



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Caracterización histolóxica de la pulpa dental: en búsqueda de nuevas herramientas para la terapia con células madre

Caracterización histolóxica da pulpa dental: en busca de novas ferramentas para a terapia con células nai

Dental pulp's histological characterization: toward novel tools for stem cell therapy

Autor/a: Guillermo Castro Leal

Titora: Lucía García-Caballero Pérez

Cotitor: Tomás García-Caballero Parada

Cotitora: Alba Ferreirós López

Departamento: Ciencias Morfolóxicas.

Xullo 2025

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

Agradecimientos

A Dios y a la Virgen, por siempre acompañarme

A mi familia, por ser pilar fundamental en mi vida

A mis amigos, por su apoyo incondicional

A mis tutores y profesores, por ser fuente de inspiración.

1. ÍNDICE

2. RESUMEN	5
2.1 RESUMEN	5
2.2 RESUMO	5
2.3 ABSTRACT	6
3. GLOSARIO DE ABREVIATURAS	7
4. INTRODUCCIÓN.....	9
4.1 GENERALIDADES SOBRE LA DENTICIÓN HUMANA	9
4.1.1 Cavidad pulpar	9
4.2 HISTOLOGÍA DENTAL	9
4.2.1 Pulpa dentaria.....	9
4.2.2 Foramen apical	9
4.2.3 Dentina	10
4.2.4 Esmalte	10
4.2.5 Cemento	10
4.3 PULPA DENTARIA	11
4.3.1 Poblaciones celulares de la pulpa dental.....	11
4.3.2 Matriz extracelular	13
4.3.3 Zonas topográficas de la pulpa.....	13
4.3.4 Histofisiología	14
4.3.5 Cambios etarios.....	14
4.3.6 Importancia clínica.....	14
4.4 CÉLULAS MADRE	14
4.4.1 La nueva era de la Medicina	17
4.4.2 Terapia con células madre (stem cell therapy).....	17
5. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	18
6. MATERIAL Y MÉTODOS	19
7. RESULTADOS	21
7.1 CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL	21
7.1.1 Definición.....	21
7.1.2 Fuentes de obtención.....	21
7.1.3 Caracterización inmunohistoquímica.....	21
7.1.4 Potencial diferenciador (hDPSCs y SHEDs)	22
7.1.5 Diferencias respecto a otras MSCs	23
7.2 POSIBLES APLICACIONES CLÍNICAS	23

7.2.1 Generales.....	23
7.2.2 Diente	24
7.2.3 SNC	24
7.2.4 SNP	26
7.2.5 Aparato musculoesquelético.....	27
7.2.6 Sistema endocrino	28
7.2.7 Sistema inmune	28
7.2.8 Hematopoyesis	29
7.2.9 Aparato respiratorio.....	29
7.2.10 Aparato digestivo	30
7.2.11 Riñón	30
7.2.12 Piel y anejos	30
7.2.13 Ojo.....	31
7.2.14 Procesos oncológicos	31
8. DISCUSIÓN.....	33
9. CONCLUSIONES.....	40
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
11. ANEXO.....	47

2. RESUMEN

2.1 RESUMEN

Antecedentes: Las células madre se caracterizan por su capacidad de autorrenovación y diferenciación. Durante los últimos años la comunidad científica ha mostrado especial interés en su estudio para buscar tratamientos a enfermedades, principalmente de carácter crónico, tras demostrar sus propiedades curativas en estudios con animales. Estas células están distribuidas a lo largo del organismo, siendo la pulpa dental una de las localizaciones donde residen.

Objetivos: Este trabajo pretende realizar una revisión bibliográfica sobre las posibles opciones terapéuticas que ofrecen las células madre de la pulpa dental, tras aclarar su localización dental y describir sus principales características microscópicas, detallando las ventajas, inconvenientes y desafíos que comprenderían su traslación clínica.

Metodología: La revisión bibliográfica se realizó en varias fases. Primero se hizo una búsqueda exploratoria con el uso de libros de texto y revisiones sistemáticas. Esto dio paso a la búsqueda principal en la que se aplicó un operador booleano en diversas bases de datos, seleccionándose los trabajos que cumpliesen con los criterios de inclusión.

Resultados: Las células madre de la pulpa dental son células de origen ectomesenquimal con gran capacidad de proliferación y diferenciación, especialmente hacia la estirpe neural. Su uso experimental en animales, como ratas y ratones, ha demostrado su eficacia para tratar diversas enfermedades de varios aparatos y sistemas, sobre todo del sistema nervioso. Su facilidad de aislamiento y cultivo hacen que sean muy utilizadas en investigación preclínica, ya que en la actualidad no existen métodos estandarizados que aseguren su correcto uso médico.

Conclusiones: Los efectos curativos de las células madre de la pulpa dental son ejercidos por su capacidad de secretar moléculas con efecto proliferativo, antiapoptótico e inmunomodulador sobre las células del huésped. Se requieren más investigaciones que caractericen los mecanismos moleculares que subyacen a estos efectos.

Palabras clave: células madre, hDPSCs, SHEDs, terapia celular

2.2 RESUMO

Antecedentes: As células nai caracterízanse pola súa capacidade de autorrenovación e diferenciación. Durante os últimos anos a comunidade científica mostrou especial interese no seu estudo para buscar tratamentos a enfermidades, principalmente de carácter crónico, tras demostrar as súas propiedades curativas en estudos con animais. Estas células están distribuídas ao longo do organismo, sendo a pulpa dental unha das localizacións onde residen.

Obxectivos: Este traballo pretende realizar unha revisión bibliográfica sobre as posibles opcións terapéuticas que ofrecen as células nai da pulpa dental, tras aclarar a súa localización dental e describir os seus principais características microscópicas, detallando as vantaxes, inconvenientes e desafíos que comprenderían a súa translación clínica.

Metodoloxía: A revisión bibliográfica realizouse en varias fases. Primeiro fíxose unha procura exploratoria co uso de libros de texto e revisións sistemáticas. Isto deu paso á procura principal na que se aplicou un operador booleano en diversas bases de datos, seleccionándose os traballos que cumprisen cos criterios de inclusión.

Resultados: As células nai da pulpa dental son células de orixe ectomesenquimal con gran capacidade de proliferación e diferenciación, especialmente cara á estirpe neural. O seu uso experimental en animais, como ratas e ratos, demostrou a súa eficacia para tratar diversas

enfermidades de varios aparellos e sistemas, sobre todo do sistema nervioso. A súa facilidade de illamento e cultivo fan que sexan moi utilizadas en investigación preclínica, xa que na actualidade non existen métodos estandarizados que aseguren o seu correcto uso médico.

Conclusións: Os efectos curativos das células nai da pulpa dental son exercidos pola súa capacidade de segregar moléculas con efecto proliferativo, antiapoptótico e inmunomodulador sobre as células do hósede. Requírense máis investigacións que caractericen os mecanismos moleculares que subxacen para estes efectos.

Palabras chave: células nai, hDPSCs, SHEDs, terapia celular

2.3 ABSTRACT

Background: Stem cells are characterized by their capacity of self-renewal and differentiation. In recent years the scientific community has shown special interest in their study. Especially to find treatments for mainly chronic diseases, after demonstrating their curative properties through animal studies. These cells are distributed throughout the body, being the dental pulp one of the places where they inhabit.

Objectives: This paper involves a bibliographic review about the possible therapeutic options offered by dental pulp stem cells, subsequently clarifying their dental location and describing their main microscopic characteristics. Detailing the advantages, detrimental consequences and challenges that would involve their clinical translation.

Methodology: The bibliographic review was carried out in several phases. First, a research was made with textbooks and systematic reviews. The usage of a Boolean operator in various databases allowed to proceed with the main search in order to select the papers that met the inclusion criteria.

Results: Dental pulp stem cells are ectomesenchymal cells that hold a great proliferation and differentiation capacity, especially towards the neural lineage. Its experimental testing on animals, such as rats and mice, has proven their effectiveness in treating several diseases; especially the ones involving the nervous system. Likewise, their ease of isolation and culture make them widely used in preclinical research, since there are no standardized methods that ensure their correct medical use.

Conclusions: The healing effects of dental pulp stem cells are exerted by their ability to secrete molecules with proliferative, anti-apoptotic and immunomodulatory effect on host cells. Nonetheless, deeper research is required to characterize the molecular mechanisms underlying these effects.

Keywords: stem cells, hDPSCs, SHEDs, cell therapy

3. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADSCs	Células madre derivadas del tejido adiposo (<i>Adipose-Derived Stem Cells</i>)
ARNc	Ácido ribonucleico circular
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ARNnc	Ácido ribonucleico no codificante
ATM	Articulación temporomandibular
AT-MSCs	Células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo (<i>Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells</i>)
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro (<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>)
BM-MSCs	Células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (<i>Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells</i>)
BMP-	Proteína morfogenética ósea (<i>Bone Morphogenetic Protein</i>)
BMSCs	Células madre de la médula ósea (<i>Bone Marrow Stem Cells</i>)
CA1	Cuerno de Amón 1
CD-	Grupo de diferenciación (<i>Cluster of Differentiation</i>)
CDP	Complejo dentino-pulpar
CM	Medio condicionado (<i>Conditioned Medium</i>)
Col-	Colágeno
DCX	Doblecortina
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DPSCs	Células madre de la pulpa dental (<i>Dental Pulp Stem Cells</i>)
EGF	Factor de crecimiento epidérmico (<i>Epidermal Growth Factor</i>)
EVs	Vesículas extracelulares (<i>Extracellular Vesicles</i>)
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico (<i>Fibroblast Growth Factor</i>)
GAG	Glucosaminoglicanos
GDNF	Factor neurotrófico derivado de las células gliales (<i>Glial Cell line-Derived Neurotrophic Factor</i>)
GFAP	Proteína gliofibrilar ácida (<i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>)
hDPSCs	Células madre de la pulpa dental humana (<i>Human Dental Pulp Stem Cells</i>)
HGF	Factor de crecimiento hepatocitario (<i>Hepatocyte Growth Factor</i>)
HLA	Antígeno leucocitario humano (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
IFN	Interferón
IL-	Interleuquina
ip	Intraperitoneal

iv	Intravenoso
MEC	Matriz extracelular
MHC-I y II	Complejo mayor de histocompatibilidad clase I y clase II
miARN/miR	Microácido ribonucleico
MSCs	Células madre mesenquimales (<i>Mesenchymal Stem Cells</i>) Células de señalización medicinales (<i>Medicinal Signaling Cells</i>)
MTA	Agregado de trióxido mineral (<i>Mineral Trioxide Aggregate</i>)
NC-MSCs	Células madre mesenquimales derivadas de la cresta neural (<i>Neural Crest-derived Mesenchymal Stem Cells</i>)
NeuN	<i>Neuronal Nuclei</i>
NGF	Factor de crecimiento nervioso (<i>Nerve Growth Factor</i>)
NSCs	Células madre neurales (<i>Neural Stem Cells</i>)
NT-3	Neurotrofina 3 (<i>Neurotrophin-3</i>)
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas (<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>)
RER	Retículo endoplasmático rugoso
SC	Subcutáneo
SHEDs	Células madre de dientes deciduos exfoliados (<i>Stem Human Exfoliated Deciduous Teeth</i>)
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
SSp	Síndrome de Sögren primario
UC-MSCs	Células madre mesenquimales del cordón umbilical (<i>Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells</i>)
UFC	Unidades formadoras de colonias
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VII	Séptimo par craneal (nervio facial)

4. INTRODUCCIÓN

4.1 GENERALIDADES SOBRE LA DENTICIÓN HUMANA

Los dientes son estructuras que forman parte de la cavidad bucal, siendo la masticación una de sus funciones principales.

De acuerdo con su temporalidad, se clasifican en (1,2):

- Dientes primarios, deciduos, temporales o “de leche”: aparecen entre los primeros seis a ocho meses de vida y terminan de formarse a los tres años (hay cinco por cuadrante).
- Dientes permanentes: aparecen al caerse los deciduos (3), hacia los seis años, hasta los diecisiete a veintiún años (hay ocho por cuadrante).

Según su morfología y función se clasifican en (1,4):

- Incisivos: con bordes afilados, ayudan a cortar (hay dos en cada cuadrante).
- Caninos: cónicos, ayudan a desgarrar (hay uno en cada cuadrante).
- Premolares y molares: con superficies planas, ayudan a triturar los alimentos (hay dos premolares y tres molares en cada cuadrante).

Aunque su anatomía varíe, todos los dientes tienen una estructura básica común formada por: cavidad pulpar, dentina, esmalte y cemento (de interna a externamente) (2).

Al diente lo podemos ver como a un prisma, de seis caras y dos mitades de distinto tamaño: aquella mitad de menor tamaño que sobresale hacia la cavidad bucal, proyectándose por encima de la encía, se le conoce con el nombre de corona; mientras que a la de mayor tamaño que se inserta en el hueso alveolar, raíz. El cuello corresponde a la zona de unión entre la corona y la raíz (1,4).

4.1.1 Cavidad pulpar

Espacio que aloja a la pulpa dentaria y adopta la forma del diente (5). Se comunica con el hueso alveolar, porción del hueso maxilar que aloja al diente, a través del foramen apical (6,7,8). Se conoce como cámara pulpar a la porción pulpar localizada a nivel coronal, mientras que la que se localiza en la raíz es la pulpa radicular, alojada en el conducto radicular (1). Tanto la cámara pulpar como los conductos radiculares se van estrechando con el paso de los años porque la dentina secundaria se deposita a lo largo de toda la vida. Este estrechamiento también se produce por el depósito de la dentina terciaria (9,10) como respuesta a diversas noxas (7,11,12).

4.2 HISTOLOGÍA DENTAL

4.2.1 Pulpa dentaria

Tejido conectivo laxo (3,9,13,14) ricamente vascularizado y formado por odontoblastos (2,15) y fibroblastos, principalmente, al igual que por una matriz extracelular (MEC) rica en fibras de colágeno y glucosaminoglicanos (GAG) (4). Siendo el único tejido blando del diente (5).

La pulpa está formada principalmente por agua (75%) y materia orgánica (25%). Está irrigada por una única arteria terminal que entra a través del foramen apical, en el que también encontramos venas, linfáticos y nervios (5) que se ramifican en la zona subodontoblástica (6,16).

4.2.2 Foramen apical

Permite la entrada y salida de los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios hacia o desde la cavidad pulpar (1,6-9,11,17,18).

4.2.3 Dentina

Tejido conectivo mineralizado que rodea la cavidad pulpar tanto a nivel coronal como radicular y que constituye el principal tejido dental (15). Formada principalmente por cristales de hidroxiapatita y sintetizada por odontoblastos, células mesenquimales situadas en la periferia de la cavidad pulpar. La dentina está compuesta por los túbulos dentinarios (19).

La primera dentina secretada no está mineralizada y se conoce como predentina (5). Esta predentina está formada por proteínas similares a las de la MEC ósea, pero contiene dos proteínas exclusivas que intervienen en su mineralización: la fosfoproteína y la sialoproteína de la dentina (7).

Los odontoblastos retroceden centrípetamente a medida que se secretan la MEC, elongando sus prolongaciones (11). La dentina que está inmediatamente alrededor de los túbulos dentinarios es la peritubular, está más calcificada y se tiñe más que la intertubular (1,7,8).

La dentina mineralizada está compuesta por materia inorgánica en un 70% (principalmente hidroxiapatita), materia orgánica en un 20% (principalmente fibras de colágeno I, en un 90%) y agua en un 10% (1,4,8,15).

4.2.4 Esmalte

MEC mineralizada, predominantemente inorgánica (96%, aproximadamente), constituyendo el tejido más duro y denso del organismo (1,4,8,20). Protege a la dentina coronal, evitando su exposición al medio oral (1).

Es sintetizado por los ameloblastos, células cilíndricas que cuentan con un núcleo basal ovalado y características de epitelio secretor: RER desarrollado, aparato de Golgi supranuclear y múltiples gránulos de secreción (al igual que el de los odontoblastos). La MEC del esmalte se empieza a secretar al depositarse la dentina y se mineraliza rápidamente. Cuando ya tiene cierto espesor, la porción apical de los ameloblastos adopta una forma cónica conocida como proceso de Tomes (1,4,7,8).

Con el continuo depósito de esmalte, los ameloblastos se desplazan hacia la periferia, alejándose de la unión amelodentinaria (UAD) y se atrofian una vez finalizada su síntesis, haciendo que el esmalte sea un tejido irreparable (8).

4.2.5 Cemento

Tejido mineralizado que cubre a la dentina radicular. Al no estar irrigado se considera como un tejido óseo modificado (4,8).

Formado por la secreción de los cementoblastos, células cúbicas mesenquimales que remedan a osteoblastos (1,4,7,8). La secreción orgánica se conoce como cementoide, que posteriormente se mineraliza en un 65% (siendo el tejido con mayor concentración de flúor) (1,7).

Estas células, a medida que secretan la MEC, se incluyen dentro la misma y pasan a ser cementocitos; formando lagunas distribuidas irregularmente, conectadas de forma similar al hueso. Una buena proporción de las fibras de colágeno de la MEC se proyectarán hacia el ligamento periodontal, que une el diente al hueso alveolar y facilita cierto grado de movilidad dentaria (1,4,7,8).

4.3 PULPA DENTARIA

La pulpa forma junto a la dentina un complejo conocido como complejo dentino-pulpar (CDP), íntimamente relacionado a diversos niveles y siendo un tejido biológico único gracias a sus peculiaridades (1).

La pulpa dentaria está alojada en la cavidad pulpar, que a nivel coronal aloja una mayor cantidad de elementos y a nivel radicular alberga estructuras vasculonerviosas (12).

Varía según la anatomía de cada diente: la cámara pulpar de los dientes con dos o más raíces se delimita por un techo y un piso. En el techo es donde están los cuernos pulpares, extensiones de la cavidad y pulpa dentaria hacia las cúspides. Del piso parten los conductos que penetran hacia la raíz y desembocan en el foramen apical. Esta terminología no se aplica a los dientes que cuentan con una sola raíz, cuya cámara pulpar carece de suelo y se continúa directamente con la pulpa del conducto radicular (1).

4.3.1 Poblaciones celulares de la pulpa dental

Fibroblastos

Células residentes del tejido conectivo que cuentan con una morfología, actividad y características ultraestructurales diferentes en función de su estado. Son las células mayoritarias de la pulpa (3,5,12,16) y a nivel coronal forman una capa rica en células (1,19).

Existen muchas subpoblaciones unidas mediante desmosomas (19). Su función consiste en la síntesis y secreción de distintos tipos de fibras colágenas, reticulares y elásticas. También forman la sustancia fundamental (5,12,19), constituida principalmente por GAG y fibronectina (1).

Los fibroblastos en su forma activa, sobre todo durante la infancia, tienen una morfología fusiforme (1,5,12), con un citoplasma basófilo rico en organelas, un núcleo elíptico que suele contener dos nucléolos (1,12) y numerosas prolongaciones que los interconectan (11,16). A diferencia de los fibrocitos, fibroblastos de la pulpa adulta que presentan menor actividad metabólica, citoplasma más pequeño, menos basófilo y un núcleo ovalado menos condensado (1,16).

Su tamaño y contenido citoplasmático disminuye con el transcurso de los años (12,19).

Odontoblastos

Células secretoras que delimitan el perímetro de la pulpa (12,16). Antes de diferenciarse tienen un tamaño pequeño y ovalado, con poco citoplasma, pero después se hacen cilíndricos (7,12). Son la segunda población celular más abundante (16), aunque son las células más características y fácilmente reconocibles de la pulpa (19).

Según su actividad, los odontoblastos demostrarán ciertas particularidades citológicas: cuando es máxima, presentan un RER desarrollado, aparato de Golgi supranuclear y múltiples mitocondrias y gránulos de secreción (1,12,16,19). Dichos gránulos se encuentran fundamentalmente en la prolongación odontoblástica o fibra de Tomes, la parte más grande de la célula (12,19) que parte de la porción apical y se aloja en los túbulos dentinarios (1,5,20). A medida que disminuye su actividad, también lo hace su tamaño a expensas de la cantidad de organelas (16).

Los odontoblastos podrían considerarse células especializadas del tejido conectivo (1, 5), con núcleos ovalados, que en su fase activa se caracterizan por presentar gran cantidad de cromatina periférica y varios nucleolos (19).

Los odontoblastos son células terminales carentes de capacidad de diferenciación y que se unen entre sí mediante estrechos complejos de unión intercelular, permitiendo la separación de la pulpa y dentina (1,16). Entre ellos existen tres tipos de uniones:

- Uniones estrechas o zónula occludens. Evitan que las sustancias de la pulpa dental pasen hacia la dentina.
- Uniones adherentes o desmosomas: rodean a la célula en forma de cinturón para mantener las células unidas entre sí.
- Uniones gap: canales de comunicación que facilitan la sincronización celular mediante señales electroquímicas. Se localizan a nivel lateral y basal (12,19).

Células madre ectomesenquimales (stem cells)

Células derivadas de la cresta neural (1,3,9), que forman y preservan los elementos dentales. También sintetizan y mineralizan la MEC, siendo capaces de formar un tejido similar al CDP (21).

Suelen localizarse a nivel subodontoblástico (12,22), muy cerca de los capilares (1,19), conociéndose como células perivasculares (11,23-25).

Se han descrito distintos tipos de células madre dentales diferenciadas según su origen histológico y localización anatómica:

- Células madre de la pulpa dental (DPSC: *dental pulp stem cells*). Obtenidas de dientes permanentes (2,10,13,26-29).
- Células madre pulpare de dientes deciduos exfoliados humanos (SHED: *stem cells from the pulp of human exfoliated deciduous teeth*). Obtenidas de la pulpa dental de dientes deciduos (3,10,13,21,30-32).
- Células madre de la papila apical (SCAP: *stem cells of the apical papilla*). Contribuyen a la formación y reparación radicular. Están en dientes permanentes aún en formación.
- Células madre del ligamento periodontal (PDLSC: *periodontal ligament stem cells*).
- Células madre del folículo dental (DFSC: *dental follicle stem cells*). Extraídas del germen dentinario de terceros molares humanos, siendo su fuente limitada porque se deben extraer al momento de la erupción mediante un proceso que suele ser bastante doloroso (15).

De todos los tipos de células madre dentales encontradas, las DPSCs y SHEDs son las principales (2,33).

Se sabe que tanto las DPSCs como las SHEDs son capaces de proliferar y migrar a las zonas donde los odontoblastos están lesionados con el fin de producir dentina (3,13,16,32).

Macrófagos

Células originadas de los monocitos, pertenecientes al sistema mononuclearfagocitario. Al llegar al tejido conectivo se conocen como macrófagos residentes. Forman parte del sistema de defensa pulpar y se localizan sobre todo a nivel central (19), cerca de los capilares (5,16).

Forman parte de una pulpa sana y son muy importantes para mantener el equilibrio del recambio celular (12). Tendrán una morfología diferente según su estado sea libre o fijo (16). Ante noxas, los histiocitos (células fijas) se transforman en células con mayor capacidad fagocítica y de movimiento (células libres) para eliminar microbios, células muertas y ejercer una función como células presentadoras de antígenos (1).

Células dendríticas

Células del sistema inmune innato caracterizadas por presentar moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y tener tres o más prolongaciones citoplasmáticas (19).

Su papel como células presentadoras de antígenos es muy importante (16,19), ya que tras reconocer a una sustancia antigénica migran hacia el ganglio más cercano a través de los vasos linfáticos para presentarla a linfocitos T e iniciar una respuesta adaptativa (1).

Su interacción con los macrófagos permite coordinar una respuesta secundaria efectiva, junto a los linfocitos de memoria (1), aumentando su número en las zonas afectadas por caries y desgaste (16,19).

4.3.2 Matriz extracelular

Sistema extracelular dinámico formado por proteínas, glucoproteínas y polisacáridos que brinda andamiaje y sustento a los tejidos (21).

Fibras colágenas

Formadas por colágeno I, que representa el 60% del colágeno pulpar, y es producido por los odontoblastos. Aunque también hay colágeno de síntesis fibroblástica (tipo III) y asociado a las membranas basales de los vasos sanguíneos (tipo IV) (1,12,19).

Fibras reticulares

Formadas por colágeno III asociado a fibronectina. Se consideran fibras precolágenas porque se va sustituyendo por colágeno I (1).

Fibras elásticas

Formadas, principalmente, por elastina. Presentes en las paredes vasculares (1).

Sustancia fundamental amorfa

Compuesta fundamentalmente por agua y proteoglicanos (1,19), muy importantes porque permiten el transporte de nutrientes y desechos desde y hacia la circulación (19), manteniendo la permeabilidad y fluidez pulpar (16). Estos se conforman por un núcleo proteico al que se le asocian GAG (16): dermatán sulfato en los dientes recién erosionados y ácido hialurónico, dermatán y condroitín sulfato en los maduros.

4.3.3 Zonas topográficas de la pulpa

Desde la periferia pulpar hacia la zona central se reconocen, histológicamente, cuatro zonas (1,11).

1ª Zona odontoblástica

Sirve como primera línea en la defensa pulpar (5) y está formada por una empalizada de odontoblastos (3,9) unidos lateralmente. Es mucho más notoria a nivel coronal, sobre todo a nivel de los cuernos, donde los odontoblastos se conglomeran formando un epitelio pseudoestratificado (12,16,19).

2ª Zona subodontoblástica/basal/oligoaceleular de Weil

Zona pobre en células (3,9) que se aprecia a nivel coronal y que no suele verse a nivel radicular. Se considera una zona que permite el movimiento de las células de las demás zonas (5). Fundamentalmente contiene capilares y nervios, al igual que fibroblastos (1).

3ª Zona rica en células

Prominente en adultos. Compuesta principalmente por fibroblastos (3) y células madre (9). Es la zona con mayor densidad celular y se considera un reservorio celular (5,12,16,19).

4ª) Zona central de la pulpa

4.3.4 Histofisiología

Las funciones de la pulpa son las siguientes:

1) **Formativa:** no solo por la formación de la dentina a través de las prolongaciones de Tomes, sino también por la inducción de la formación dental (3,12) y de la amelogénesis tras la deposición de dentina (1,16).

2) **Sensitiva:** la sensación será nociceptiva con independencia del estímulo (12,19), pues la pulpa carece de receptores que permitan detectar calor, tacto o presión (16). De todas maneras, la pulpa es sensible a los cambios de presión (34) y temperatura, al igual que a los estímulos tanto químicos como eléctricos (12), siendo interpretados como sensaciones de discomfort (19). El dolor pulpar es sordo, mientras que el dentinario es agudo (5).

3) **Nutritiva:** las arterias permiten el ingreso de los nutrientes a la pulpa, dichos nutrientes se dirigen hacia los túbulos dentinarios a través de las prolongaciones de Tomes (16).

4) **Defensiva:** ante diversas noxas la pulpa reacciona mediante un proceso inflamatorio que puede producir cambios en la conformación de la propia dentina (esclerosis) (12). El hecho de que la pulpa esté rodeada de dentina hace que durante procesos inflamatorios intensos no sea capaz de expandirse (35), pudiendo producir isquemia y necrosis (16).

4.3.5 Cambios etarios

Tanto a nivel morfológico como funcional la pulpa pierde cualidades por la disminución del volumen, irrigación, inervación y población celular (5,11). Esto hace que la capacidad de respuesta de una pulpa joven sea distinta respecto a la de una persona mayor (1,19), pues los componentes celulares disminuyen con el paso del tiempo (12,16).

La disminución del volumen se produce, sobre todo, por depósito de dentina secundaria (5,12,19,36). Con los años el tejido laxo, característico de la pulpa, se va degradando hasta volverse semidenso al disminuir la cantidad de sustancia fundamental (1,5,16) y aumentar el componente fibroso de la MEC (12,19).

A nivel central es común hallar litiasis, es decir, fenómenos de calcificación típicos de personas a partir de la sexta década de la vida. Estos cálculos son concreciones mineralizadas que pueden estar libres o más en relación con la dentina. Tienen un tamaño y forma variables, que aumenta con el paso del tiempo (5,12,19).

4.3.6 Importancia clínica

Un diente sin pulpa no puede producir dentina secundaria o esclerótica, pero eso no significa que su ausencia vaya a colapsar la estructura dental: el esmalte puede hacerse un poco más frágil, pero su función protectora no debería verse afectada; ni siquiera se detiene el proceso de deposición de cemento (5).

La pulpa dental de los terceros molares podría servir como reservorio de células madre para futuras aplicaciones clínicas, pues se ha visto que siguen siendo viables tras su criopreservación (16,37).

4.4 CÉLULAS MADRE

Las células madre o *stem cells* son aquellas células del organismo que se caracterizan por poseer dos cualidades básicas: autorrenovación y capacidad de diferenciación (3,11,13,30,38-40). Se dividen con la finalidad de dar origen a una serie de células que sirvan de reserva para los próximos recambios celulares, y a otras que se especializarán para llevar a cabo funciones específicas (41).

Estas cualidades dependen de factores intrínsecos, como la genética, pero también de factores extrínsecos, como su ambiente microscópico. Una combinación de factores tanto internos como externos serán los que inclinen la balanza de estas cualidades (41) y será lo que determine el destino de cada célula madre, y por tanto el cambio fenotípico que le permita cumplir las funciones del tejido al que vaya a formar parte (42).

En general, se dividen las células madre en dos grupos: las pluripotentes o totipotentes, capaces de diferenciarse a cualquier tipo de célula y dividirse de forma indefinida (42), y las multipotentes, que se diferencian a distintos tipos celulares dentro de un determinado linaje. Pueden obtenerse de fuentes como la masa celular interna del blastocisto (células embrionarias) hasta de tejidos adultos (células adultas) (11,41,43).

Hay muchos tipos de células madre multipotentes, de las que cabe mencionar a las llamadas células madre mesenquimales o *mesenchymal stem cells* (MSC) (44-46), que representan a una clase de células extraídas, principalmente, de la médula ósea y periostio humanos, capaces de ser aisladas, expandidas y diferenciadas en cultivo a diversos fenotipos tisulares mesodérmicos (44) e incluso ectodérmicos y endodérmicos (38,47,48).

Estas células madre también pueden extraerse del tejido adiposo (48-54), cordón umbilical (49,50), sangre periférica (48,51), gelatina de Wharton (48), líquido amniótico (11,37), músculo estriado esquelético, periostio (27), hígado, pulmón (27), sangre menstrual, encía, tejido periodontal y placenta (11,45,52,54).

El propio Dr. Caplan, quien en 1991 acuñó el término *mesenchymal stem cell* (MSC), propugna cambiarlo al de *Medicinal Signaling Cells* (55) o células de señalización medicinales, visto que *in vivo* tienen una pobre capacidad de diferenciación y autorrenovación (44).

Estas células poseen una morfología similar a la de los fibroblastos (30,52,56,57), es decir, son fusiformes (13,30,46) y capaces de adherirse a superficies sólidas (30,52) y formar colonias *in vitro* (30). Sus principales funciones son la reparación y el mantenimiento de la homeostasis tisular (2).

La evidencia más actual arroja que el origen de la mayor parte de las MSCs está en los pericitos o células murales (38,58), razón por la que se aíslan de cualquier tejido vascularizado (55), siendo su localización perivascular (10,11,40,59,60) lo que desafía la terminología que han recibido a lo largo de décadas. Algunos pericitos ejercen funciones de células madre en aquellos lugares donde se originan, siendo MSCs en tejidos conectivos (38). Sin embargo, esto no quiere decir que todos los pericitos sean células madre (58).

Las células madre de cada tejido se comunican con las células endoteliales y pericitos que las rodean, formando el *Universal Stem Cell Niche* o nicho universal de las células madre (55), microambiente en el que se organizan en cada uno de los tejidos (11).

En el año 2006 la Sociedad Internacional de Terapia Celular propuso que el término de MSC solo se utilice para aquellas células que cumplan los siguientes criterios:

- Capacidad de adherencia al plástico en condiciones estándar de cultivo.
- Positividad (de al menos un 95%) para CD73, CD90 y CD105 (11,48).
- Negatividad para CD11b/CD14, CD19/CD79 α , CD34, CD45 y HLA-DR (aunque se pudieran expresar en menos de un 2%) (48).
- Diferenciación *in vitro* a osteoblastos, condroblastos y adipocitos (9,17,30,52,57,60).

En el año 2016 se añadieron tres criterios que incluyen la realización de una citometría de flujo para verificar la existencia de ciertos marcadores, un análisis cuantitativo del ARN de ciertos productos génicos y un ensayo proteico del secretoma (30).

Se ha afirmado que el efecto terapéutico de las MSCs se produce por los productos que liberan estas células, introduciendo el concepto de secretoma (30), que incluye tanto a las vesículas extracelulares como al medio acondicionado por las células madre (61).

Existen tres subtipos de vesículas extracelulares (26,30): exosomas, cuyo tamaño varía entre 30-40 nm a 120-150 nm (10,61); microvesículas o ectosomas, que miden de 50 a 100 nm; y cuerpos apoptóticos (mayores a 1 micra) (30). Son partículas formadas por la fusión de cuerpos multivesiculares citoplasmáticos con la membrana plasmática (30,61), de modo que están rodeadas por una bicapa lipídica (10,17,26) que contiene una proporción variable de proteínas y lípidos (61).

Los exosomas albergan productos proteicos, lipídicos y nucleicos, como ADN, miARN (61), ARNm y ARNnc (10,26), al igual que ARNc y moléculas como citoquinas y quimioquinas que modulan el sistema inmune de forma paracrina (25,52,59,62-64).

Se considera que muchas de las moléculas previamente mencionadas, como el miARN (10,25,26,52), pudieran tener una finalidad terapéutica (17,30,61). Esto quiere decir que las MSCs trabajarían como una farmacia (24,49), con un uso especialmente interesante en el campo de la medicina regenerativa (11), que surge gracias a la combinación de las ciencias biomédicas con una aproximación más técnica para reparar tejidos mediante el uso de células y de sus productos (45).

El hecho de que las MSCs carezcan *in vivo* de sus propiedades como células madre no significa que tengan escasa funcionalidad clínica. Todo lo contrario, aumentan la capacidad de autorrenovación y diferenciación de las células de los pacientes al crear un ambiente rico en moléculas (44), con acción sobre la proliferación celular, angiogénesis e inmunomodulación, y que al mismo tiempo suprimen la citotoxicidad e inducen la apoptosis.

Se podría considerar a estas células madre como vehículos generadores de productos medicinales con acción autocrina, paracrina y endocrina (40,45-50,54,60,65,66). Aunque se ha visto que esta modulación también se consigue por el contacto intercelular (24,30).

Los exosomas pudieran abrir camino a terapias libres de células (3,26,67), una técnica emergente que busca disminuir las desventajas e inconvenientes de la administración *in vivo* de células madre (30,35,37), como lo son una inadecuada diferenciación celular o el bloqueo microvascular, ofreciendo ventajas respecto a la creación de protocolos de estandarización, pues el uso de productos celulares permite que su producción y almacenamiento sea más sencillo (3,49,54).

Formando parte del grupo de las MSCs nos encontramos con las NC-MSCs o células madre derivadas de la cresta neural, una estructura originada durante el proceso de neurulación (17) y considerada como la cuarta capa germinativa junto al ectodermo, mesodermo y endodermo (32).

Las neuronas y células de la glía proceden de las NSCs, con capacidad de diferenciación y autorrenovación. Existen en, al menos, dos zonas: la zona subventricular de los ventrículos laterales y la zona subgranular de la formación hipocampal (23,68). Entre los factores de crecimiento que liberan están el BDNF, PDGF, FGF y EGF (23).

Las *human pluripotent stem cells* (hPSCs) o células madre pluripotenciales humanas dan lugar a las células de la cresta neural e incluyen a las *human embryonic stem cells* (hESCs) o células madre embrionarias humanas, y a las *induced pluripotent stem cells* (iPSCs) o células madre pluripotenciales inducidas (69). Las iPSCs evitarían consideraciones éticas concernientes con la producción de embriones para la obtención de hESCs (25,31).

En relación con la pulpa dental, hay varios estudios que demuestran que las células madre de la pulpa dental (DPSCs) tienen capacidad de formar tejidos como la dentina, el ligamento periodontal y la propia pulpa (34).

4.4.1 La nueva era de la Medicina

Durante los últimos años ha habido un cambio en la forma de practicar la Medicina, tanto en el abordaje como en el tratamiento de las enfermedades. Simultáneo al deseo de reparar funciones deterioradas por fenómenos fisiopatológicos, la tecnología moderna se ha abierto paso dentro de estas novedosas formas de abordaje de la medicina, consiguiendo que la Inteligencia Artificial (IA) analice las células que posean mejores propiedades (43).

4.4.2 Terapia con células madre (stem cell therapy)

La historia de la terapia con células madre data de finales de los años cincuenta del siglo pasado, con el trasplante alogénico de médula ósea en científicos expuestos a radiaciones. Una década después, la clonación de ranas a partir de células somáticas por John Gurdon germinó la idea de que estas células podían adquirir pluripotencialidad (43).

Las investigaciones concernientes a las MSCs se remontan a la década de los setenta del siglo pasado, cuando el grupo de Friedenstein (18,47,58) describió la presencia en la médula ósea de un tipo de células de linaje no hematopoyético a las que llamaron unidades formadoras de colonias fibroblásticas o *fibroblastic colony-forming units*: CFU-Fs (60).

Terapia con células pluripotentes: muchos estudios con animales las han usado para tratar de forma esperanzadora afecciones como diabetes, defectos visuales y lesiones medulares agudas. Estos resultados son difíciles de obtener en estudios con humanos porque predecir su potencialidad *in vivo* es difícil (43).

Terapia con células multipotentes: Ernest McCulloch y James Till, a inicios de la década de los sesenta del siglo pasado, fueron capaces de describir la formación de células sanguíneas a partir de células madre hematopoyéticas (HSCs). Esto abrió puertas para ofrecer tratamientos a enfermedades hematológicas a través del trasplante de médula ósea (43).

Células madre pluripotenciales inducidas: gracias a los estudios de Yamanaka y Takahashi (2006) se supo que las células madre multipotentes podían ser reconvertidas a estas últimas gracias a la presencia de cuatro factores de transcripción: Oct-3/4, Sox2, KLF4 y MYC (43,59). Siendo reprogramadas de células somáticas o sanguíneas, teniendo capacidad ilimitada de autorrenovación y pluripotencialidad y reduciendo los problemas éticos (11,23,59).

En definitiva, la Medicina moderna ha explorado el uso de la terapia con células madre para el tratamiento de múltiples enfermedades y diversos estudios han concluido que podrían ayudar a controlar un espectro amplio de dolencias mediante inmunomodulación (43).

5. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Durante los últimos años se ha visto un gran cambio tanto en el abordaje como en el tratamiento de las enfermedades. La Medicina moderna permite soñar con la regeneración de las funciones perdidas a través de novedosas herramientas terapéuticas, tal como lo es la terapia con células madre. El hecho de ahondar sobre las distintas fuentes y orígenes de estas células, al igual que caracterizarlas, es importante para contribuir al desarrollo de estas técnicas.

Los OBJETIVOS propuestos para este trabajo fueron los siguientes:

1. Analizar la estructura microscópica del diente, con especial interés en las zonas ricas en células madre pulpaes.
2. Describir la morfología, el perfil inmunofenotípico y la capacidad de diferenciación de las células madre mesenquimales.
3. Caracterizar los distintos tipos de células madre y las bases de sus posibles beneficios terapéuticos.
4. Definir las células madre de la pulpa dental e indicar sus marcadores de diferenciación.
5. Analizar las posibles aplicaciones clínicas de las células madre de la pulpa dental humana.
6. Detallar las ventajas e inconvenientes de los tratamientos con las células madre de la pulpa dental humana.
7. Plantear los desafíos clínicos que supone el uso de las células madre de la pulpa dental humana.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica mediante la recopilación y lectura de una serie de recursos, como artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y libros de texto.

Para desarrollar el tema se siguieron varios pasos, comenzando con la realización de una búsqueda exploratoria para la redacción de la introducción, que posteriormente dio paso a la búsqueda principal. La parte inicial de la introducción, referente a la descripción microscópica de la pulpa dental, se escribió tomando en consideración la información plasmada en libros de renombre en el ámbito tanto de la histología como de la cavidad oral. El primer apartado fue enriquecido posteriormente con trabajos procedentes de la búsqueda principal.

Para la segunda parte de la introducción, referente a las células madre, fueron utilizadas revisiones sistemáticas publicadas durante los últimos cinco años y con texto completo en inglés o español obtenidas en PubMed tras haber puesto las palabras: “stem cells” en su buscador. Así fue como se seleccionaron cuatro trabajos que abordaban el tema de las células troncales de forma general; esta información se complementó con algunos artículos plasmados en sus referencias, a través del método de rastreo hacia atrás o *backward citation tracking*. Algunos de los trabajos de la búsqueda principal también ayudaron a complementar este subapartado.

Finalmente, para la búsqueda principal se usaron fuentes como PubMed, Iacobus, Web of Science, Dialog y Cochrane, en cuyos buscadores se introdujo el siguiente operador booleano: “Human dental pulp stem cells AND (cell therapy OR clinical applications) AND (immunohistochemistry OR histology)”. Se seleccionaron los artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que cumplieren con los siguientes criterios: haberse publicado en revistas científicas durante los últimos cinco años y cuyo texto completo estuviese escrito en inglés o español.

Hubo otros buscadores de interés, como Google Scholar y SciELO, en los que no se hallaron resultados acotados de acuerdo con la terminología y los criterios de inclusión ya mencionados. Y, al igual que para la introducción, hubo un par de artículos incluidos por el método de rastreo hacia atrás.

Se eliminaron aquellos artículos duplicados tras la lectura de sus títulos, así como los que no cumplían con los criterios de inclusión. Posteriormente se leyeron sus resúmenes para seguir reduciendo el número de documentos con escaso ajuste temático. Por último, se leyeron por completo los trabajos restantes.

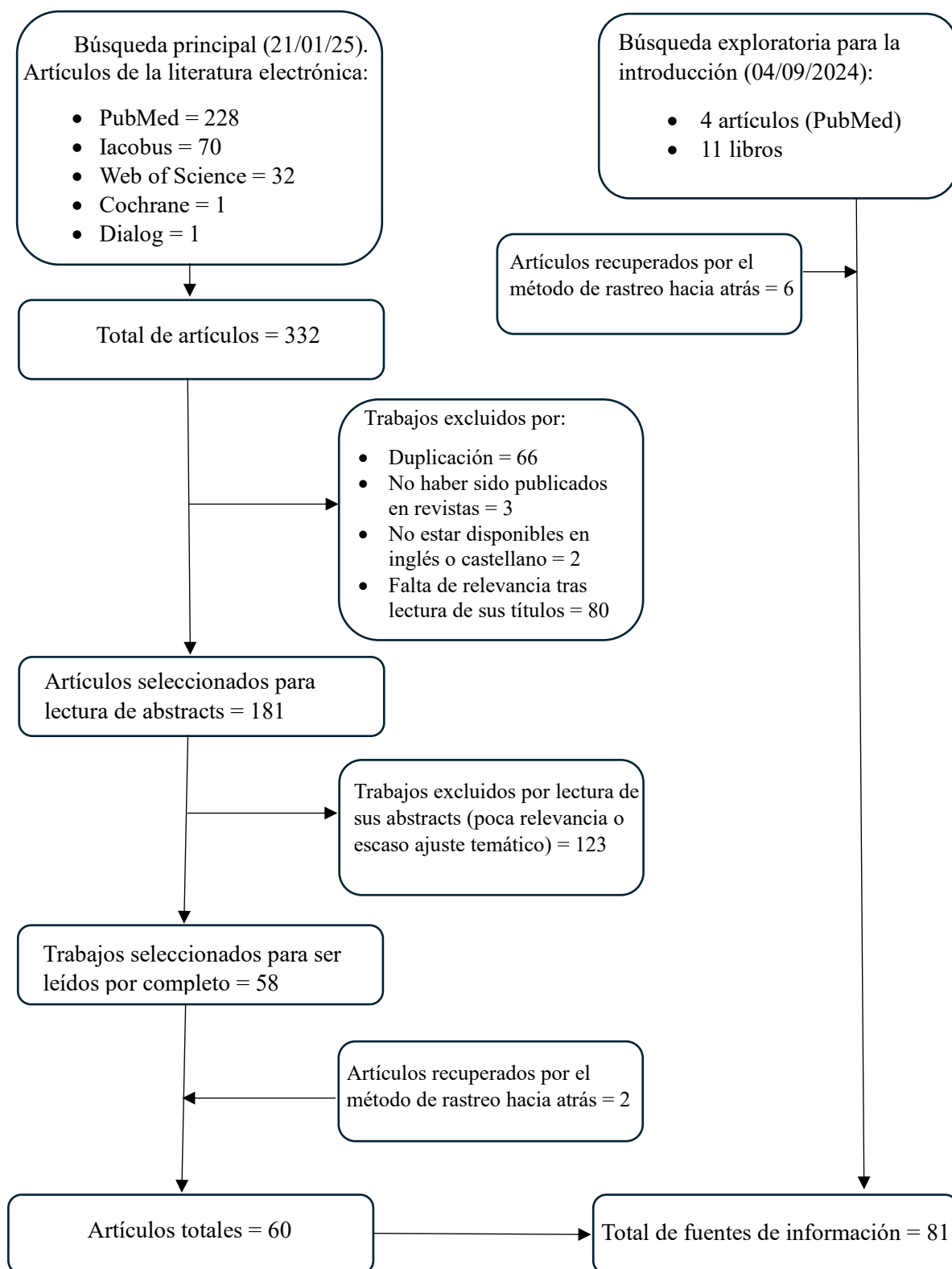


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda bibliográfica.

7. RESULTADOS

7.1 CÉLULAS MADRE DE LA PULPA DENTAL

7.1.1 Definición

Las hDPSCs son células madre multipotentes (2,37,60,70) pertenecientes al grupo de las MSCs (39,52,54). Estas células son capaces de diferenciarse a células del mesodermo y ectodermo gracias a su origen en la cresta neural (13-15,23-25,47,56,62,71-73).

Las hDPSCs fueron descritas por Gronthos et al. (2000), habiendo sido las primeras MSCs dentales reseñadas (10,15,18,54,70). Por su parte, las SHEDs fueron descritas (3,66) por Miura et al. (2003).

Estudios recientes sugieren que proceden de las células gliales asociadas a los nervios periféricos, especialmente de las células de Schwann (10,54), ejerciendo neurotrofismo sobre las mismas (45) y siendo capaces de reemplazarlas (17).

Son estrelladas y tienen un menor tamaño que los fibroblastos, de los que son difíciles de diferenciar bajo el microscopio óptico (1,19). Su diámetro ronda las 15-16 μm , un poco menor que otras MSCs (17-18 μm) (47).

Muestran un núcleo de localización central, esférico o irregular, con gran cantidad de eucromatina y uno o varios nucléolos periféricos. Su citoplasma presenta abundante RER, un aparato de Golgi bien desarrollado y múltiples vesículas de secreción (11,52).

Su número y función se reducen con la edad, disminuyendo la capacidad regenerativa de la pulpa (1,19,34), localizándose a nivel periapical las que cuentan con mayor capacidad de diferenciación (1).

7.1.2 Fuentes de obtención

Las hDPSCs se obtienen generalmente de pulpas dentales de donantes adultos de 18 a 30 años, (73), sobre todo de terceros molares impactados (13,14,68,74), aunque pueden obtenerse de dientes supernumerarios (10,18,21,26) e incluso de coronas rotas (11). La revisión realizada por Staniowski et al. (2021) reflejó que la mayor parte de las hDPSCs procedieron de terceros molares impactados y premolares extraídos con fines ortodóncicos, de individuos de entre 6 a 39 años (11).

Algunos autores afirman que pueden obtenerse a partir de cualquier pieza con tejido pulpar (29).

Las SHEDs también se obtienen de la pulpa dental, pero de dientes deciduos y, por tanto, de pacientes más jóvenes (3,10,11,13,26).

7.1.3 Caracterización inmunohistoquímica

Tanto las hDPSCs como las SHEDs expresan marcadores característicos de las MSCs (9,25,75), como Stro-1 (17,54,73) y Stro-3, CD10, CD13, CD27, CD29 (54), CD44 (75), CD49 (21), CD73 (51,56), CD90 (23,32,51,54), CD105 (56,73), CD106, CD117, CD146, CD166 (75) y CD271 (3,10,11,13,17,30,32,45). Al igual que vimentina (48).

Como toda MSC, tanto las hDPSCs como las SHEDs son negativas para marcadores de células madre hematopoyéticas, como CD3, CD8, CD11b/CD14 (32), CD15, CD19/CD79 α , CD24, CD33, CD34 (23,32), CD45 (56,76), CD71, CD117 y HLA-DR (3,10,11,17,21,30,51).

En relación con los marcadores de diferenciación neural, las hDPSCs son positivas para nestina (28), β III tubulina (Tuj1) (71), N-tubulina, neurogenina-2, musashi-1, sinaptofisina, cadena pesada y ligera de los neurofilamentos, GFAP, S100, gamma-enolasa, AA2B5, MAP2 y

CNPasa asociada a los oligodendrocitos (10,17,21,45,48). Incluso en ausencia de estímulos neurogénicos expresan esta serie de moléculas (39).

La revisión de Miteva et al. (2024) confirmó que la mayor parte expresan marcadores neurales previa a su inducción, siendo su positividad un factor poco indicativo de diferenciación neural. Los marcadores que brindan mayor seguridad a la hora de afirmar dicha diferenciación son doblecortina (DCX) y NeuN (21).

El origen de las SHEDs es también en la cresta neural (25,53,66,77), lo que justifica la expresión de marcadores de progenitores neurales como nestina (28,32,71), GFAP (45) y DCX (3). Tras inducción neural, son capaces de expresar β III-tubulina (32), GAD y NeuN (3). También presentan positividad a marcadores de células madre embrionarias: Oct4 y Nanog (3). Otros marcadores son S-100, p75 y HNK-1 (28), CD271 y Sox10 (13).

Las hDPSCs son también positivas para marcadores condrogénicos como colágeno tipo 2 y Sox9 y para marcadores de diferenciación dental, como Colla2, Col3a1 y DSPP. Asimismo presentan marcadores de osteodiferenciación, como osteocalcina, osteopontina, osteonectina, fosfatasa alcalina, sialofosfoproteína dentinaria, BMP-2, BMP-4, Runx2 y colágeno tipo 1 (10,11,21,30); marcadores de diferenciación adipogénica como leptina y adipofilina (10,21) y PPAR- γ (10) e incluso marcadores de diferenciación miogénica como desmina (10,21), miosina IIa (10), miogenina (10) y α -SMA (10,21,38).

Las hDPSCs también muestran una elevada expresión de E-cadherina, marcador de transición epitelio-mesénquima (73).

La mayor parte de estos marcadores se han descrito *in vitro*, en condiciones basales, y no se sabe con certeza que puedan expresarlos del mismo modo *in vivo*. Proporcionalmente, las SHEDs expresan mayor cantidad de marcadores embrionarios que las hDPSCs, cuya expresión de marcadores neurogénicos es mayor (10).

7.1.4 Potencial diferenciador (hDPSCs y SHEDs)

Las hDPSCs pueden diferenciarse a las líneas osteogénicas, condrogénicas y adipogénicas (2,9,26,33,47-49,52,76), al igual que las SHEDs (45).

Su compromiso hacia el linaje condral se comprueba por su capacidad para sintetizar y secretar proteoglicanos sulfatados, mientras que las gotas lipídicas intracitoplasmáticas que presentan son características de células del tejido adiposo a las que pueden dar lugar (48).

Las SHEDs también son capaces de diferenciarse a células miogénicas (32,45) y dopaminérgicas (3).

Respecto a las células pulpares, las hDPSCs dan lugar a fibroblastos, odontoblastos (10,11,30,45), y cementoblastos, sobre todo ante estimulantes como el VEGF (1).

A consecuencia de su capacidad de diferenciación mesodérmica y ectodérmica pueden dar lugar, ante ciertos estímulos, a células similares a osteocitos, osteoclastos, osteoblastos, condrocitos, adipocitos, miocitos, mioblastos, cardiomiocitos (48), tenocitos (54), células pancreáticas, hepatocitos (60), melanocitos, epitelio corneal (32), células endoteliales o células del folículo piloso (9,10,22,24,28,30,54).

Existen varios estudios que apuntan a que las hDPSCs pueden diferenciarse a células similares a las neuronas (30,32,45,46), al igual que a células de la glía (24,68), como las células de Schwann (71) y los oligodendrocitos (68). Sin embargo, no pueden diferenciarse a astrocitos (10,11,13,17,68,72).

Durante los últimos años han sido utilizadas en muchos estudios, pues contribuyen a la regeneración de muchos tejidos debido a su gran capacidad de diferenciación (32,47).

Las SHEDs, bajo condiciones favorables, pueden formar odontoblastos (3), neuronas (9), células de Schwann (13,47), oligodendrocitos (53), células óseas (10,15,70,75), condrocitos (63) y células adiposas. Al igual que a células epidérmicas y endoteliales, del epitelio corneal, pancreáticas (más que las hDPSCs) e incluso células similares a fotorreceptores (3,30,32,63).

Hay que matizar que las SHEDs poseen mayor capacidad de proliferación que las hDPSCs, al igual que mayor potencial de diferenciación adipogénico y osteogénico (3).

7.1.5 Diferencias respecto a otras MSCs

Las primeras MSCs en describirse fueron las BMSCs (21,39), de accesibilidad limitada y extracción muy dolorosa (11,30,47). No obstante, siguen siendo la fuente principal de MSC (11), junto a las UC-MSCs (78), el gold estándar en investigaciones preclínicas y aplicaciones terapéuticas (21).

Fenotípica y genéticamente, las hDPSCs se asemejan a las BMSCs: expresan proteínas de la MEC ósea durante su osteodiferenciación, como colágeno tipo 1 (11,39), osteopontina y osteocalcina (39).

Se piensa que en un futuro las hDPSCs podrían sustituir a las BMSCs (48). Como ventajas respecto a estas últimas se ha descrito su mayor capacidad proliferativa (45,50, 65,76) y de expansión (13,21,51) y la mayor densidad de células madre obtenidas de la pulpa dental respecto a la médula ósea (30).

Las BMSCs son más dependientes de la edad que las de las hDPSCs (48), presentando menor capacidad para regular la inmunidad (27,50,70) y la actividad antiapoptótica (47).

Las hDPSCs cuentan con varias características que las hacen atractivas para su uso en medicina regenerativa (10,11,30,79), siendo especialmente prometedoras para la regeneración ósea (13,48) y cartilaginosa (39). También confirieron neuroprotección (45,68) al promover la neuro y neuritogénesis, a parte de la angiogénesis y vasculogénesis (en mayor medida respecto a las BM-MSCs, AT-MSCs y UC-MSCs) (47).

7.2 POSIBLES APLICACIONES CLÍNICAS

7.2.1 Generales

Una de las características de las hDPSCs responsable de muchos de sus posibles usos terapéuticos es su capacidad para modular al sistema inmune (2,14,24,54,56,57,60,70,78,80), sobre todo a nivel antiinflamatorio (11,17,27,29,50,51,59,65,68,79).

Cuentan con un amplio abanico de aplicaciones clínicas: pudiendo reconstruir defectos óseos y periodontales y permitir reparaciones endodónticas (30,48,60). Siendo interesantes en ingeniería tisular (2), sobre todo para la reparación de defectos orales (13,21).

A nivel del sistema nervioso son prometedoras para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (17,23,29,45,47,50,62,74), como la enfermedad de Alzheimer (54,74) y la enfermedad de Parkinson (10,51), al igual que para tratar lesiones espinales (33,51) y de nervios periféricos (71).

Incluso se han realizado estudios en los que se ha comprobado su eficacia para tratar enfermedades hepáticas, como la cirrosis (33,50,54,74) o el carcinoma hepatocelular (45).

Las SHEDs también son prometedoras en el ámbito de la medicina regenerativa por su extraordinaria capacidad proliferativa (10,30,32). Permiten también la realización de screening

de identificación génica y son útiles para investigar la epigenética y generar herramientas de terapias celulares para su aplicación en el terreno de la medicina personalizada (2).

7.2.2 Diente

Las hDPSCs pueden permitir la reparación de la raíz dental. Un estudio experimental en ratones, realizado por Meng et al. (2020), analizó cómo una estructura compuesta por hDPSCs y diversos materiales de injerto se podían aplicar a la regeneración radicular. Usaron hDPSCs de donantes sanos de 19 a 29 años y crearon un “sándwich” compuesto por una lámina celular de hDPSCs, un disco o matriz dentinaria y Matrigel al que le sembraron hDPSCs que implantaron en el dorso de ratones. A los tres meses vieron que se generaba una estructura muy similar a la raíz dental, con tejido similar a la pulpa (con fibras nerviosas y vasos sanguíneos). En su interior había odontoblastos que sintetizaban predentina y rodeándolo había fibras que remedaban a las periodontales, dispuestas paralelamente, y que contenían fibroblastos. Concluyeron que podía regenerar el periodonto, aparte de la totalidad de la estructura dental (15).

En otro estudio se vio el efecto del cultivo del medio condicionado por hDPSCs (hDPSC-CM) para la regeneración del complejo dentino-pulpar. Sarra et al. (2021) realizaron un experimento con ratas a las que le expusieron las cavidades pulpares de sus primeros molares del primer y segundo cuadrante con la finalidad de comparar la eficacia en el tratamiento de estas lesiones por agregado de trióxido mineral (material biocompatible que recubre la pulpa) enriquecido con el hDPSC-CM. Todas las ratas cuyas pulpas habían sido recubiertas por el biomaterial enriquecido tuvieron puentes dentinarios más organizados y cavidades con menores niveles de inflamación (35).

Ribeiro et al. (2024) realizaron un estudio *in vitro* con SHEDs procedentes de una persona joven sana con la finalidad de crear un modelo que simulase una lesión periapical para analizar el efecto de estas células madre cultivadas tanto en monocapa como en esferoides. Osteodiferenciaron a las SHEDs para luego suspender algunas en micropocillos de agarosa e incubarlas, para así formar estructuras tridimensionales. Un grupo recibió las células cultivadas en monocapa y el otro las recibió como esferoides, concluyendo que la cobertura de la lesión periapical era mayor con los últimos (75).

7.2.3 SNC

Gong et al. (2022) investigaron el efecto de las hDPSCs obtenidas de terceros molares impactados de jóvenes sanos sobre ratas a las que le indujeron ictus isquémico a través de una oclusión transitoria de la arteria cerebral media. Aleatorizaron a varios grupos y las ratas a las que inyectaron hDPSCs en la zona adyacente al centro isquémico tuvieron menores déficits neurológicos al tercer día posisquemia (medidos por el score de severidad neurológica modificado), al igual que menor edema cerebral. También objetivaron aumento de producción de NeuN en el grupo tratado (sus neuronas sobrevivían más) y de marcadores antiapoptóticos (Bcl-2); mientras que los niveles de marcadores apoptóticos (Bax y caspasa-3) disminuyeron. Concluyeron que la administración intracraneal de las hDPSCs ejercía un efecto neuroprotector (71).

Al igual que en el estudio anteriormente mencionado, Yew et al. (2021) investigaron el uso de las hDPSCs sobre la recuperación funcional del ictus isquémico establecido mediante un estudio experimental con ratas a las que se le indujo el ictus por fototrombosis a nivel de la corteza motora. Obtuvieron hDPSCs de un individuo de 20 años que administraron tanto en la zona infartada como en la corteza cerebral tres días tras la inducción de la isquemia. Comprobaron que el grupo que había recibido el tratamiento con estas células presentaba tasas de recuperación motora significativas, los días 21 y 28 tras su inyección. Un mes tras el

tratamiento objetivaron células madre en las zonas circundantes a la zona que habían inyectado, al igual que una discreta disminución de la astrogliosis del área colindante a la zona infartada (64).

Shoja et al. (2025) evaluaron los efectos de las hDPSCs sobre la inflamación y muerte neuronal mediante un experimento con ratas a las que le indujeron epilepsia por inyección intraperitoneal (IP) de pentilenotetrazol. Usaron hDPSCs procedentes de terceros molares impactados de adultos de 19 a 29 años y las inyectaron en ambos hipocampos. Demostraron que mejoraban la memoria tanto a corto como a largo plazo. A los 30 días de su administración se comprobó que el grupo de ratas que había recibido hDPSCs tuvo menos astrogliosis y niveles de caspasa-3 más disminuidos. A su vez, la cantidad de células piramidales en la región CA1 era mayor respecto al grupo no tratado. Es decir, las hDPSCs jugaron un papel neuroprotector (62).

Para estudiar el impacto de las hDPSCs sobre la funcionalidad y regeneración neuronal en el hipocampo de modelos murinos transgénicos para el estudio de enfermedad de Alzheimer, Xiong et al. (2025) emplearon estas células madre obtenidas de la pulpa de terceros molares de adultos sanos de 20 a 35 años y las inyectaron en los hipocampos. En estadios precoces vieron que la inyección de hDPSCs mejoraba el deterioro cognitivo al modificar su fisiopatología: a corto plazo una sola administración mejoró significativamente la memoria y reconocimiento espacial, objetivándose menor tamaño de las placas de amiloide y la detección de tau-fosforilada fue menor (al igual que de la activación de la microglía) en el grupo que recibió estas células. Cinco semanas tras el trasplante se vieron menores niveles de caspasa-3 y Bax; mientras que aumentaron los de Bcl-2. Además, en la región CA1 la atrofia neuronal era menor respecto al grupo no tratado y hubo células positivas para Stem121 y NeuN alrededor de la zona de inyección, confirmando la diferenciación espontánea de las células madre a neuronas (68).

Se supone que esta regeneración y supervivencia neuronal se produjo de varias formas: no solo se pudieron diferenciar a neuronas, también se supone que promovieron la proliferación endógena del nicho celular hipocampal al activar la vía canónica de Wnt, pues las hDPSCs aumentaron de forma significativa los niveles de ARNm de Wnt8b, beta-catenina y moléculas señalizadoras. A los seis meses el grupo que presentaba mejor estado cognitivo era el que había recibido las hDPSCs, siendo esta mejoría menor respecto a la obtenida a corto plazo (68).

Para diferenciar el potencial terapéutico de las hDPSCs neurodiferenciadas respecto a las hDPSCs nativas sobre un modelo animal de enfermedad de Parkinson, Azevedo et al. (2024) usaron ratas a las que le infundieron oxidopamina a los fascículos prosencefálicos mediales de forma estereotáxica. Establecieron varios grupos y a dos de ellos le trasplantaron las hDPSCs, unas comprometidas al linaje neural y otras nativas: ambos tipos disminuían la pérdida de neuronas dopaminérgicas y mejoraban el déficit motor, pero las neurodiferenciadas fueron mejores candidatas para reducir la astrogliosis, habiéndose mejorado la reducción de dopamina disponible en ambos grupos (46).

Chen et al. (2020) analizaron el efecto terapéutico del medio condicionado por SHEDs (SHED-CM) mediante un experimento con ratas a las que le indujeron Parkinson por medio de inyección intraperitoneal de rotenona. El medio derivado de estas células madre fue administrado vía iv y se comprobó, a las dos semanas, que la dosis de 100 µg/ml fue la que lograba una mejoría óptima del déficit motor. El grupo de ratas tratadas con el SHED-CM mejoraba la expresión de tirosina hidroxilasa y disminuía la acumulación de alfa-sinucleína en el núcleo estriado; en este grupo la inflamación también estaba regulada a la baja, habiendo menor número de LT CD4⁺ y células positivas para Iba-1 (correspondientes a la microglía). De modo que una única inyección del SHED-CM mejoró la sintomatología parkinsoniana (53).

Para estudiar el impacto de las hDPSCs nativas respecto a las tratadas con melatonina, sobre la diferenciación y proliferación neuronal en un modelo de lesión medular, Naeimi et al. (2024) plantearon un estudio experimental con ratas a las que le produjeron una compresión a nivel de la novena y décima vértebra torácica para posteriormente administrarle de forma intravenosa una solución de estas células madre obtenidas de terceros molares impactados de adultos sanos de 18 a 25 años. Concluyeron que el preacondicionamiento de las hDPSCs con melatonina era capaz de aumentar su injerto, proliferación, diferenciación y supervivencia, generando mejoría funcional (sobre todo a partir de la cuarta semana). Observaron que en el grupo de ratas que había recibido las hDPSCs tratadas con melatonina aumentaba la expresión de GFAP y β III-tubulina, así como la cantidad de células diferenciadas a neuronas y astrocitos (72).

Para estudiar los efectos del SHED-CM embebido en un hidrogel de colágeno para tratar una lesión medular compresiva, Asadi-Golshan et al. (2021) realizaron un experimento con ratas a las que le indujeron una compresión medular a nivel de la séptima vértebra torácica. Los animales fueron aleatorizados en varios grupos y algunos recibieron SHED-CM, con o sin hidrogel de colágeno. El grupo que había recibido el medio embebido en dicho hidrogel presentó mejores resultados: preservó el número de neuronas y oligodendrocitos, y redujo el tamaño y volumen de la lesión medular. Concluyeron que para preservar el tejido espinal era mejor inyectar en la zona perilesional el hidrogel de colágeno que contuviese el SHED-CM (77).

El efecto de las hDPSCs sobre enfermedades desmielinizantes fue estudiado por Hamidabadi et al. (2021), analizando el efecto de los progenitores de oligodendrocitos sobre la remielinización del cuerpo calloso en ratas a las que le habían inyectado lisofosfatidilcolina. Cultivaron hDPSCs de molares en un medio neurogénico, para luego inocularlas sobre el cuerpo calloso. Se concluyó que su trasplante aumentaba la tasa de remielinización (79).

7.2.4 SNP

Similar al estudio de Ribeiro et al. (2024), Paes et al. (2023) compararon la recuperación motora derivada de una avulsión espinal tras la inyección de hDPSCs en monocapa y esferoides. Para ello realizaron un estudio experimental con ratas a las que sometieron a avulsiones de la cuarta a la sexta raíz espinal ventral. Aleatorizaron a las ratas en varios grupos, dos de los cuales recibieron inyecciones locales de hDPSCs, tanto en monocapa como en esferoides, tras reimplante de la raíz con fibrina. Los grupos que recibieron estas células madre presentaron menos niveles de GFAP e Iba-1, independientemente de su presentación, lo que indicaba reducción en la reactividad astrocitaria y microglial. También mejoró la supervivencia neuronal, pero en líneas generales la mejor recuperación funcional se objetivó en el grupo que había recibido a las hDPSCs en monocapa (56).

Drewry et al. (2024) estudiaron la capacidad de las hDPSCs para regenerar el nervio facial. Hicieron un experimento con ratas a las que le produjeron una lesión traumática sobre la rama bucal del VII par. Usaron hDPSCs obtenidas de terceros molares que cultivaron en sustratos con microsurcos para formar láminas alineadas que pudiesen guiar el crecimiento axonal. Estos conductos ricos en células madre fueron suturados a ambos extremos del defecto nervioso en uno de los grupos, mientras que en el otro se realizó un autoinjerto de nervio. A los tres meses objetivaron que en ambos grupos se formaban estructuras similares a fascículos nerviosos, vascularizados y con mayor grado de maduración a nivel proximal que distal. Comprobaron que los conductos con las hDPSCs recuperaron la motilidad de los bigotes y la amplitud motora, de forma similar al grupo del autoinjerto. Concluyeron que los conductos alineados con estas células madre representan una técnica alternativa al uso de los autoinjertos

para la regeneración axonal y la recuperación funcional de una lesión del séptimo par craneal (VII) (14).

Para evaluar los efectos a largo plazo de la administración de una dosis de hDPSCs en un modelo de polineuropatía diabética, Hata et al. (2021) emplearon ratones a los que le inyectaron estreptozocina intraperitonealmente para inducir DM1. Dos meses después aleatorizaron a los animales en dos grupos, uno de los cuales recibió hDPSCs procedentes de terceros molares impactados de cuatro individuos de 13 a 23 años. Estas células madre se inyectaron en una sola extremidad posterior (en diez localizaciones) y a las cuatro semanas objetivaron que la velocidad de conducción motora y sensitiva había aumentado significativamente en el grupo que había recibido hDPSCs (perdurando el efecto hasta la semana decimosexta, momento en el que se vieron algunas de estas células rodeando haces musculares). Concluyeron que la velocidad de conducción nerviosa, irrigación y función sensorial perduró cuatro meses tras el trasplante (74).

En otro estudio en el que se usaron ratones a los que se indujo DM1 de la misma forma, Miura-Yura et al. (2020) estudiaron los beneficios terapéuticos de los factores contenidos en el SHED-CM obtenido de niños de 6 a 12 años. Dicho CM fue inyectado intramuscularmente dos veces por semana, durante un mes, tres meses tras haber inducido la enfermedad. Se concluyó que el SHED-CM puede mejorar la función de nervios sensitivos. Al finalizar el experimento se vio un aumento en la velocidad de conducción nerviosa, de la proporción entre el número de capilares y fibras musculares, y de la vascularización del nervio ciático (63).

7.2.5 Aparato musculoesquelético

Para estudiar los posibles efectos terapéuticos de las hDPSCs sobre la distrofia muscular de Duchenne, Nitahara-Kasahara et al. (2021) realizaron un estudio experimental en el que usaron tanto ratones como perros modelos de dicha enfermedad. A los ratones se les administraron las hDPSCs mediante inyecciones intravenosas a partir de la cuarta semana de vida, una vez por semana, a dosis altas o bajas y de forma única o múltiple (de acuerdo con el grupo aleatorizado). Aquellos ratones que recibieron múltiples dosis tuvieron una reducción de la progresión de la enfermedad y, aunque a corto plazo todos los que recibieron estas células madre mejoraron, solo el grupo expuesto a múltiples inyecciones a dosis elevadas presentó una respuesta mantenida. Vieron un acúmulo de células madre tanto a nivel pulmonar como a nivel muscular, una semana postrasplante, disminuyendo las zonas fibrosas e inflamadas. Por otra parte, los perros recibieron la dosis de hDPSCs a partir del segundo mes de vida (también de forma intravenosa) durante dos periodos: el primero duró cuatro semanas, al igual que el segundo. Las inyecciones repetidas tuvieron efecto inmunomodulador, habiendo atenuado los cambios histopatológicos y habiendo promovido la recuperación funcional hasta el año de vida. Su velocidad de carrera aumentó y disminuyó su fatigabilidad, datos que apuntaban a reducción en la pérdida de fuerza de las extremidades posteriores. Concluyeron que las hDPSCs puede que promuevan la función cardíaca, puesto que en este grupo aumentó la fracción de eyección del VI. Dedujeron que estas células podrían usarse junto a los tratamientos inmunomoduladores clásicos para la distrofia muscular de Duchenne (51).

En un estudio experimental sobre un modelo animal de osteoartritis se estudió el efecto de los exosomas de las hDPSCs genéticamente modificadas para sobreexpresar miR-140, un miARN con papel condrogénico. Usaron ratas a las que le indujeron la enfermedad mediante inyección intraarticular de ácido yodoacético en ambas rodillas. Una semana tras la inducción, dos de los grupos aleatorizados recibieron exosomas de hDPSCs (obtenidas de terceros molares de donantes adultos sanos), algunas no modificadas y otras sí. Los exosomas fueron inyectados en las rodillas, una vez por semana, durante cuatro semanas. También llevaron a cabo un estudio

in vitro en el que aislaron y cultivaron condrocitos sanos obtenidos de cartílagos donados, a los que trataron con IL-1 β para replicar las condiciones de la enfermedad. Tanto *in vitro* como *in vivo* objetivaron que los exosomas procedentes de las células madre modificadas eran los que más aumentaban los niveles de miARN de agrecano, Col2 α 1 y Sox9, al igual que eran los que más disminuían los niveles de apoptosis, promoviendo la reparación condral (52).

Correa et al. (2021) hicieron un estudio experimental con ratas para comparar los resultados de la administración articular de SHEDs en relación con el tratamiento farmacológico con diacereína, glucosamina y condroitín sulfato. Indujeron la enfermedad mediante la inyección de zimósán en la articulación de la rodilla izquierda y dos semanas más tarde procedieron a la inyección de las células madre. En comparación a los grupos que habían recibido glucosamina-condroitín y diacereína por sonda, el grupo que recibió las SHEDs presentaba un incremento en el estrato intermedio del cartílago articular, habiendo favorecido no solo la hipertrofia condrocitaria sino también la expresión de Col2 (31).

En un estudio similar al anterior, se utilizó el SHED-CM para evaluar su capacidad para frenar o revertir la osteoartritis de la articulación temporomandibular (ATM). Para ello, Ogasawara et al. (2020) emplearon ratones a los que indujeron la afección mediante estrés mecánico repetitivo. Se aleatorizaron en varios grupos y uno de ellos recibió, durante cinco días, inyecciones de CM en la ATM. En este grupo mejoraron las propiedades de la superficie articular, al igual que aumentó la calidad ósea y disminuyó la reabsorción ósea subcondral. También disminuyó la inflamación muscular, la apoptosis condral y se suprimió la hipersensibilidad. Se concluyó que el SHED-CM impide la progresión de la osteoartritis de la ATM (25).

7.2.6 Sistema endocrino

El trasplante de hDPSCs puede tener efecto terapéutico sobre la diabetes mellitus tipo 1. En el estudio realizado por El-Kersh et al. (2020) se emplearon ratas a las que le indujeron diabetes. Posteriormente las aleatorizaron y administraron a un grupo las células madre de forma iv y a otro de forma intrapancreática (mediante inyecciones en diez lugares distintos, una semana tras la inducción de la enfermedad) (50).

En los grupos tratados, las células productoras de insulina sobrevivieron y algunas de las hDPSCs se diferenciaron a células beta (morfológicamente indistinguibles de las del receptor), hallándose más distribuidas en el parénquima en el grupo que había recibido la inyección iv. Se restituyó la función pancreática, habiéndose mantenido este efecto 28 días tras el trasplante, independientemente de la forma de administración. Es decir, hubo una recuperación funcional y numérica de las células beta pancreáticas, habiéndose incrementado la cantidad de islotes. También objetivaron una disminución significativa en los niveles de caspasa-3 y un incremento en los de VEGF y Ki-67 (50).

7.2.7 Sistema inmune

Dong et al. (2020) estudiaron el efecto de las hDPSCs modificadas para sobreexpresar HGF sobre un modelo animal de artritis reumatoide. Indujeron la enfermedad a los ratones por medio de inyecciones intradérmicas de adyuvante completo de Freund junto a una emulsión de colágeno II bovino. Usaron hDPSCs procedentes de terceros molares impactados de adultos de 19 a 29 años (algunas de las cuales fueron infectadas por adenovirus capaces de sobreexpresar HGF humano) para inyectarlas de forma iv. Se vio que administrar las hDPSCs no modificadas disminuyó la sinovitis, el eritema y la erosión ósea. Por su parte, en aquellos ratones que habían recibido hDPSC-HGF, el score clínico de la artritis se mantuvo controlado los primeros 37 días para luego aumentar a partir del día 41. En suero, los niveles de IL-6 (citoquina proinflamatoria)

fueron cuatro veces mayores en el grupo que había recibido hDPSCs con sobreexpresión de HGF respecto al que las había recibido de forma nativa. Se concluyó que el uso de hDPSCs nativas podía evitar la destrucción condral y ósea de las articulaciones, pudiendo aliviar los síntomas de la artritis, mientras que las hDPSC-HGF contaban con un efecto dual en el que primero disminuían la inflamación y luego la aumentaban (70).

El estudio experimental realizado por Genç et al. (2022) tuvo como objetivo investigar la forma en la que las MSCs dentales modulan la respuesta de los linfocitos de pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp). Seleccionaron a quince pacientes con SSp de 37 a 58 años (con una proporción mujer-hombre de 13:1), y los controles fueron quince individuos sanos de 22 a 46 años. Se extrajeron células mononucleares de sangre periférica y tras la aleatorización por subgrupos, se aislaron y de algunos subgrupos se cultivaron junto con MSCs dentales (foliculares, pulpares y del ligamento periodontal). Observaron que los distintos tipos de MSCs dentales disminuyeron la proliferación tanto de linfocitos B como de linfocitos T de los pacientes con SSp (78).

Las hDPSCs promovieron la vía apoptótica de los linfocitos T al incrementar los niveles de Fas-L. Dicho efecto inmunosupresor también se produjo al promover la actividad de los LTregs y Bregs (que modulan a la baja el sistema inmune), al igual que tras suprimir la secreción de IFN- γ e IL-17 por parte de los linfocitos T. A su vez, las hDPSCs disminuyeron la proporción de células plasmáticas en pacientes con SSp (sin alterarlo en individuos sanos), en quienes también regularon a la baja la expresión de CD40 en linfocitos B y de CD40-L en linfocitos T (disminuyendo su coestimulación) (78).

7.2.8 Hematopoyesis

Con el objetivo de estudiar la acción de las vesículas extracelulares de las hDPSCs sobre el tejido hematopoyético sometido a radiaciones ionizantes, Kong et al. (2021) realizaron un estudio con ratones que sometieron a irradiación corporal total de 325 cGy (subletal) y 700 cGy (letal). Utilizaron vesículas extracelulares procedentes de hDPSCs obtenidas de donantes adultos sanos de 19 a 29 años. En el grupo subletal se administraron vía iv, mientras que se inyectaron de forma ip en el grupo que recibió la dosis letal (durante una semana, de forma diaria, seis horas tras haber inducido la lesión). También realizaron un estudio *in vitro* en el que comprobaron que dichas vesículas inhibieron la apoptosis y aumentaron la proliferación celular (26).

Tras la irradiación de los ratones, se vio que las vesículas extracelulares disminuyeron la expresión de miARN relacionados con la expresión de daño radioinducido, como el miR-125a-5p y el miR-143-3p. Dichos exosomas se compararon con otro grupo que había recibido EGF, que ha demostrado eficacia en la recuperación de células madre hematopoyéticas de larga duración. Se vio que las vesículas tenían una capacidad similar al EGF para acelerar la recuperación e inhibir el descenso de células hematopoyéticas, como las UFC. Concluyendo que podrían mejorar la regeneración del tejido hematopoyético (26).

7.2.9 Aparato respiratorio

Para estudiar el efecto de las SHEDs sobre el tratamiento de la fistula traqueal, Wang et al. (2022) realizaron un estudio experimental con ratas a las que le indujeron dichas fistulas mediante biopsias punch. Los animales fueron aleatorizados a varios grupos, dos de los cuales recibieron SHEDs (procedentes de niños de 6 a 12 años) de forma local o iv. Vieron que la curación de la fistula fue más rápida en el grupo que había recibido tratamiento con las células madre, independientemente del modo de administración (objetivándose un diámetro menor al tercer día). No hubo diferencias significativas desde el punto de vista respiratorio, aunque en el

grupo que recibió el tratamiento iv se objetivó una reducción significativa de la inflamación pulmonar (mayores niveles de IL-4 y menores de IL-1 β e IL-33) (66).

7.2.10 Aparato digestivo

Las hDPSCs son prometedoras para la recuperación de la disfunción parotídea por DM1. Esto lo demostraron Al-Serwi et al. (2021), quienes realizaron un estudio experimental con ratas a las que le indujeron diabetes mellitus tipo 1 mediante inyecciones ip de estreptozocina. Usaron hDPSCs de terceros molares impactados de adultos sanos, que inyectaron de forma iv en uno de los grupos aleatorizados. Al séptimo día comprobaron que este grupo presentó una reducción significativa en los niveles de glucosa y al día 28 realizaron un test de tolerancia a la glucosa (que también fue significativamente menor en este grupo), habiéndose recuperado la función pancreática. A su vez, las hDPSCs mejoraron parcialmente el daño y la atrofia parotídea, traduciéndose en un mayor flujo salivar. Histológicamente se vio mejor patrón arquitectural, menor vacuolización de las células ductales y acinares, y mayor población de células positivas para AQP5 (acinares), CK7 (ductales) y α -SMA (mioepiteliales) (27).

Puede que la inyección iv de hDPSCs ejerciera un efecto angiogénico y antiapoptótico, disminuyendo los daños microvasculares secundarios a la DM1 (27).

7.2.11 Riñón

Para comparar la protección ejercida por las hDPSCs respecto a su hDPSC-CM, para el tratamiento de la lesión renal aguda tras inyección de cisplatino, Ranjbar et al. (2022) establecieron un experimento con ratas Wistar a las que le indujeron la lesión tras la inyección iv del agente en cuestión. Aleatorizaron a las ratas en cuatro grupos y solo dos recibieron tratamiento: a uno le administraron las hDPSCs vía iv, recibiendo otro su CM (un día tras haberse producido la lesión). Concluyeron que la inyección tanto de hDPSCs como de su CM produjo recuperación de la lesión renal aguda inducida por cisplatino (sobre todo una semana después), debido a la atenuación del estrés oxidativo y la reparación histológica debida a los factores secretados por las hDPSCs y por su posible capacidad para diferenciarse a células tubulares (37).

7.2.12 Piel y anejos

A su vez, Chen et al. (2024) estudiaron el potencial terapéutico del hDPSC-CM para la alopecia inducida por quimioterapia. Usaron ratones a los que le indujeron alopecia tras una única inyección de ciclofosfamida. En este modelo *in vivo* estudiaron dos parámetros: tanto la progresión de la alopecia tras la quimioterapia, como el crecimiento piloso. Aleatorizaron a los ratones en varios grupos y algunos recibieron inyecciones subcutáneas de CM normóxico y otros inyecciones de CM hipóxico (40).

Para el primer parámetro aplicaron el CM normóxico desde el segundo día después de la depilación hasta el día decimosexto, mientras que el CM hipóxico se aplicó hasta el día 32. Se objetivó que la inyección subcutánea del CM podría proteger de la alopecia secundaria a un tratamiento con ciclofosfamida, reduciendo la citotoxicidad capilar y retrasando la caída del pelo. Para el segundo parámetro el CM se aplicó desde el día 15 hasta el día 59: se vio que la inyección del CM hipóxico podría aumentar la tasa de crecimiento capilar, habiéndose visto pelos normales (en más de un 90%), entre los días 50 y 59. Este CM suprimió la apoptosis al regular a la baja los niveles de caspasa-3 (40).

Se ha estudiado cómo un hidrogel procedente del lisado de las hDPSCs tiene capacidad para favorecer la curación de lesiones cutáneas en un modelo animal con DM1. Para ello, Xu et al. (2024) realizaron un estudio experimental en el que usaron ratones a los que le inyectaron estreptozocina vía ip. Enriquecieron el lisado procedente de hDPSCs para crear un hidrogel que

inyectaron de forma subcutánea a uno de los grupos de experimentación y lo compararon con la eficacia de un hidrogel de alginato de sodio (tras haberle generado heridas cutáneas). Vieron que el hidrogel procedente del lisado de las hDPSCs (DPSCLH) fue capaz de reclutar y modular la actividad de macrófagos de fenotipo M2 (células antiinflamatorias), aparte de haber reducido el número de PMNs y células dendríticas en las zonas lesionadas (80).

Por otra parte, objetivaron al día 12 que el grupo que había recibido el DPSCLH tenía tasas de curación del 98%, habiéndose producido un mayor depósito de colágeno, acelerando y mejorando la calidad de la piel regenerada (80).

Blanco et al. (2021) vieron el efecto de las hDPSCs sobre un modelo de mucosa oral ricamente vascularizado. Sometieron a ratones a una extracción quirúrgica de la piel de la región interescapular, sobre la que injertaron (en algunos grupos) un modelo de mucosa oral generado por técnicas de ingeniería tisular. Algunos de dichos modelos, aparte de contener fibroblastos de mucosa oral, contenían hDPSCs nativas y otros contenían hDPSCs comprometidas al linaje endotelial. Se objetivó que la irrigación del injerto aumentaba considerablemente en los modelos que contaban con estas últimas, donde se observó mayor densidad microvascular; pudiendo aumentar su biointegración postrasplante (81).

7.2.13 Ojo

Lam et al. (2021) investigaron la eficacia de las hDPSCs para el tratamiento de la degeneración retiniana. Establecieron un estudio experimental con ratas a las que le inyectaron yodato sódico de forma iv para inducirles la afección ocular. Las aleatorizaron en varios grupos y a uno de ellos le administraron al cuarto día las células madre de forma iv, al igual que las inocularon a nivel subretiniano de su ojo derecho (tanto al cuarto como al decimotercero día). En general, el grupo tratado no presentó recuperación funcional significativa (ni siquiera en el ojo derecho). No obstante, en este último se piensa que hubo un pequeño cambio a nivel del circuito retiniano al presentar ondas parpadeantes regulares en la frecuencia de 30 Hz que aparecieron desde el día 18 hasta el 32 (traduciendo una respuesta de los conos) (28).

Es posible que las hDPSCs puedan diferenciarse a células del epitelio pigmentario y fotorreceptores, ya que se vio que el grosor de la capa nuclear externa se preservó en el ojo que recibió la inyección subretiniana. Concluyendo que puede que tanto la administración iv como ocular de las hDPSCs juegue un papel en la recuperación funcional de los conos (28).

7.2.14 Procesos oncológicos

Para estudiar el efecto antitumoral que ofrecen las hDPSCs, He et al. (2023) hicieron un estudio experimental en el que usaron ratones a los que le inyectaron subcutáneamente células de líneas tumorales, como de cáncer glossofaríngeo y de cáncer vesical. Cargaron a las hDPSCs con adenovirus oncolíticos que sobreexpresan IFN (YSCH-01). Tras la aleatorización, varios grupos recibieron inyección iv o ip tanto de hDPSCs como de hDPSC/YSCH-01. Las hDPSCs cargadas con los adenovirus, administradas vía ip, ejercieron gran efecto antitumoral tras haber llegado a la zona lesional con mayor facilidad e inhibiendo el crecimiento del modelo al que se le había inyectado la línea de cáncer glossofaríngeo (65).

En ratones sin cáncer las hDPSCs migraban preferentemente a la zona de la cabeza y cuello, mientras que en los modelos tumorales permanecían en el sitio tumoral durante al menos nueve días, momento a partir del cual sufrían apoptosis o se diferenciaban (65).

He et al. (2023) estudiaron, tanto *in vivo* como *in vitro*, los efectos del lisado procedente de las hDPSCs sobre células neoplásicas pulmonares. Realizaron un estudio experimental en el que usaron ratones a los que le inyectaron células de una línea de carcinoma pulmonar humano de forma subcutánea. Las células madre fueron obtenidas de cinco donantes de 16 a 30 años y

el lisado celular fue inyectado en el grupo de tratamiento por vía ip, una vez por semana durante 14 días (49).

In vitro se objetivó que el lisado disminuyó la tasa de proliferación celular, promoviendo su apoptosis; también redujo la expresión de genes relacionados con la migración, ciclo y adhesión celular. *In vivo* se produjo un fenómeno similar, pues tanto el volumen como el peso tumoral, fue menor al día 28. Concluyeron que el lisado de las hDPSCs redujo la viabilidad e indujo la apoptosis de estas células neoplásicas de manera dosis dependiente (49).

Se ha estudiado el uso de las hDPSCs como vehículos para la terapia de cánceres de cabeza y cuello. Merckx et al. (2021) experimentaron con ratones a los que le inyectaron células FaDu, procedentes de una línea celular de cáncer de hipofaringe humano. En el primero de sus estudios inocularon las células FaDu en ambos flancos y, tras diez días, inyectaron hDPSCs procedentes de adolescentes de 17 años en uno de los flancos. En el segundo estudio inyectaron las células cancerígenas en el flanco derecho y tras diez días inyectaron las células madre por vía intratumoral, iv, ip o peritumoral (en función del grupo tras la aleatorización) (24).

Los resultados arrojaron que las hDPSCs habían sobrevivido al menos dos semanas en la zona tumoral, sin haber ejercido efecto significativo ni sobre el crecimiento ni la angiogénesis tumoral. En el grupo al que se le habían administrado las células vía iv no se vio su presencia a nivel tumoral, habiéndose hallado una gran cantidad a nivel pulmonar; mientras que sí se habían visto localizadas en el sitio del tumor cuando se inyectaban vía ip. Al no haber habido cambios significativos sobre el crecimiento ni sobre la transición epitelio-mesénquima, se concluyó que las hDPSCs podían ser seguras como vehículos para terapias anticancerígenas (24).

La tabla 1 del anexo resume los principales estudios realizados con animales.

8. DISCUSIÓN

La pulpa dental humana es una fuente de células madre con posibles propiedades terapéuticas.

En lo que respecta a la patología dentaria, actualmente se tratan las pulpas infectadas mediante técnicas que la extraen para sustituirlas por un material inerte, desvitalizando las piezas dentales (18) y aumentando su fragilidad (57).

Las hDPSCs y SHEDs son las células madre dentales con mayor capacidad para regenerar el complejo dentino-pulpar (13) y las más utilizadas para reparar raíces dentales (34). Esta premisa es apoyada por los resultados obtenidos en el estudio de Sarra et al. (2021), en el que se usó el hDPSC-CM para permitir la regeneración del complejo (35). A su vez, Meng et al. (2020) comprobaron que las hDPSCs podían reparar la raíz dental y contribuir a la restauración periodontal (15).

Estos resultados son similares a los que Staniowski et al. (2021) reflejaron en su revisión, afirmando que las hDPSCs podían regenerar la pulpa dental, promover el crecimiento radicular y reducir el diámetro de defectos foraminales (11).

Por otra parte, la revisión de Lim et al. (2021) menciona estudios llevados a cabo sobre dientes humanos en los que se usaron tanto hDPSCs como SHEDs para regenerar la pulpa dental, concluyendo que su uso era seguro durante un periodo de 6 a 12 meses (34). Las SHEDs cultivadas como esferoides son interesantes para restaurar defectos periapicales (75). Estos esferoides son estructuras capaces de depositar matriz extracelular y modular el sistema inmune (28).

Hay varios métodos que pueden permitir una óptima reparación dental. De hecho, en la revisión de Louvrier et al. (2021) se expresan dos estrategias que permiten mantener la vitalidad pulpar: mediante el trasplante de células madre que hayan sido expandidas *ex vivo* (57) o mediante el uso terapias acelulares que permitan que las células madre del propio paciente reparen el daño pulpar (esto se conoce como “*cell homing*”) (10). En ambas estrategias se requiere que el foramen apical tenga un diámetro igual o mayor a 0.8 mm (34) y que se haya hecho un tratamiento correcto del conducto, desinfectando por completo la cámara pulpar (18).

En lo que respecta al uso de células madre sobre enfermedades del SNC, hay que recalcar que son esperanzadoras, pues las hDPSCs secretan una serie de factores neurotróficos, como BDNF, GDNF, NGF, NT-3, aparte de PDGF y VEGF (14,17,23,28,30,51,62,71,72), en mayor cantidad que las BMSCs y ADSCs (17).

Estas moléculas neurotróficas favorecen la supervivencia, diferenciación, proliferación y migración celular (17,23,28,30,62), siendo las responsables de la mayor parte de las mejoras estructurales y funcionales derivadas del uso de hDPSCs y SHEDs (39,47) sobre animales a los que se le indujeron enfermedades del SNC.

Respecto al ictus isquémico, Gong et al. (2022) concluyeron que las hDPSCs ejercían un rol neuroprotector sobre su modelo animal tras haber aumentado la supervivencia neuronal y disminuido su apoptosis (71). Este resultado concuerda con la revisión de Liu et al. (2022), quienes reflejaron que los factores secretados por las hDPSCs ejercían un rol protector sobre los astrocitos en un modelo de isquemia cerebral (13).

El metaanálisis realizado por Wang et al. (2022) reflejó que las hDPSCs permitían la recuperación funcional en modelos animales de ictus isquémico, siendo mejores los resultados al usarse células alogénicas (29). Otras revisiones concluyeron que este tipo de células madre tenían utilidad en la terapéutica de esta entidad (17,23), similar a lo que reflejó el estudio de Yew et al. (2021), donde se concluyó que el uso de las hDPSCs mejoraba de forma significativa

la funcionalidad de las extremidades anteriores en ratas cuya corteza motora estaba comprometida por situación de isquemia (64).

El trasplante intracerebral de SHEDs, así como la administración intranasal de su CM, también tienen aplicación en ictus isquémico, mejorando la supervivencia neuronal y la función motora en estudios con ratas (3).

La enfermedad de Alzheimer representa un problema mundial de salud y actualmente no existe tratamiento definitivo. Pero las hDPSCs parecen modificar la fisiopatología de este proceso morboso, pues en el estudio de Xiong et al. (2025) confirmó que su inyección hipocampal favorecía la regeneración neuronal y mejoraba las aptitudes cognitivas (68). De acuerdo con la revisión realizada por Sun et al. (2024), parece que las hDPSCs secretan neprilisina, una enzima que degrada la proteína beta amiloide acumulada en el SNC (54).

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa crónica, tras la enfermedad de Alzheimer. Se ha visto que el trasplante intratecal de hDPSCs mejora el déficit neurológico en modelos murinos de esta enfermedad, al ejercer un papel neuroprotector sobre las neuronas dopaminérgicas (17). En el estudio de Azevedo et al. (2024) se demostró que su utilización atenuaba la pérdida de estas neuronas, sobre todo si se trasplantaban hDPSCs ya neurodiferenciadas (46).

Varias revisiones confirman que las SHEDs diferenciadas a células dopaminérgicas parecen aliviar la sintomatología parkinsoniana en modelos animales (2,3,45). Se piensa que estos efectos se deben a las sustancias secretadas por las mismas, ya que el SHED-CM usado en el estudio de Chen et al. (2020) disminuyó la acumulación de alfa-sinucleína y, por consiguiente, la sintomatología asociada a la enfermedad de Parkinson (53).

Las lesiones medulares también constituyen un grave problema de salud mundial. Anoop et al. (2021) comprobaron en animales que tras el trasplante de SHEDs, tanto nativas como diferenciadas, éstas migraban a la zona lesionada, mejorando la recuperación funcional y disminuyendo la pérdida neuronal y glial tras inhibir su apoptosis y promover su diferenciación a oligodendrocitos (3).

El precondicionamiento de hDPSCs con melatonina consiguió mejores resultados en cuanto al tratamiento de lesiones medulares, de acuerdo con el estudio de Naeimi et al. (2024); esta mejoría se debe probablemente a la acción ejercida por una serie de moléculas que secretan estas células madre y que interactúan con sustancias que impiden el crecimiento axonal, como el condroitín sulfato y las glucoproteínas asociadas a la mielina (47,72).

A su vez, la aplicación de SHED-CM embebido en un hidrogel de colágeno sobre la zona lesional aumentó la preservación medular, seguramente por la acción ejercida por los factores que contenía (77). Se ha visto que encapsular los factores de crecimiento y otras sustancias liberadas por las células madre, en hidrogeles, contribuiría a que su llegada hacia los puntos de acción fuera más controlada (39).

Siguiendo en la línea de enfermedades del SNC, la revisión realizada por Bonaventura et al. (2020) refleja que las hDPSCs podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple (45), hecho sustentado por los resultados obtenidos en la investigación realizada por Hamidabadi et al. (2021), quienes concluyeron que los progenitores de oligodendrocitos procedentes de hDPSCs neurodiferenciadas aumentaban la remielinización del cuerpo calloso en un modelo animal (79). Otros autores han expresado la idea que las MSCs son una promesa para el futuro tratamiento de enfermedades inflamatorias (59,78), incluyendo las del SNC (62).

En lo que respecta al SNP, el experimento de Paes et al. (2023) reflejó que las hDPSCs cultivadas en monocapa mejoraron la recuperación funcional en un modelo animal de avulsión nerviosa, disminuyendo la reactividad astrocitaria (56). Mientras que Drewry et al. (2024), quienes también hicieron uso de las hDPSCs, concluyeron que la formación de conductos alineados ricos en este tipo de células madre podrían servir para la recuperación axonal y funcional en lesiones del VII par (14). Todo esto concuerda con lo hallado en la revisión realizada por Bonaventura et al. (2020), quienes describen que, *in vivo*, las hDPSCs aumentan la tasa de mielinización de los nervios periféricos, pudiendo favorecer una reparación nerviosa tras su lesión (45).

Asimismo, la revisión de Anoop et al. (2021) confirma que las SHEDs trasplantadas al lugar donde se produjo una lesión traumática del nervio facial, en ratas, fueron capaces de diferenciarse a células similares a las de Schwann (3). Miura-Yura et al. (2020) constataron que el SHED-CM aumentaba la velocidad de conducción sensitiva e irrigación de nervios periféricos lesionados a consecuencia de la diabetes; sin haber podido demostrar mejoría en la recuperación de la sensibilidad termoalgésica (argumentando como posible limitación el tiempo esperado entre la evolución de la polineuropatía y el inicio del tratamiento) (63). Por otro lado, Hata et al. (2021) confirmaron la mejoría en la velocidad de conducción motora y sensitiva sobre un modelo de polineuropatía diabética tras el empleo de hDPSCs. En este estudio también se comprobó que tenían efecto sobre la irrigación nerviosa, favoreciéndola (74).

Se han propuesto dos teorías que tratan de explicar cómo las células madre permitirían no solo la regeneración neural (47), sino la de otros tejidos (37): mediante el reemplazo celular o tras activar nichos de células madre a través de la citoquinas y factores de crecimiento (11,13).

En relación con las enfermedades osteomusculares, las células madre pulpares pudiesen tener efectos terapéuticos. Nitahara-Kasahara et al. (2021) revelaron que la administración iv de hDPSCs tanto en ratones como en perros con distrofia muscular de Duchenne disminuía la progresión de la enfermedad (51).

Respecto a los procesos de degeneración cartilaginosa, se establecieron varios modelos de osteoartritis donde se valoró la acción de las hDPSCs y SHEDs. En los animales a los que les dieron exosomas de hDPSCs que sobreexpresasen miR-140 hubo mayor reparación condral a expensas de la elevación de los miARN que permiten la síntesis del Col2 (52). Estos resultados se superponen a los descritos por Correa et al. (2021), quienes encontraron que al administrar SHEDs intraarticularmente también se producía una regeneración condral a consecuencia del aumento en la síntesis de esta proteína (31). Este miARN-140 también es participe en los procesos condrogénicos de acuerdo con la revisión realizada por Liu et al. (2022) (13).

Cada vez se está estudiando más la importancia y papel que juegan los miARN sobre los procesos de diferenciación de distintas células madre, como las hDPSCs. *In vitro*, algunas de estas moléculas definen el destino celular de las hDPSCs gracias a su interacción sobre diversas vías de señalización celular; aunque en lo referente a la reparación tisular y medicina regenerativa, todavía no existe evidencia que avale la modificación de su expresión con el fin de conseguir mejores resultados (13).

Por otra parte, Ogasawara et al. (2020) describieron que el SHED-CM inyectado en ATM con osteoartritis permitía recuperar la superficie articular, al igual que aumentaba la calcificación ósea, gracias a los exosomas presentes en el mismo (25).

En el estudio de Dong et al. (2020) se vio que las hDPSCs nativas administradas por vía iv pudieron disminuir la artritis en modelos animales con artritis reumatoide, reduciendo la

destrucción ósea y condral. Mientras que las hDPSCs que sobreexpresaban HGF tenían, al principio, un papel terapéutico y con el transcurso de los días aumentaban la inflamación (70). Esta capacidad de actuar sobre el sistema inmune se puso de manifiesto en el estudio de Genç et al. (2022), quienes demostraron *in vitro* que estas células madre disminuían la proliferación tanto de linfocitos T como de linfocitos B procedentes de pacientes con síndrome de Sjögren primario, al aumentar su apoptosis y disminuir los niveles de IFN- γ e IL-17 (78); esta disminución de IL-17, tras inhibir la acción de los LTh17, es coincidente con lo expuesto en la revisión de Sun et al. (2024), siendo las SHEDs también capaces de ejercer este efecto inmunomodulador (3,54).

En cuanto al sistema endocrino, cabría esperar que las células madre pulpareas pudiesen mejorar el control de modelos animales diabéticos. Esto lo demostraron El-Kersh et al. (2020), quienes afirmaron que la inoculación de hDPSCs tanto intrapancreática como iv era capaz de ejercer un efecto terapéutico sobre un modelo de DM1, al controlar la glucemia como consecuencia de la diferenciación hacia células beta y disminución de su apoptosis (50). Al-Serwi et al. (2021) demostraron que esta forma de administración disminuyó la disfunción pancreática en modelos con DM1 (27).

Acerca de los efectos adversos medicamentosos, las EVs de las hDPSCs podrían ofrecer una ayuda sobre el daño hematopoyético secundario a radiación. *In vitro* se han visto capaces de disminuir la apoptosis y aumentar la proliferación celular, al igual que *in vivo*, donde en la MO aumentan las UFC y disminuyen los niveles de miARN relacionados con el daño por radiación (26). Pero también se ha visto su influencia sobre la alopecia posquimioterapia, estudiada por Chen et al. (2024) en un modelo animal al que se le administró ciclofosfamida. Se comprobó que el hDPSC-CM subcutáneo protegía de la caída capilar y el CM en estado hipóxico favorecía el crecimiento piloso (40). Estos resultados se correlacionan con los obtenidos en otros estudios, donde se ha observado que el acondicionamiento de las hDPSCs en medios hipóxicos (2,30) y ricos en ciertos factores de crecimiento, citoquinas y fármacos pudiese ayudar a incrementar sus mecanismos de señalización, migración, proliferación, diferenciación y supervivencia (34,47).

Wang et al. (2022) administraron tanto local como sistémicamente SHEDs en animales a los que le habían producido fistulas traqueales. Comprobaron que en ambos casos las lesiones curaban, pero que los niveles de inflamación pulmonar disminuían en aquellos que las habían recibido vía iv (66).

Con referencia a los efectos adversos de agentes quimioterápicos, el estudio de Ranjbar et al. (2022) reveló el posible papel terapéutico de las hDPSCs sobre la lesión renal aguda secundaria a inyección de cisplatino. Observaron que tanto las propias células madre como su CM atenuaba y mejoraba la función renal tras disminuir el estrés oxidativo (37). La reducción de este estrés oxidativo fue planteada como una de las razones por las que la disfunción parotídea por DM1 mejoró en el experimento de Al-Serwi et al. (2021), quienes también administraron hDPSCs vía iv (27).

Con respecto a la piel, Xu et al. (2024) concluyeron que la inyección subcutánea de un hidrogel procedente del lisado de hDPSCs era capaz de reducir la inflamación local, al reclutar células macrofágicas fenotipo M2, y aumentar la reparación de defectos cutáneos en animales con DM1 (80). A su vez, Blanco et al. (2021) construyeron un modelo de mucosa oral rico en hDPSCs y vieron que los que contenían estas células madre diferenciadas a la línea endotelial terminaban irrigando mejor la zona de un defecto dérmico (81). Esto es importante porque, de acuerdo con la revisión de Liu et al. (2022), los materiales biológicos usados para cubrir defectos de partes blandas deben tener una buena vascularización y capacidad de inserción,

siendo los que se obtienen por técnicas de ingeniería tisular aquellos con menor antigenicidad (13).

Diversos estudios avalan el posible uso terapéutico de las hDPSCs sobre la patología ocular. Por ejemplo, el experimento de Lam et al. (2021) concluyó que la administración iv y retiniana de hDPSCs podría permitir la regeneración de los conos en un modelo animal de degeneración retiniana, sin haber demostrado recuperación funcional. Estos investigadores comentan que el bajo número de células madre administradas a través de la retina, al igual que la barrera hematorretiniana y la poca duración del estudio como limitaciones (28). No obstante, hay revisiones que afirman que las hDPSCs, en condiciones determinadas, se diferencian a células semejantes a las ganglionares de la retina, prometiendo un posible tratamiento para el glaucoma y la degeneración macular asociada a la edad (45).

Por otra parte, las SHEDs también parecen jugar un rol en enfermedades oculares. Se han visto capaces de expresar marcadores de células madre limbares (ABCG2 y p63) sobre todo a nivel basal, mientras que más superficialmente expresan marcadores epiteliales, como CK3 (3,59). La revisión de Anoop et al. (2021) refiere su contribución a la reconstrucción corneal en un modelo animal de conejo (3). También se han descrito ensayos preclínicos y clínicos que buscan tratar el déficit de células madre limbares, mostrando resultados prometedores en cuanto a la mejoría de la reepitelización, transparencia corneal y, por tanto, de la agudeza visual (59).

Finalmente, también existe evidencia respecto a la conducta de las hDPSCs y SHEDs sobre las células cancerígenas. He et al. (2023) estudiaron el efecto de las hDPSCs con adenovirus oncolíticos sobre distintas líneas tumorales, habiendo observado que aquellas administradas de forma ip contaban con una mayor actividad antitumoral (65). De forma similar ocurrió con los resultados de Merckx et al. (2021), quienes confirmaron la acción de estas células madre sobre células de cáncer hipofaríngeo y también concluyeron que las administradas vía ip eran las que llegaban en mayor número al área tumoral, sin influir sobre el tamaño tumoral (24).

A diferencia de lo anterior, el lisado de las hDPSCs sobre una línea de carcinoma de pulmón, indujo una disminución de la proliferación y un aumento de la apoptosis celular de forma dosis dependiente (49). Es bien sabido que los efectos del CM de las MSCs sobre células cancerígenas dependen del estipe tumoral, del tipo de MSC y de la forma de obtención de dicho medio (30,40).

A continuación se hará un breve comentario acerca de las ventajas, inconvenientes, retos y limitaciones referentes al uso de las MSCs, en especial de las hDPSCs y SHEDs, de cara a su posible traslación clínica.

Dentro de las ventajas que ofrece la utilización de las células madre de la pulpa dental se encuentran su excelente accesibilidad (9-11,27-29,62,74) y la sencillez de su aislamiento (30,73,78) y cultivo (56,59). Su obtención es obviamente menos invasiva respecto a la de otras MSCs, como las de la médula ósea (23,45,47) o tejido adiposo (3,59).

La multipotencialidad que muestran estas células (2,10,11,30,79), junto con su gran capacidad de proliferación y diferenciación (9,21,46,52,64,74) las hacen muy idóneas para su uso experimental, siendo su traslación clínica posible al poder usarse de forma autóloga (27,37,72) y alogénica (14,50,73). Sin embargo, su tasa de replicación no es ilimitada, lo que constituye una desventaja (2,30,59).

Las hDPSCs carecen o expresan de forma mínima el MHC-II, mientras que su expresión de MHC-I es reducida (27,50,65), razón por la que su inmunogenicidad es muy baja (10,37,79); esta antigenicidad aumenta con su grado de diferenciación (60).

Su uso, a diferencia de otras células madre (como las embrionarias), carece de grandes consideraciones éticas (3,66,73,79,80).

El estudio de Pilbauerova et al. (2021) no observó diferencias intraindividuales significativas en relación con las características y capacidad de diferenciación de las hDPSCs procedentes de un mismo donante, asumiendo que las diferencias intraindividuales se deben a la discrepancia en la etapa de desarrollo dental, sobre todo a nivel molecular (9).

Por otro lado, la utilización de las células madre pulpaes conlleva inconvenientes, como los son su baja supervivencia (80) y su moderada migración (60) y baja anidación en las zonas lesionadas (39,45,72). Estas dos desventajas pudiesen ser puenteadas mediante andamios (39).

Su aislamiento y expansión conlleva gran consumo de tiempo (60), que añadido a que la cantidad obtenida por pieza dental no es elevada (17) exige la estandarización de sus métodos de cultivo y expansión *ex vivo*; en esta última hay diversos factores implicados, como las reacciones oxidativas que modifican su capacidad de proliferación, diferenciación y viabilidad (60).

Las propiedades de estas células madre puede variar en función de las características del paciente: las obtenidas de personas mayores tienen menor actividad biológica, específicamente menor capacidad de diferenciación (10,31). A su vez, la presencia de enfermedades crónicas como lo son la diabetes, el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide puede que hagan que su uso autólogo no sea eficiente al generar alteraciones en sus características (10,18,48).

Aunque las MSCs presenten mínima inmunogenicidad, algunos estudios han demostrado que su aplicación alogénica promueve la formación de anticuerpos, produciendo rechazo (60). Dicho rechazo también puede ser secundario a su diferenciación tras un trasplante alogénico, aumentando la probabilidad de que sean reconocidas y eliminadas por el sistema inmune. A su vez, el trasplante también podría generar efectos tan indeseables como la transmisión de algunas infecciones (59,60) y la formación de tumores (10,54,80), aunque algunos autores afirman que esta capacidad de tumorigénesis es despreciable (23,27,50,79).

Las MSCs suelen administrarse *vía iv*, pudiendo quedar atrapadas a nivel de capilares pulmonares, hepáticos y esplénicos (23,29,47,62), haciendo que se generen microembolismos e isquemia secundaria (47).

Casi todos los estudios experimentales recomiendan realizar más estudios que aclaren los mecanismos moleculares por los cuales estas células ejercen sus funciones terapéuticas (3,54), ya que una buena parte de sus efectos paracrinos son indeterminados (60).

Con referencia a los retos que supone el uso de estas células madre, es importante recalcar la influencia del tipo de MSC a aplicar (2,60) y que para su correcta identificación se deben caracterizar de forma intra y extracelular (2,9,13,21).

Su comercialización a gran escala está limitada por falta técnicas de estandarización respecto a su aislamiento, cultivo, expansión, criopreservación (33), posología (59), intervalo de dosificación y forma de administración (3,46,54,57,60).

Respecto a su criopreservación, se sabe que podrían preservarse durante dos años en un medio de DMSO (3,33), aunque también puede usarse etilenglicol y propilenglicol (11). Asimismo, las hDPSCs mantienen sus características de célula madre, incluso tras lapsos largos de crioconservación (11,39,68,74), preservando su potencial terapéutico (10). Es de destacar la facilidad en su congelación (37), al igual que manufactura y transporte (30,63).

Hay que recordar que la terapia con células madre busca aplicarlas de forma eficiente y segura, por lo que su uso debería causar el menor número de efectos adversos posibles, como alergias, infecciones o tumores (39).

Es una gran limitación que la mayor parte de la evidencia sobre sus posibles aplicaciones terapéuticas proceda de estudios realizados *in vitro*, siendo necesaria la realización de ensayos clínicos para explorar su utilidad en humanos (10,21), tras haber realizado estudios en animales de gran tamaño (33).

La revisión de Louvrier et al. (2021) acerca de las estrategias de uso de las células madre para construir biomateriales que contribuyan a la regeneración de la pulpa dental reflejó la existencia de escasos estudios que usasen estrategias antibacterianas, muy importantes a la hora de introducir cualquier material a la pulpa dental. También hay que valorar el coste adicional respecto a la realización de exámenes clínicos y radiológicos que verifiquen su eficacia en enfermedades odontológicas (18).

Muchos estudios reflejan el cultivo de las hDPSCs en suero animal, sobre todo bovino, que se desaconseja por el posible aumento de edema cerebral. Se ha demostrado que su cultivo se puede realizar en medios sin suero (17); siendo el plasma rico en plaquetas un posible vehículo de estas células madre, aumentando su capacidad de diferenciación hacia odontoblastos y siendo compatible con estrategias de uso autogénico y alogénico (57).

9. CONCLUSIONES

1^a) La pulpa dental es un tejido conectivo laxo ricamente irrigado e innervado que ocupa la cavidad pulpar y cuya periferia está formada por varias zonas, siendo la odontoblástica la más externa y la zona rica en células aquella donde se halla el mayor número de células madre pulpaes.

2^a) Las MSCs son células madre multipotentes, fusiformes y difíciles de diferenciar de otras células. Para ser consideradas como tal deben expresar positividad para CD73, CD90 y CD105, y negatividad para CD14, CD19, CD34, CD45 y HLA-DR. Además, deben poseer capacidad para diferenciarse a líneas osteo, condro y adipogénicas. Al considerarse células pericitarias están presentes en cualquier tejido vascularizado.

3^a) La terapia celular podría incluir el uso de células madre pluri y multipotentes, al igual que de las células pluripotenciales inducidas. Se considera que los beneficios terapéuticos de las células madre no se dan por su capacidad para diferenciarse directamente a las células dañadas del receptor, sino por una serie de sustancias químicas que liberan e interactúan con los propios nichos celulares del organismo.

4^a) Las células madre de la pulpa dental son un tipo de célula madre ectomesenquimal que comparte propiedades tanto mesodérmicas como ectodérmicas gracias a su origen en la cresta neural. Son MSCs con gran capacidad proliferativa y de diferenciación, sobre todo neurogénica.

Las hDPSCs y SHEDs, aparte de presentar el marcaje inmunohistoquímico característico de toda MSC, presentan positividad para marcadores de diferenciación neural como nestina, β III tubulina, GFAP, DCX y NeuN. Las hDPSCs también son positivas para marcadores de diferenciación dental, condral, ósea, adiposa e incluso muscular.

5^a) La pulpa dental humana es una valiosa fuente de células madre porque aloja tanto a las hDPSCs como a las SHEDs. Su uso en diversos estudios experimentales con animales hace plantear su posible traslación clínica. Podrían emplearse para modificar la evolución de diversas enfermedades, sobre todo concernientes al SNC y al SNP.

6^a) La terapia celular con hDPSCs y SHEDs presenta ventajas e inconvenientes. Son células sencillas de aislar y cultivar, contando con elevada capacidad proliferativa y de diferenciación, pudiendo usarse de forma tanto autóloga como alogénica. Por otro lado, su aislamiento y expansión consume mucho tiempo y recursos, y su trasplante no está exento de riesgos como el rechazo, la tumorigénesis y la transmisión de infecciones.

7^a) El uso de las células madre de la pulpa dental supone una serie de desafíos, pues no existen protocolos estandarizados sobre su forma de extracción, aislamiento, cultivo, expansión, conservación, posología, intervalo de dosis, vía de administración, tipo de paciente, ni enfermedades en las cuales sean más útiles. La mayoría de las investigaciones se han llevado a cabo con animales de pequeño tamaño y, en general, se desconocen las vías moleculares por las cuales sus productos son beneficiosos. Se debe seguir investigando sobre estos mecanismos para que se puedan llevar a cabo ensayos clínicos.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez de Ferraris M^a E, Campos Muñoz A. Introducción al estudio de la Histología y la Embriología bucodental. En: Histología y Embriología bucodental. 2^a edición. Ed. Medica Panamericana, Madrid, España, 2003, pp: 3-17.
2. Masuda K, Han X, Kato H, Sato H, Zhang Y, Sun X, et al. Dental Pulp-Derived Mesenchymal Stem Cells for Modeling Genetic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5):2269. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7956585/>
3. Anoop M, Datta I. Stem Cells Derived from Human Exfoliated Deciduous Teeth (SHED) in Neuronal Disorders: A Review. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2021; 16(5):535-550. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349220/>
4. Junqueira LC, Carneiro J. Sistema digestivo. En: Histología básica: Texto y Atlas. 12^a edición. Ed. Panamericana, D.F., México, 2015, pp: 279-310.
5. Melfi RC, Alley KE. Tooth pulp. En: Permar's oral embryology and microscopic anatomy: a textbook for students in dental hygiene. 10^a edición. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Estados Unidos, 2020, pp: 137-153.
6. Kierszenbaum AL, Tres LL. Segmento digestivo superior. En: Histología y Biología celular. 5^a edición. Ed. Elsevier, Barcelona, España, 2020, pp: 511-541.
7. Pawlina W, Ross MH. Sistema digestivo I: cavidad bucal y estructuras asociadas. En: Histología. Texto y Atlas: Correlación con biología molecular y celular. 8^a edición. Ed. Wolters Kluwer, Barcelona, España, 2020, pp: 566-607.
8. Brüel A, Christensen EL, Tranum-Jensen J, Qvortrup K, Geneser F. Sistema digestivo. En: Geneser Histología. 4^a edición. Ed. Panamericana, D.F., México, 2014, pp: 453-516.
9. Pilbauerova N, Schmidt J, Soukup T, Duska J, Suchanek J. Intra-Individual Variability of Human Dental Pulp Stem Cell Features Isolated from the Same Donor. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(24):13515. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8709021/>
10. Shi X, Mao J, Liu Y. Pulp stem cells derived from human permanent and deciduous teeth: Biological characteristics and therapeutic applications. *Stem Cells Transl Med.* 2020; 9(4):445-464. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7103623/>
11. Staniowski T, Zawadzka-Knefel A, Skośkiewicz-Malinowska K. Therapeutic Potential of Dental Pulp Stem Cells According to Different Transplant Types. *Molecules.* 2021; 26(24):7423. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8707085/>
12. Chiego DJ Jr. Dental pulp. En: Essential of Oral Histology and Embriology. A Clinical Approach. 5^a edición. Ed. Elsevier, St. Louis, Missouri, 2018, pp: 110-130.
13. Liu P, Zhang Y, Ma Y, Tan S, Ren B, Liu S, et al. Application of dental pulp stem cells in oral maxillofacial tissue engineering. *Int J Med Sci.* 2022; 19(2):310-320. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8795794/>
14. Drewry MD, Shi D, Dailey MT, Rothermund K, Trbojevic S, Almarza AJ, et al. Enhancing facial nerve regeneration with scaffold-free conduits engineered using dental pulp stem cells and their endogenous, aligned extracellular matrix. *J Neural Eng.* 2024; 21(5):056015. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11406051/>
15. Meng H, Hu L, Zhou Y, Ge Z, Wang H, Wu CT, et al. A Sandwich Structure of Human Dental Pulp Stem Cell Sheet, Treated Dentin Matrix, and Matrigel for Tooth Root Regeneration. *Stem Cells Dev.* 2020; 29(8):521-532. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089088/>
16. Kallianpur S, Kumar GS. En: Orban's Oral Histology and Embryology. 13^a edición. Ed. Elsevier, India, 2011, pp: 120-150.

17. Luzuriaga J, Polo Y, Pastor-Alonso O, Pardo-Rodríguez B, Larrañaga A, Unda F, et al. Advances and Perspectives in Dental Pulp Stem Cell Based Neuroregeneration Therapies. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(7):3546. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8036729/>
18. Louvrier A, Terranova L, Meyer C, Meyer F, Euvrard E, Kroemer M, et al. Which experimental models and explorations to use in regenerative endodontics? A comprehensive review on standard practices. *Mol Biol Rep.* 2021; 48(4):3799-3812. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761086/>
19. Nanci A. En: *Ten Cate's Oral Histology*. 9ª edición. Ed. Elsevier, St. Louis, Missouri, 2018, pp: 157-192.
20. Young B, O'Dowd G, Woodford P. Tejidos orales. En: *Wheater. Histología funcional. Texto y atlas en color*. 6ª edición. Ed. Elsevier, Barcelona, España, 2014, pp: 239-250.
21. Miteva M, Mihaylova Z, Mitev V, Aleksiev E, Stanimirov P, Praskova M, et al. A Review of Stem Cell Attributes Derived from the Oral Cavity. *Int Dent J.* 2024; 74(5):1129-1141. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11561491/>
22. Rosaian AS, Rao GN, Mohan SP, Vijayarajan M, Prabhakaran RC, Sherwood A. Regenerative Capacity of Dental Pulp Stem Cells: A Systematic Review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020; 12(Suppl 1):S27-S36. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7595477/>
23. Suda S, Nito C, Yokobori S, Sakamoto Y, Nakajima M, Sowa K, et al. Recent Advances in Cell-Based Therapies for Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(18):6718. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7555943/>
24. Merckx G, Lo Monaco M, Lambrichts I, Himmelreich U, Bronckaers A, Wolfs E. Safety and Homing of Human Dental Pulp Stromal Cells in Head and Neck Cancer. *Stem Cell Rev Rep.* 2021; 17(5):1619-1634. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822326/>
25. Ogasawara N, Kano F, Hashimoto N, Mori H, Liu Y, Xia L, et al. Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental temporomandibular joint osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020; 28(6):831-841. Disponible en: [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(20\)30960-2/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(20)30960-2/fulltext)
26. Kong F, Wu CT, Geng P, Liu C, Xiao F, Wang LS, et al. Dental Pulp Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Mitigate Haematopoietic Damage after Radiation. *Stem Cell Rev Rep.* 2021; 17(2):318-331. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8036185/>
27. Al-Serwi RH, El-Kersh AOFO, El-Akabawy G. Human dental pulp stem cells attenuate streptozotocin-induced parotid gland injury in rats. *Stem Cell Res Ther.* 2021; 12(1):577. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8591949/>
28. Lam C, Alsaedi HA, Koh AE, Harun MHN, Hwei ANM, Mok PL, et al. Human Dental Pulp Stem Cells (DPSCs) Therapy in Rescuing Photoreceptors and Establishing a Sodium Iodate-Induced Retinal Degeneration Rat Model. *Tissue Eng Regen Med.* 2021; 18(1):143-154. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415670/>
29. Wang H, Sun M, Sun J, Gong P, Liu N, Wang M. Dental Pulp Stem Cell Therapy in Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Preclinical Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022; 31(6):106453. Disponible en: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(22\)00149-5/abstract](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(22)00149-5/abstract)
30. Bar JK, Lis-Nawara A, Grelewski PG. Dental Pulp Stem Cell-Derived Secretome and Its Regenerative Potential. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21):12018. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8584775/>
31. Correa Maldonado D, Nicoliche T, Faber J, Kerkis I, Martinez Saez D, Tetsuo Sasaki R, et al. Intra-articular human deciduous dental pulp stem cell administration vs. pharmacological therapy in experimental osteoarthritis rat model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(9):3546-3556. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/article/25837>

32. Han Y, Zhang L, Zhang C, Dissanayaka WL. Guiding Lineage Specific Differentiation of SHED for Target Tissue/Organ Regeneration. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2021; 16(5):518-534. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32990539/>
33. Habib S, Khan SA, Ahmed A, Khan FR. Biobanking of human teeth for stem cell storage: Preserving stem cells for future needs. *J Pak Med Assoc.* 2025; 75(1):91-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39828835/>
34. Lim GS, Wey MC, Azami NH, Noor NSM, Lau MN, Haque N, et al. From Endodontic Therapy to Regenerative Endodontics: New Wine in Old Bottles. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2021; 16(5):577-588. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198618/>
35. Sarra G, Machado MEL, Caballero-Flores HV, Moreira MS, Pedroni ACF, Marques MM. Effect of human dental pulp stem cell conditioned medium in the dentin-pulp complex regeneration: A pilot in vivo study. *Tissue Cell.* 2021; 72:101536. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33932880/>
36. Scheid RC, Weiss G. Aplicación de la raíz y la morfología pulpar relacionada al tratamiento endodóncico. En: Woelfel. *Anatomía dental.* 8ª edición. Ed. Wolters Kluwer, Barcelona, España, 2012, pp: 231-249.
37. Ranjbar E, Tavakol Afshari J, KhajaviRad A, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Shafieian R. Insights into the protective capacity of human dental pulp stem cells and its secretome in cisplatin-induced nephrotoxicity: effects on oxidative stress and histological changes. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022; 34(3):349-356. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36201655/>
38. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci.* 2006; 119(Pt 11):2204-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16684817/>
39. Wang X, Zheng Z, Zhang Y, Sun J, Liu J, Liu Y, et al. Application of hydrogel-loaded dental stem cells in the field of tissue regeneration. *Hum Cell.* 2024; 38(1):2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39436502/>
40. Chen H, Yamaguchi S, Wang Y, Kaminogo K, Sakai K, Hibi H. Cytoprotective role of human dental pulp stem cell-conditioned medium in chemotherapy-induced alopecia. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):84. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10949570/>
41. Mosquera-Perez R, Fernández-Olavarría A, Díaz-Sánchez RM, Gutierrez-Perez JL, Serrera-Figallo MA, Torres-Lagares D. Stem cells and oral surgery: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2019; 11(12):e1181-1189. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6894914/>
42. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991; 9(5):641-650. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jor.1100090504>
43. Srinivasan M, Thangaraj SR, Ramasubramanian K, Thangaraj PP, Ramasubramanian KV. Exploring the Current Trends of Artificial Intelligence in Stem Cell Therapy: A Systematic Review. *Cureus.* 2021; 13(12):e20083. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8635466/>
44. Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Transl Med.* 2017; 6(6):1445-1451. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5689741/>
45. Bonaventura G, Incontro S, Iemmolo R, La Cognata V, Barbagallo I, Costanzo E, et al. Dental mesenchymal stem cells and neuro-regeneration: a focus on spinal cord injury. *Cell Tissue Res.* 2020; 379(3):421-428. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776822/>
46. Azevedo EM, Fracaro L, Hochuli AHD, Ilkiw J, Bail EL, Lisboa MO, et al. Comparative analysis of uninduced and neuronally-induced human dental pulp stromal cells in a 6-OHDA

- model of Parkinson's disease. *Cytotherapy*. 2024; 26(9):1052-1061. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38739074/>
47. Senthilkumar S, Venugopal C, Parveen S, K S, Rai KS, Kutty BM, et al. Remarkable migration propensity of dental pulp stem cells towards neurodegenerative milieu: An in vitro analysis. *Neurotoxicology*. 2020; 81:89-100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905802/>
48. Labeledz-Maslowska A, Bryniarska N, Kubiak A, Kaczmarzyk T, Sekula-Stryjewska M, Noga S, et al. Multilineage Differentiation Potential of Human Dental Pulp Stem Cells-Impact of 3D and Hypoxic Environment on Osteogenesis In Vitro. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17):6172. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7504399/>
49. He Y, Li R, She W, Ai Y, Li K, Kumeria T, et al. Inhibitory effects of the nanoscale lysate derived from xenogenic dental pulp stem cells in lung cancer models. *J Nanobiotechnology*. 2023; 21(1):488. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10726628/>
50. El-Kersh AOFO, El-Akabawy G, Al-Serwi RH. Transplantation of human dental pulp stem cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anat Sci Int*. 2020; 95(4):523-539. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476103/>
51. Nitahara-Kasahara Y, Kuraoka M, Posadas-Herrera G, Hayashita-Kinoh H, Maruoka Y, Nakamura-Takahasi A, et al. Dental pulp stem cells can improve muscle dysfunction in animal models of Duchenne muscular dystrophy. *Stem Cell Res Ther*. 2021; 12(1):78. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7831244/>
52. Lin T, Wu N, Wang L, Zhang R, Pan R, Chen YF. Inhibition of chondrocyte apoptosis in a rat model of osteoarthritis by exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human dental pulp stem cells. *Int J Mol Med*. 2021; 47(3):7. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/47/3/7>
53. Chen YR, Lai PL, Chien Y, Lee PH, Lai YH, Ma HI, et al. Improvement of Impaired Motor Functions by Human Dental Exfoliated Deciduous Teeth Stem Cell-Derived Factors in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(11):3807. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7312764/>. Errata en: *Int J Mol Sci*. 2021; 22(3):1154. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7865371/>
54. Sun X, Lin Z, Xu N, Chen Y, Bian S, Zheng W. Identifying Dental Pulp Stem Cell as a Novel Therapeutic strategy for Digestive Diseases. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2024; 19(10):1293-1302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38018204/>
55. Somoza RA, Correa D, Caplan AI. Roles for mesenchymal stem cells as medicinal signaling cells. *Nat Protoc*. 2016; 11(1). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/304857276_Roles_for_mesenchymal_stem_cells_as_medicinal_signaling_cells
56. Paes SM, Castro MV, Barbosa RM, Politti Cartarozzi L, Coser LO, Kempe PRG, et al. Human dental pulp stem cell monolayer and spheroid therapy after spinal motor root avulsion in adult rats. *Brain Res*. 2023; 1802:148229. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000689932200453X?via%3Dihub>
57. Angelopoulos I, Trigo C, Ortuzar MI, Cuenca J, Brizuela C, Khoury M. Delivery of affordable and scalable encapsulated allogenic/autologous mesenchymal stem cells in coagulated platelet poor plasma for dental pulp regeneration. *Sci Rep*. 2022; 12(1):435. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8748942/>
58. da Silva Meirelles L, Fontes AM, Covas DT, Caplan AI. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009; 20(5-6):419-27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135961010900077X?via%3Dihub>

59. