

Ingeniería tisular como puntal de la medicina regenerativa en estomatología

Tissue engineering as a pillar of regenerative medicine in dentistry

Dra. Denia Morales Navarro

Facultad de Estomatología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el deseo de crear alternativas más biológicas para la implantación permanente de materiales sintéticos ha inspirado el campo de la ingeniería de tejidos, que como uno de los pilares de la medicina regenerativa amplía las posibilidades de investigación y aplicación clínica en la rama estomatológica.

Objetivo: realizar una revisión bibliográfica sobre la ingeniería tisular como puntal de la medicina regenerativa en estomatología.

Métodos: se realizó una revisión en el período comprendido entre mayo y junio de 2013. Se evaluaron revistas de impacto de *Web of Sciences* (43 revistas) y dos revistas cubanas. Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos, como *MEDLINE*, *PubMed* y *Scielo* con la utilización de descriptores como "*tissue engineering AND dentistry*", "*regenerative medicine*", "*biomaterials*", "*scaffolds*", "*nanotechnology*" y sus contrapartes en español. Se incluyeron artículos en idioma inglés y español y publicaciones de los últimos cinco años. Se obtuvieron 127 artículos, circunscribiéndose el estudio a 55 que enfocaron estas temáticas de manera más integral. Se revisó un libro.

Resultados: al analizar el comportamiento de los artículos respecto a su representatividad en las diferentes revistas científicas donde fueron publicados 5,45 % de ellos correspondieron, a la revista *International Journal of Nanomedicine* y *Biomatter*. Los demás artículos estuvieron distribuidos de manera uniforme entre las otras revistas.

Conclusiones: múltiples son las publicaciones que abordan la temática de la ingeniería tisular en las ramas biomédicas y particularmente en Estomatología y todas coinciden en términos generales en que la investigación de la biología de células madre y biomateriales modernos ha creado interesantes oportunidades para la regeneración y la terapia basada en la ingeniería de tejidos. El correcto manejo

de los elementos que conforman la ingeniería tisular, con el sistema de señalización tisular, nanomateriales, sistemas de administración, células madre y biomateriales amplía las posibilidades de aplicación en la estomatología moderna y futura.

Palabras clave: ingeniería tisular, estomatología, biomateriales, andamios, nanotecnología, sustancias bioactivas.

ABSTRACT

Introduction: the wish to create more biological alternatives for the permanent implantation of synthetic materials has fostered the development of tissue engineering. As one of the pillars of regenerative medicine, tissue engineering broadens the range of research and clinical application possibilities in dentistry.

Objective: carry out a bibliographic review about tissue engineering as a pillar of regenerative medicine in dentistry.

Methods: the review covered the period May-June 2013. An evaluation was conducted of high impact journals from the *Web of Sciences* (43 journals) and 2 Cuban journals. Databases from reference systems, such as MEDLINE, PubMed and Scielo, were consulted with the aid of search terms like "*tissue engineering AND dentistry*", "*regenerative medicine*", "*biomaterials*", "*scaffolds*", "*nanotechnology*", and their Spanish counterparts. The review included papers in English and Spanish, and publications from the last five years. Of the 127 papers obtained, the reviewers selected the 55 which approached the study topic in a more comprehensive manner. One book was reviewed.

Results: an analysis of the representativeness of papers in the scientific journals where they were published showed that 5.45 % corresponded to the *International Journal of Nanomedicine and Biomater*. The remaining papers were evenly distributed among the other journals.

Conclusions: many are the publications dealing with the subject of tissue engineering in biomedicine and particularly in dentistry. In general terms, all of them agree that research into stem cells biology and modern biomaterials has created interesting opportunities for regeneration and therapy based on tissue engineering. Appropriate management of the elements making up tissue engineering, alongside the tissue signaling system, nanomaterials, management systems, stem cells and biomaterials, broaden the possibilities of application in contemporary and future dentistry.

Key words: tissue engineering, dentistry, biomaterials, scaffolds, nanotechnology, bioactive substances.

INTRODUCCIÓN

Los enfoques actuales para el desarrollo de terapias regenerativas han sido influenciados por nuestra comprensión del desarrollo embrionario, la biología de células madre (CM) y la tecnología de ingeniería tisular.¹

La premisa básica de la ingeniería de tejidos es que la manipulación controlada del microambiente extracelular puede conducir al control de la capacidad de las células para organizarse, crecer, diferenciarse, formar una matriz funcional extracelular y

el nuevo tejido funcional. Tal control es un proceso complejo que requiere señales autocrinas, paracrinas y endocrinas, señales de posición, interacciones célula-matriz, fuerzas mecánicas y los contactos célula-célula para mediar en la formación de la arquitectura del tejido 3D y su función.²

Los cirujanos de nuestra rama cuentan con medios para la reconstrucción de defectos de tejidos blandos y duros, tanto autógenos, como alogénicos, aloplásticos o xenogénicos, que han estado disponibles desde hace años y siguen evolucionando. La actual "normas de oro" de empleo de tejidos duros y blandos autógenos, conlleva a la morbilidad de la zona donante, lo que limita su uso en ciertas aplicaciones. El campo de la ingeniería de tejidos se ha proyectado como un medio de regeneración de tejidos que intenta minimizar los riesgos y la morbilidad.³

