18:339-47.
 23. Nakashima M, Toyono T, Akamine A y col. Expression of growth/differentiation factor 11, a new member of the BMP/TGF β superfamily during mouse embryogenesis. *Mech Dev* 1999; 80:185-89.
 24. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, DenBesten P et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 2002; 81:531-535.
 25. Lipshutz RJ y col. High density synthetic oligonucleotide arrays. *Nature Genetics* 1999; 21-20.
 26. Duggan DJ y col. Expression profiling using cDNA microarrays. *Nature Genetics* 1999; 21, 10.
 27. Bertucci F y col. Sensitivity issues in DNA array-based expression measurements and performance of nylon microarrays for small samples. *Human Molecular Genetics* 8 1999, 1715.
 28. Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *Journal of Molecular Biology* 1975; 98, 503.
 29. Shi Y, Tae Do J, Desponts C y col. A Combined Chemical and Genetic Approach for the Generation Of Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell stem cell* 2 2008; 525-28.
 30. Liu H, Li W, Gao C, Kumagai Y, Blacher RW, DenBesten PK. Dentonin, a fragment of MEPE, enhanced dental pulp stem cell proliferation. *J Dent Res* 2004; 83: 496-499.
 31. Batouli S, Miura M, Brahim J, Tsutsui LW, Fisher LW, Gronthos S, Gehron Robey P. Comparison of Stem Cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. *J Dent Res* 2003; 82: 978-981
 32. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S y col. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem cells* 2001; 19: 180-92.
 33. Shi S, Robey PG y Gronthos S. Comparison of human dental pulp and bone marrow stromal stem cells by cDNA microarray analysis. *Bone* 2001; 29: 532-39.
 34. Seo BM, Masako M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, Young M et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004; 364: 149-155.
 35. McLaren A. Ethical and social considerations of stem cell research. *Nature* 2001; 414: 129-131.
 36. Goldberg M, Smith A. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: A biological basis for repair and tissue engineering. *Cri Rev Oral Biol Med* 2004; 15:13-27.