La ingeniería tisular, como uno de los pilares de la medicina regenerativa, amplía las posibilidades de investigación y aplicación clínica en la rama estomatológica, por lo que nos motivamos a la realización de una revisión bibliográfica sobre la ingeniería tisular como puntal de la medicina regenerativa en estomatología.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de revisión bibliográfica sobre la ingeniería tisular como puntal de la medicina regenerativa en Estomatología, ejecutándose en Internet, en el período comprendido entre mayo de 2013 y junio de 2013. Se evaluaron revistas de impacto de *Web of Sciences* relacionadas con este tema (43 revistas): *Proceedings of the National Academy of Sciences, Journal of Oral Rehabilitation, Journal of biomedical materials research. Part A, Dental Research Journal, Expert Opinion on Biological Therapy, Connective Tissue Research, Biomaterials, Expert Opinion on Drug Delivery, Biochemical and Biophysical Research Communications, Journal of Endodontics, Medicina oral, patología oral y cirugía bucal, International Journal of Nanomedicine, Regenerative medicine, Comprehensive Biotechnology (Second Edition), Journal of Prosthodontic Research, Wiley Interdisciplinary Reviews. Nanomedicine and Nanobiotechnology, Organogenesis, Biotechnology advances, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Clinical Implant Dentistry and Related Research, PLoS One, Journal of cellular and molecular medicine, Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, International Journal of Molecular Sciences, Biomatter, Acta Biomaterialia, Journal of Craniomaxillofacial Surgery, Micron, Cell Biology International, Journal of periodontal & implant science, AMB Express, Revista Iberoamericana de Polimeros, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, The open dentistry journal, Comprehensive Biomaterials, International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Critical reviews in therapeutic drug carrier systems, Journal of Dental Research, BioMed Research International, Indian Journal of Orthopaedics, Computerized Medical Imaging and Graphics: the official journal of the Computerized Medical Imaging Society, Journal of Indian Society of Periodontology y Nanomedicine. Se analizaron, además, la Revista cubana de Estomatología y la Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia (2 revistas). La búsqueda se realizó en artículos publicados en los últimos cinco años. Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos *MEDLINE, PubMed* y *Scielo* con la utilización de los descriptores "*tissue engineering AND dentistry*" "*regenerative medicine*", "*biomaterials*", "*scaffolds*", "*nanotechnology*" y sus contrapartes en español. Se incluyeron artículos en idiomas inglés y español. Como resultado de la búsqueda se obtuvieron 127 artículos que fueron tamizados con el propósito de conservar solo los que describieran los elementos básicos generales de la ingeniería tisular y más aún aquellos que se refirieran al tema con un enfoque estomatológico. De esta manera el estudio se*

circunscribió a 55 artículos que orientaron estas temáticas de manera más integral. Se revisaron tres capítulos del libro *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery*.

Para el procesamiento de la información se elaboró un cuaderno de recolección de datos, a través de *Microsoft Office Excel* 2010. Se confeccionó un documento que recogió todas las revistas analizadas y la cantidad de artículos de esta temática encontrados en ellas.

RESULTADOS

Ingeniería tisular

Aunque inicialmente algunos autores consideraron equivalentes los términos ingeniería de tejidos y medicina regenerativa, esta situación se ha ido esclareciendo y aceptando que la ingeniería de tejidos, tanto la efectuada *in vivo* como *in vitro*, no es más que uno de los procedimientos sobre los que se basa la medicina regenerativa. La ingeniería de tejidos *in vivo* comprende la regeneración y reconstrucción de tejidos y órganos dentro del propio organismo. Esta rama médica ha pasado progresivamente por tres etapas: en la primera se empleaban biomateriales "inertes" con la única finalidad de usarlos como estructuras sustitutivas de algunas partes del cuerpo dañadas, en la segunda se inició la aplicación de una matriz biodegradable o "andamio biológico" con una estructura porosa, trabecular o reticular, que se coloca en el tejido dañado para promover, en el microambiente apropiado, el crecimiento y propagación *in situ* de las células residentes sanas circundantes o bien de CM que pueden implantarse en ese tejido o estar incorporadas al biomaterial que integra el "andamio biológico", con la finalidad de acelerar la regeneración hística. En esta combinación las células vivas suministran los componentes biológicos mientras que el material del "andamio" sirve para apoyar y favorecer la proliferación celular. La tercera etapa nació con la reciente aparición de la nanotecnología y su aplicación en medicina, que ha llevado al concepto de "nanomedicina".⁴

Según *Schumann*⁵ las limitaciones de los implantes artificiales, así como la escasez de órganos para trasplante han motivado una intensificación de las investigaciones en el campo de la ingeniería tisular para desarrollar sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren la función de los tejidos. Por su parte, *Zhang*⁶ considera que a través de la traducción biomédica de varios campos como la química, la física, la ciencia de materiales, la biología y la medicina, se han creado diversas innovaciones técnicas para proporcionar nuevas estrategias en la ingeniería de tejidos. Mientras *Haghighat*⁷ defiende que la ingeniería de tejidos es un ámbito científico con una estrecha relación con la biología molecular de las células, genética y también ciencias básicas como la física y la química. Para *Chong*⁸ y *Holzwarth*,⁹ la ingeniería de tejidos consiste en la integración de las células apropiadas, señales locales y andamios para regenerar tejidos. *Gabriel*¹⁰ piensa que la ingeniería de tejidos se ha convertido en un enfoque interdisciplinario prometedor para hacer frente a la necesidad del reemplazo de órganos y la regeneración y que ésta combina los principios de ingeniería, materiales y ciencias de la vida para crear sustitutos biológicos que restauren las funciones fisiológicas. *Lindroosa*¹¹ defiende que la ingeniería de tejidos presenta nuevas oportunidades para las CM mesenquimales.

Esta rama de la medicina regenerativa busca fomentar el restablecimiento de la forma tridimensional y la función con el uso de andamios, células, factores biológicos y la estimulación tanto biomecánica como biofísica para ayudar en la

regeneración de los tejidos a través de la manipulación del entorno de acogida. Conocer las propiedades mecánicas de todos los tejidos duros para ser restablecidos y proporcionar microambientes únicos para cada tipo de tejido son esenciales para la reconstrucción de la forma compleja de la región cráneo maxilofacial.³ La complejidad de la arquitectura y función ofrece retos para el reemplazo de tejidos de ingeniería que asemejen a sus homólogos fisiológicos.¹²

Sistema de señalización tisular

In vivo, el microambiente que rodea una célula es rico en señales biomoleculares de otras células. Estas pueden ser señales autocrinas que afectan a la misma célula que libera la molécula, señales paracrinas que afectan a las células cercanas y señales endocrinas que afectan a objetivos a distancia. La matriz extracelular (MEC) y las moléculas bioactivas están relacionadas entre sí. La MEC desprende sustancias solubles y presenta elementos que afectan a la adhesión celular, la proliferación y otras funciones. La diafonía entre las células y la MEC se ve afectada por las propiedades físicas de la MEC. Los principales tipos de moléculas bioactivas utilizados en la medicina regenerativa incluyen citoquinas, hormonas y factores de transcripción; que pueden actuar inmediatamente sobre las células o ser almacenados dentro de la MEC para su uso futuro.¹⁰

Los factores de crecimiento y moléculas de señalización tienen la capacidad de estimular la proliferación y diferenciación celular. Las proteínas morfogenéticas óseas (PMO) han sido exitosamente aplicadas para la regeneración del tejido periodontal.¹² La PMO recombinante humana proteína-2 se ha demostrado que induce tanto la diferenciación osteogénica *in vitro* como la formación ósea *in vivo*.¹⁴

Las moléculas pequeñas están empezando a ser utilizadas en la ingeniería de tejidos. Su uso puede presentar ventajas en términos de estabilidad dentro de los sistemas. La liberación controlada, liberación desencadenada y los patrones de estos factores aumentará en gran medida el control de los sistemas de ingeniería tisular.¹⁰

Nanomateriales para el control de la diferenciación de las células madre

La capacidad de entregar biomoléculas, incluyendo proteínas, factores de crecimiento y productos químicos pequeños, a través de una ruta intracelular presenta una excelente herramienta para el control de la diferenciación de CM. Algunas de estas biomoléculas/productos químicos tienen mala solubilidad, pueden ser rápidamente escindidos por enzimas celulares y tienen varios efectos secundarios cuando se administran sistémicamente.¹⁵

La creación de redes de vasos sanguíneos

Como los tejidos naturales *in vivo*, los tejidos obtenidos mediante ingeniería requieren vascularización. Sin vascularización la difusión a la parte medial es incompleta y resulta en la necrosis a ese nivel. Los límites de la difusión han sido reportados de aproximadamente 100-200µm de grosor. Esta limitación va en contra de la construcción de tejidos funcionales tridimensionales.¹⁶ En ese sentido *Gabriel*¹⁰ sustenta que el oxígeno sólo puede difundirse alrededor de 100 micras en los tejidos y que esto establece una limitación para el espesor potencial de la ingeniería de tejidos; que la vascularización es crítica para asegurar un suministro de nutrientes y oxígeno, en particular a los tejidos gruesos *in vivo*. Sustenta que variedad de sustancias han demostrado ser útiles para la estimulación de la neo vascularización, entre ellas, el factor de crecimiento endotelial vascular ha sido el

mejor estudiado, el que está implicado en la ramificación y la remodelación vascular durante el desarrollo embrionario y la creación de nuevos vasos después de la lesión. Otras moléculas de señalización claves incluyen el factor de crecimiento de transformación- β 1 y el derivado de plaquetas.

Los sistemas de administración de la ingeniería de tejidos

En construcciones de ingeniería tisular los sistemas de administración son una herramienta importante para proporcionar señales bioquímicas y físicas mediante la liberación o la presentación de moléculas bioactivas en el microambiente, con el objetivo de orientar la función de células. Tales sistemas pueden ser diseñados para simular la presentación fisiológica de sustancias bioactivas o para liberar moléculas únicas o múltiples. Los medicamentos pueden provenir directamente desde el propio andamio. Alternativamente, pueden ser diseñados por separado y se añaden a la matriz de andamio. Los parámetros críticos¹⁰ incluyen:

- I. Capacidad de carga del andamio.
- II. Patrón de distribución de la sustancia bioactiva en el andamio.
- III. Afinidad de unión y cinética de liberación.
- IV. Estabilidad y actividad biológica de las biomoléculas.

Células madre

Para *Ilie*¹⁵ la regeneración de tejidos está estrechamente relacionada con el proceso de controlar la adherencia y la diferenciación de las CM. *Xia*¹⁷ defiende que el éxito ingeniería de tejido óseo por trasplante de células requiere un número suficiente de células y la retención de la viabilidad celular para permitir que las células trasplantadas puedan producir una MEC. Sin embargo, el destino de las células trasplantadas y su efecto sobre el resultado clínico es incierto. La expansión de células por cultivo *in vitro* no es un proceso libre de riesgo. Hay peligros potenciales de contaminación viral y bacteriana o de transformación celular, por lo que considera que las condiciones de cultivo deben ser probadas y deben someterse a rigurosos controles de validación. Los controles de calidad deben realizarse en la cosecha de células y durante las diversas fases de producción.

*Egusa*¹⁸ cree que, para la regeneración ósea, la supervivencia de las células trasplantadas puede ser apoyada por suministro vascular suficiente, por lo tanto, la relación que se establezca entre las CM de matriz ósea (CMO) exógenas implantadas y las CM residentes puede jugar un papel fundamental en el aumento de la vascularización en los implantes de CMO para apoyar la supervivencia celular y la posterior regeneración ósea.¹⁸

*Casado-Díaz*¹⁹ argumenta que *in vitro*, en los cultivos de CM después de 20 o 50 repeticiones de la población, las células se vuelven cada vez más grandes y más granulares, adquiriendo una morfología que asemeja a un huevo frito. Su tasa de proliferación disminuye considerablemente pero no mueren y siguen siendo metabólicamente activas. Este proceso, llamado senescencia replicativa, también está acompañado por una reducción en la capacidad de diferenciación de diferentes tipos de células. Hoy en día, el debate es si la senescencia celular de cultivos de células mantenidas durante un largo período de tiempo en realidad refleja el proceso de envejecimiento de las CM que se produce con el envejecimiento *in vivo*.

Biomateriales (andamios)

Las características estructurales de los andamios de ingeniería de tejidos afectan la respuesta de células y deben ser diseñados para soportar la adhesión celular, la proliferación y la diferenciación.²⁰ *Scheller*² y *Rustad*²¹ coinciden en que los biomateriales son centrales para el avance de la ingeniería tisular y en que una variedad de "andamios" han sido desarrollados como análogos de la MEC, agregando *Scheller*² que son capaces de soportar la adhesión celular (conducción) y en algunos casos proporcionar las señales necesarias para el desarrollo controlado espacial y temporal (inducción). Cada componente de la tríada de la ingeniería de tejidos puede ser implementado en una variedad de maneras. Algunos de los desafíos en la ingeniería de tejidos implican la identificación de la forma más apropiada de cada componente de la tríada de la ingeniería de tejidos para una aplicación específica. Por ejemplo, el material, así como su forma (gel, espuma o fibra) puede afectar la respuesta biológica. Los biomateriales deben satisfacer los requisitos de diseño siguientes:

- 1) Biocompatibilidad.
- 2) Conductividad para la fijación y proliferación de células comprometidas o sus progenitores y la producción de una nueva MEC.
- 3) Capacidad para incorporar factores inductivos para dirigir y mejorar el crecimiento de nuevo tejido.
- 4) Apoyo del crecimiento vascular para la oxigenación y el transporte de biomoléculas.
- 5) Integridad mecánica para soportar las cargas en la zona del implante.
- 6) Controlada y predecible velocidad de degradación no tóxica.
- 7) Procesamiento sencillo y rentable en formas irregulares 3D de tamaño suficiente para llenar defectos clínicamente relevantes.

Según *Rodríguez Lozano*¹³ el "andamio ideal" para facilitar el crecimiento, la integración y diferenciación de CM debe ser biocompatible, no tóxico y tener óptimas características físicas y propiedades mecánicas. Para *Gabriel*¹⁰ un requisito fundamental de los materiales es la biocompatibilidad. Sin embargo piensa que la "biocompatibilidad" no es una propiedad inherente de un biomaterial, sino que depende del tipo de la ingeniería de tejidos y el sitio de implantación, así como la función deseada. Otro requisito es que las propiedades mecánicas sean compatibles con las de los tejidos circundantes. La tasa de degradación del material tiene que ser ajustada para mantener las propiedades mecánicas deseadas y para guiar la cinética de liberación.

Al analizar la importancia de la superficie del biomaterial, *Martino*²² defiende que sobre la base de su composición y estructura, los biomateriales transmiten señales a las células que las decodificará en señales bioquímicas. Por lo tanto, la topografía, propiedades químicas y físicas de los biomateriales son críticos parámetros para dirigir el destino celular.

Además de la utilización de andamios sintéticos o de origen natural, sus propiedades de superficie puede ser alteradas incluyendo la textura, la composición

de la rugosidad, carga y química, para mejorar la interacción con las células, la señalización celular, diferenciación y función.²³

Para *Hwang*²⁴ los andamios pueden ofrecer muchos problemas, incluyendo la manipulación difícil, alta tasa de infección y el proceso de implantación de las células.

En el área de la regeneración ósea varios estudios realizados en el pasado se han centrado en determinar un biomaterial ideal para ser utilizado como un sustituto óseo.²⁵ *Feng*²⁶ esgrime que un andamio adecuado 3D para el tratamiento del defecto óseo debe ser capaz de cumplir los siguientes criterios:

- Proporcionar el soporte mecánico inicial para proteger el área del defecto del colapso de los tejidos circundantes.
- Ser capaz de prevenir la invasión del tejido fibroso.
- Poseer osteoconductividad.
- Permitir la vascularización suficiente.

Nanomateriales como rama de la nanotecnología

Para *Vélez*²⁷ la nanotecnología es una rama de la nanomedicina, que contiene cinco disciplinas principales: herramientas de análisis, nanoimagen, nanomateriales, nuevos sistemas de entrega terapéutica y drogas, así como aspectos reglamentarios y toxicológicos relacionados con la práctica clínica.

*Thomas*²⁸ considera que la nanotecnología ofrece la posibilidad de diseñar, manipular y caracterizar los materiales a escala nanométrica con propiedades que se pueden adaptar según las aplicaciones biomédicas específicas.

*Arora*²⁹ piensa que la nanotecnología tiene una organización funcional en la escala de nanómetros, oscilando desde unos pocos hasta varios cientos. Estos materiales y dispositivos con un alto grado de especificidad funcional interactúan con las células y tejidos a nivel molecular, permitiendo de este modo un grado de integración de la tecnología con la medicina y la fisiología que no era en absoluto previamente alcanzable.

Para *La Francesca*³⁰ la aplicación de la nanotecnología en la investigación con CM se ha convertido en una nueva frontera interdisciplinaria en la ciencia de materiales y la medicina regenerativa.

Por su parte, *Perán*³¹ defiende que la aplicación de las herramientas de la nanotecnología para el desarrollo de las estructuras a nivel molecular permite la mejora de las interacciones entre superficies de materiales y entidades biológicas. Por lo tanto, la nanomedicina proporciona la posibilidad de producir superficies, estructuras y materiales que pueden imitar el entorno natural de las células, de promover determinadas funciones. Considera que uno de los logros de esta rama es la tecnología de encapsulación de células, que se basa en la inmovilización de células dentro de una membrana semipermeable. Esta membrana protege a las células internas tanto de la tensión mecánica y el sistema inmune del huésped, al tiempo que permite la difusión bidireccional de nutrientes, oxígeno y desechos.

Hace más de una década, la nanotecnología comenzó la investigación sobre las aplicaciones de los nanomateriales para la medicina.³² Estos son estructuras bioactivas jerárquicas que constituyen una gran promesa para el futuro desarrollo

de los tejidos humanos. Así, varios nanomateriales están siendo intensamente explorados en la diferenciación dirigida de CM, el diseño de nuevos andamios bioactivos y vías de investigación hacia la regeneración de tejidos. Los nanomateriales tienen ventajas únicas en el control de la función de CM y en la regeneración de tejidos debido a sus características especiales y ser biomiméticos.

La mayor parte de la investigación se ha centrado en el desarrollo de nuevas nanopartículas o nanotubos para CM. Algunas posibles aplicaciones de estas nanopartículas en la investigación de CM son el seguimiento no invasivo de las CM trasplantadas *in vivo*, suministro intracelular de ADN, moléculas de ARN de interferencia, proteínas, péptidos, genes y medicamentos para la diferenciación o la supervivencia de estas y biosensores del estado fisiológico.¹⁵

Tipos de biomateriales

- Fosfatos:

Por definición, todos los ortofosfatos de calcio consisten en tres principales elementos químicos: calcio, fósforo y el oxígeno.³³ Los ortofosfatos de calcio son de especial importancia para los seres humanos porque representan la parte inorgánica de huesos y dientes. Debido a la similitud química con tejidos calcificados, la mayoría de los artificialmente preparados poseen notable biocompatibilidad y bioactividad.³⁴

Las cerámicas de fosfato de calcio han sido utilizadas como materiales de implante en tejido óseo desde hace varias décadas. De estos materiales, además de la hidroxiapatita (HA), uno de los más estudiados es el beta fosfato tricálcico (β -FTC).³⁵

- β -FTC:

El β -FTC tiene la propiedad de ser biodegradable, cualidad esta que lo convierte en un material muy útil para implantes temporales. El empleo del β -TCP como material de relleno de defectos y cavidades óseas, se ha extendido en diferentes especialidades como cirugía maxilofacial, ortopedia y oncología. El Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana desarrolló el Biograft-G (granulado denso de β -FTC), para el relleno de defectos óseos.

El mecanismo de biodegradación de esta cerámica no está claro. Se plantea que el medio ácido disuelve el β -FTC *in situ*. Como el β -FTC es un material que tiene la propiedad de reabsorberse, el hueso nuevo que se forma ocupa el espacio donde estaba el implante.³⁶ Según *Ettl*³⁷ el β -FTC se reabsorbe ampliamente después de 12 meses.

Materiales cerámicos bioactivos como el β -fosfato tricálcico son candidatos atractivos para la fabricación de estructuras 3D debido a su similitud química con la fase inorgánica del hueso natural, biocompatibilidad favorable, osteoconductividad y propiedades biorreabsorbibles.²⁶

*Yuana*³⁸ argumenta que el β -FTC se ha usado comúnmente en diversas aplicaciones en la cirugía bucal y maxilofacial, como en el aumento de la cresta alveolar, elevación del seno maxilar y en el relleno de las cavidades resultantes de la exéresis de entidades patológicas óseas, pero es muy frágil y no puede soportar grandes fuerzas mecánicas. Según *Chapparda*³⁹ es uno de los más utilizados para el llenado alveolar después de la extracción del diente y para reparar defectos óseos.

- Hidroxiapatita (HA):

La HA se considera como una plantilla estructural para la fase mineral del hueso y también un importante componente mineral inorgánico.⁴⁰ La HA, como biomaterial, es conocida por unirse químicamente de forma directa al hueso cuando se implanta. Aunque la HA ha recibido considerable atención como un andamio para la ingeniería de tejido óseo, sus propiedades limitan su uso clínico en diversas situaciones de defecto óseo. Una HA recién desarrollada hecha de nanopartículas se introdujo y se informó que exhibe una mejorada capacidad de adsorción.⁴¹ Para *Taz*⁴² la unión con células osteoprogenitoras es fundamental para aumentar la formación ósea.

*Stevens*⁴³ considera que el pH en la región afecta la velocidad de reabsorción del injerto. Cuando el pH disminuye (debido a infección), los componentes de HA se reabsorben.

Desde hace algunos años en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) se vienen investigando biomateriales compuestos por HA Coralina (HAP-200), carbonato de calcio (CaCO₃) tipo Aragonite (proveniente de los corales marinos) y poli (acetato de vinilo). Los resultados obtenidos en la caracterización físico-químico de estos biomateriales indican que constituyen un buen prototipo para ser utilizado como sustituto del injerto óseo y tratar simultáneamente diferentes defectos.⁴⁴

*Kim*⁴⁵ argumenta que la HA suministra iones tales como calcio y fosfato y se fusiona con el hueso adyacente. Para *Rokn*⁴⁶ se utilizó ampliamente en la década de 1980, pero no indujo la remodelación ósea adecuada debido a la inflamación crónica asociada con los gránulos muy lentamente reabsorbidos, que se mantuvieron inalterables durante un período prolongado de tiempo. La proporción de HA/ β -FTC puede ser manipulada para cambiar la tasa de sustitución y la bioactividad de los materiales de fosfato de calcio, una ventaja que los ha hecho clínicamente útiles en la cirugía bucal.

- Vidrio bioactivo:

Los vidrios bioactivos se consideran superficies altamente reactivas formadas por técnicas de fusión o sol-gel. Forman una capa de apatita carbonatada cuando se sumergen en el fluido biológico, lo que mejora la adhesión de proteínas a la superficie del implante y la integración con el hueso circundante. La reacción inicial de algunos vidrios bioactivos con fluidos biológicos causa incremento del pH local. Algunos estudios proponen que esto es beneficioso para la actividad celular y producción de HA. Clínicamente se han utilizado para los defectos óseos, en estomatología restaurativa y en cirugía craneofacial.⁴⁷

Para *Rickert*⁴⁸ el vidrio bioactivo es un material que ha demostrado ser capaz de unirse químicamente de forma directa al hueso, siendo potencialmente aplicable para procedimientos reconstructivos. El autor refiere que se ha publicado que el uso combinado de gránulos de vidrio bioactivo con virutas de hueso autólogo ha sido empleado en el aumento en altura del piso del seno maxilar disminuyendo la cantidad de hueso necesario, resultando en la misma cantidad de hueso como cuando las virutas de hueso autógeno se emplearon solamente.

- Polímeros:

Los materiales poliméricos para andamios se pueden clasificar en naturales y sintéticos. Polímeros de origen natural, por ejemplo, proteínas y polisacáridos, se han utilizado para la regeneración del tejido con la ventaja potencial de

reconocimiento biológico que podría apoyar el desarrollo celular. El colágeno, como el principal componente de la MEC, se ha utilizado para aplicaciones de reparación de tejidos, como vehículos de células que transportan materiales y andamios. El colágeno ofrece la química de superficie adecuado para el crecimiento y la diferenciación celular. Sin embargo, el natural trae preocupación por la inmunogenicidad potencial y la transmisión de patógenos, así como por las propiedades mecánicas pobres. Como resultado de ello, los polímeros sintéticos reciben una atención considerable y se emplean como biomateriales en la ingeniería de tejidos, en virtud de su flexibilidad en la composición y la fabricación para las necesidades específicas.⁶

Diferentes formas de andamios poliméricos para la entrega celular/drogas están disponibles:⁴⁹

1. Matriz típica de 3D porosa.
2. Matriz de nanofibras.
3. Hidrogel termosensible de transición sol-gel.
4. Microesfera porosa.

Según *Rentsch*⁵⁰, un andamio ideal polimérico requiere varias propiedades estructurales y químicas para controlar y promover los acontecimientos específicos a nivel celular y tisular: una estructura de tejido diana adaptado, porosidad suficiente, así como poros interconectados de un tamaño adecuado, química de superficie apropiada, tasa de degradación definida y fabricación fácil en una variedad de formas y tamaños.

Los polímeros sintéticos están ganando popularidad, debido a que pueden ser diseñados para tener una alta capacidad de procesamiento, estabilidad mecánica, biocompatibilidad y biodegradabilidad.⁵¹ Polímeros no degradables y biodegradables se utilizan para una variedad de aplicaciones clínicas. Polímeros no degradables tales como: el polietileno de ultra alto peso molecular y poli metacrilato de metilo (PMM) se utilizan como superficies de apoyo en la artroplastia total de la articulación y el cemento acrílico para la fijación de los implantes. El éxito de estos materiales depende de la osteointegración y no están destinados a ser reemplazado con hueso. Los polímeros biodegradables, dependiendo de la aplicación clínica, se sustituyen con hueso eliminando la necesidad de una cirugía de extracción adicional a largo plazo. Las aplicaciones iniciales de estos polímeros biodegradables sintéticos fueron en alvéolos para estabilizar el coágulo y facilitar el crecimiento óseo.³⁷

El atractivo de los polímeros sintéticos para la colonización celular puede verse afectado por sus características y la modificación de la superficie.⁵² *Yang*⁵³ considera que entre los diversos tipos de biomateriales, los polímeros sintéticos biodegradables son de mayor interés para uso clínico como sustitutos óseos y andamios por su degradabilidad, la seguridad biológica y la biocompatibilidad.

*Hamlekhan*⁵⁴ opina que andamios nanocompuestos donde se mezclan polímeros sintéticos y naturales pueden explotar las ventajas de ambos tipos de polímeros. Varios andamios nanocompuestos han sido investigados para ingeniería de tejido óseo, incluyendo HA, poli (α -hidroxiésteres), vidrios bioactivos y polímeros naturales, tales como gelatina, colágeno y quitina. Debido a sus ventajas, tales como: su origen biológico, biodegradabilidad, biocompatibilidad y disponibilidad comercial a un costo relativamente bajo, la gelatina ha sido ampliamente utilizada en aplicaciones biomédicas.

Forma y arquitectura específica

La replicación de la forma anatómica es un criterio fundamental para injertos óseos de ingeniería en la reconstrucción craneofacial. Métodos tradicionales de replicación han incluido tallado y moldeado, pero estos métodos pueden tener una precisión mínima. Estas deficiencias han dado lugar a un gran interés en el uso de las técnicas de diagnóstico por imagen como la resonancia magnética y la tomografía computarizada para fabricar construcciones personalizadas óseas. Los recientes avances han permitido el prototipado rápido de injertos de hueso altamente reproducibles en ingeniería con una resolución espacial de hasta 25µm. Técnicas para construir estructuras capa por capa se han utilizado con una amplia variedad de metales, polímeros e hidrogeles. Arquitecturas específicas y precisa porosidad también se han creado con esta tecnología para crear elasticidad y permeabilidad anisótropa deseada para la edad ósea. El diseño de andamios ha evolucionado para incluir componentes que imitan la función biológica.⁴⁷ Utilizando datos de tomografía computarizada, los andamios se definen mediante diseño asistido por ordenador para la creación rápida de prototipos 3D.⁵⁵

Retos futuros

El reto principal para los investigadores consiste en resolver el misterio sobre el mecanismo exacto del crecimiento y diferenciación celular y encontrar maneras de controlar la diferenciación de CM. El campo de la estomatología y el papel del estomatólogo en el campo de la medicina van a elevarse a nuevas alturas. En el futuro, la consulta de un estomatólogo podría convertirse en un "banco de CM".⁵⁶

La combinación de CM con la nanotecnología innovadora representa una gran promesa para aplicaciones en el campo biomédico. Retos fundamentales incluyen la expansión de CM *in vitro* sin usar capas de alimentación, la mejora de la supervivencia de las CM después del trasplante y la reproducible regulación de su destino en el cuerpo. El desarrollo de los nanomateriales podría ser útil en la detección y la manipulación de las CM que se utilizarán para la reparación de los tejidos en la práctica.

Clínicas dentales podrían beneficiarse en un futuro próximo de la utilización combinatoria de las CM y nanoestructuras, por ejemplo, en la creación de andamios específicos. Estos dispositivos, que van a contener las células, podrían ser implantados en sitios bucales dañados con el fin de regenerarlos. Sin embargo, hay problemas graves relativos a la normalización de las técnicas, las nanopartículas y las CM que tienen que ser resueltos antes de su aplicación clínica generalizada en los seres humanos.⁵⁷

La ingeniería tisular es un área muy importante de la medicina moderna y la biotecnología. Tienen un gran potencial para el futuro, debido al aumento de la esperanza de vida, los trastornos de la civilización, y por lo tanto, aumento de las necesidades de atención médica.⁵⁸

Múltiples son las publicaciones que abordan la temática de la ingeniería tisular en las ramas biomédicas y particularmente en estomatología y todas coinciden en términos generales en que la investigación de la biología de CM y biomateriales modernos ha creado interesantes oportunidades para la regeneración y la terapia basada en la ingeniería de tejidos. El correcto manejo de los elementos que conforman la ingeniería tisular, con el sistema de señalización tisular,

nanomateriales, sistemas de administración, CM y biomateriales amplía las posibilidades de aplicación en la estomatología moderna y futura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ikeda E, Morita R, Nakao K, Ishida K, Nakamura T, Takano-Yamamoto T, et al. Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *PNAS*. 2009;106(32):13475-80.
2. Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. Tissue engineering: state of the art in oral rehabilitation. *J Oral Rehabil*. 2009;36(5):368-89.
3. Smith MH, Izumi K, Feinberg SE. Tissue Engineering. En: Bagheri SC, Bell RB, Khan HA. *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
4. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2009 [citado 1 abril 2013];25(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Schumann P, von See C, Kampmann A, Lindhorst D, Tavassol F, Kokemüller H, et al. Comparably accelerated vascularization by preincorporation of aortic fragments and mesenchymal stem cells in implanted tissue engineering constructs. *J Biomed Mater Res A*. 2011;97(4):383-94.
6. Zhang Z, Gupte MJ, Ma PX. Biomaterials and stem cells for tissue engineering. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(4):527-40.
7. Haghghat A, Akhavan A, Hashemi-Beni B, Deihimi P, Yadegari A, Heidari F. Adipose derived stem cells for treatment of mandibular bone defects: An autologous study in dogs. *Dent Res J*. 2011;8(Suppl1):S51-S57.
8. Chong LY, Chien L-Y, Chung M-C, Liang K, Lim JC-S, Fu JH, et al. Controlling the Proliferation and Differentiation Stages to Initiate Periodontal Regeneration. *Connect Tissue Res*. 2013;54(2):101-7.
9. Holzwarth JM, Ma PX. Biomimetic nanofibrous scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2011;32(36):9622-9.
10. Gabriel D, Dvir T, Kohane DS. Delivering bioactive molecules as instructive cues to engineered tissues. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(4):473-92.
11. Lindroos B, Mäenpää K, Ylikomi T, Oja H, Suuronen R, Miettinen S. Characterisation of human dental stem cells and buccal mucosa fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;368(2):329-35.
12. Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyamazawa M, Shi S, Smith A, Nör J. Dental Pulp Tissue Engineering with Stem Cells from Exfoliated Deciduous Teeth. *J Endod*. 2008;34(8):962-9.

13. Rodríguez-Lozano FJ. Mesenchymal dental stem cells in regenerative dentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(6):e1062-7.
14. Chou Y-F, Zuk PA, Chang T-L, Benhaim P, Wu BM. Adipose-derived stem cells and BMP2: Part 1. BMP2-treated adipose-derived stem cells do not improve repair of segmental femoral defects. *Connect Tissue Res* 2011;52(2):109-18.
15. Ilie I, Ilie R, Mocan T, Bartos D, Mocan L. Influence of nanomaterials on stem cell differentiation: designing an appropriate nanobiointerface. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:2211-25.
16. Sekiya S, Shimizu T, Okano T. Vascularization in 3D tissue using cell sheet technology. *Regen Med*. 2013;8(3):371-7.
17. Xia Z, Bishop J. Expansion of hMSCs and their application. *Comprehensive Biotechnology*. (Second Edition);5:425-36.
18. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry - Part II: Clinical applications. *J Prosthodont Res*. 2012;56(4):229-48.
19. Casado-Díaz A, Pérez GD, Quesada-Gómez JM. Stem Cell Research and Molecular Markers in Medicine. *Comprehensive Biotechnology* (Second Edition);5:455-66.
20. Smith IO, Liu XH, Smith LA, Ma PX. Nano-structured polymer scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2009;1(2):226-36.
21. Rustad KC, Sorkin M, Levi B, Longaker MT, Gurtner GC. Strategies for organ level tissue engineering. *Organogenesis*. 2010;6(3):151-7.
22. Martino S, D'Angelo F, Armentano I, Kenny JM, Orlacchio A. Stem cell-biomaterial interactions for regenerative medicine. *Biotechnol Adv*. 2012;30(1):338-51.
23. Aghaloo TL, Felsenfeld AL. Principles of Repair and Grafting of Bone and Cartilage. En: Bagheri SC, Bell RB, Khan HA. *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
24. Hwang Y-J, Choi J-Y. Addition of Mesenchymal Stem Cells to the Scaffold of Platelet-Rich Plasma Is Beneficial for the Reduction of the Consolidation Period in Mandibular Distraction Osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):1112-24.
25. Santos FA, Pochapski MT, Campagnoni Martins M, Gonçalves Zenóbio E, Spolidoro LC, Marcantonio E. Comparison of Biomaterial Implants in the Dental Socket: Histological Analysis in Dogs. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010;12(1):18-25.
26. Feng Y-F, Feng Y-F, Wang L, Li X, Ma Z-S, Zhang Y, Zhang Z-Y, et al. Influence of Architecture of β -Tricalcium Phosphate Scaffolds on Biological Performance in Repairing Segmental Bone Defects. *PLoS One*. 2012;7(11):e49955.
27. Vélez JM, Vélez JJ. The eminent need for an academic program in universities to teach nanomedicine. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:1733-8.

28. Thomas DG, Klaessig F, Harper SL, Fritts M, Hoover MD, Gaheen S, et al. Informatics and Standards for Nanomedicine Technology. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2011. doi: 10.1002/wnan.152.
29. Arora P, Sindhu A, Dilbaghi N, Chaudhury A, Rajakumar G, Rahuman AA. Nano-regenerative medicine towards clinical outcome of stem cell and tissue engineering in humans. J Cell Mol Med. 2012;16(9):1991-2000.
30. La Francesca S. Nano Technology and Stem Cell Therapy for CV Diseases: Potential Applications. Methodist Debaquey Cardiovasc J. 2012;8(1):28-35.
31. Perán M, MA García, López-Ruiz E, Bustamante M, Jiménez G, Madeddu R, et al. Functionalized Nanostructures with Application in Regenerative Medicine. Int J Mol Sci. 2012;13(3):3847-86.
32. Maojo V, Fritts M, de la Iglesia D, Cachau RE, Garcia-Remesal M, Mitchell JA, Kulikowski C. Nanoinformatics: a new area of research in nanomedicine. Int J Nanomedicine. 2012;7:3867-90.
33. Dorozhkin SV. Calcium orthophosphates: Occurrence, properties, biomineralization, pathological calcification and biomimetic applications. Biomatter. 2011;1(2):121-64.
34. Dorozhkin SV. Biphasic, triphasic and multiphasic calcium orthophosphates. Acta Biomater. 2012;8(3):963-77.
35. Gardin C, Ferroni L, Favero L, Stellini E, Stomaci D, Sivoilella S, et al. Nanostructured Biomaterials for Tissue Engineered Bone Tissue Reconstruction. Int J Mol Sci. 2012;13(1):737-57.
36. Delgado Fernández R, Urbizo Vélez J, Rodríguez Sosa V, Iglesias Rodríguez E. Evaluación de la respuesta hística del beta fosfato tricálcico (Biograft-G) como implante óseo. Rev Cubana Estomatol. 2010;47(2):124-33.
37. Ettl T, Gosau M, Sader R, Reichert TE. Jaw cysts e Filling or no filling after enucleation? A review. J Craniomaxillofac Surg. 2012;40(6):485-93.
38. Yuana J, Cuia L, Zhanga WJ, Liua W, Cao Y. Repair of canine mandibular bone defects with bone marrow stromal cells and porous b-tricalcium phosphate. Biomaterials. 2007;28:1005-13.
39. Chapparda D, Guillaumeb B, Malleta R, Pascaretti-Grizona F, Basléa MF, Liboubana H. Sinus lift augmentation and β -TCP: A microCT and histologic analysis on human bone biopsies. Micron. 2010;41(4):321-6.
40. Venugopal JR, Dev VRG, Senthilram T, Sathiskumar D, Gupta D, Ramakrishna S. Osteoblast mineralization with composite nanofibrous substrate for bone tissue regeneration. Cell Bio Int. 2011;35(1):73-80.
41. Lee J-S, Park WY, Cha JK, Jung UW, Kim CS, Lee YK, et al. Periodontal tissue reaction to customized nano-hydroxyapatite block scaffold in one-wall intrabony defect: a histologic study in dogs. J Periodontal Implant Sci. 2012; 42(2):50-8.

42. Tazi N, Zhang Z, Messaddeq Y, Almeida-Lopes L, Zanardi LM, Levinson D, et al. Hydroxyapatite bioactivated bacterial cellulose promotes osteoblast growth and the formation of bone nodules. *AMB Express*. 2012;2:61.
43. Stevens MR, Emam HA. Dental Implant Prosthetic Rehabilitation: Allogeneic Grafting/Bone Graft Substitutes in Implant Dentistry. En: Bagheri SC, Bell RB, Khan HA. *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
44. Aragón Fernández J, González Santos R, Brizuela Guerra N, Oliver Valdés L. Estudio cinético de liberación in vitro en un biomaterial compuesto por hap-200/poviac/caco3. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 2009;10(2):119-30.
45. Kim B-K, Kim S-G, Kim S-Y, Lim S-C, Kim Y-K. A comparison of bone generation capability in rabbits using tooth ash and plaster of Paris with platelet-rich plasma or fibrin sealant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(3):e8-e14.
46. Rokn AR, Khodadoostan MA, Reza Rasouli Ghahroudi AA, Motahhary P, Kharrazi Fard MJ, Bruyn HD, et al. Bone Formation with Two Types of Grafting Materials: A Histologic and Histomorphometric Study. *Open Dent J*. 2011;5:96-104.
47. Boyan BD, Baker MI, Lee CSD, Raines AL, Greenwald AS, Olivares-Navarrete R, Schwartz Z. Bone Tissue Grafting and Tissue Engineering Concepts. *Comprehensive Biomaterials*. 2011;6:237-55.
48. Rickert D, Slater JJ, Meijer HJ, Vissink A, Raghoobar GM. Maxillary sinus lift with solely autogenous bone compared to a combination of autogenous bone and growth factors or (solely) bone substitutes. A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(2):160-7.
49. Garg T, Singh O, Arora S, Murthy R. Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2012;29(1):1-63.
50. Rentsch B, Bernhardt R, Scharnweber D, Schneiders W, Rammelt S, Rentsch C. Embroidered and surface coated polycaprolactone-co-lactide scaffolds. A potential graft for bone tissue engineering. *Biomatter*. 2012;2(3):158-65.
51. Gupte MJ, Ma PX. Nanofibrous Scaffolds for Dental and Craniofacial Applications. *J Dent Res*. 2012;91(3):227-34.
52. Parizek M, Slepickova Kasalkova N, Bacakova L, Svindrych Z, Slepicka P, Bacakova M, Lisa V, et al. Adhesion, growth, and maturation of vascular smooth muscle cells on low-density polyethylene grafted with bioactive substances. *Biomed Res Int*. 2013;2013:371430.
53. Yang XB, Li Y, Huang Q, Yang J, Shen B, Pei FX. Evaluation of a biodegradable graft substitute in rabbit bone defect model. *Indian J Orthop*. 2012;46(3):266-73.
54. Hamlekhan A, Moztafzadeh F, Mozafari M, Azami M, Nezafati N. Preparation of laminated poly(ϵ -caprolactone)-gelatin-hydroxyapatite nanocomposite scaffold bioengineered via compound techniques for bone substitution. *Biomatter*. 2011;1(1):91-101.

55. Ciocca L, De Crescenzo F, Fantini M, Scotti R. CAD/CAM and rapid prototyped scaffold construction for bone regenerative medicine and surgical transfer of virtual planning: a pilot study. *Comput Med Imaging Graph.* 2009;33(1):58-62.
56. Sreenivas SD, Rao AS, Satyavani SS, Reddy BH, Vasudevan S. Where will the stem cells lead us? Prospects for dentistry in the 21 st century. *J Indian Soc Periodontol.* 2011;15(3):199-204.
57. Mitsiadis TA, Woloszyk A, Jiménez-Rojo L. Nanodentistry: combining nanostructured materials and stem cells for dental tissue regeneration. *Nanomedicine.* 2012;7(11):1743-53.
58. Parizek M, Kasalkova NS, Bacakova L, Svindrych Z, Slepicka P, Bacakova M, et al. Adhesion, Growth, and Maturation of Vascular Smooth Muscle Cells on Low-Density Polyethylene Grafted with Bioactive Substances. *Biomed Res Int.* 2013;2013:371430.

Recibido: 21 de febrero de 2014.

Aprobado: 19 de abril de 2014.

Dra. Denia Morales Navarro. Facultad de Estomatología. La Habana, Cuba. *Correo electrónico:* deniamorales@infomed.sld.cu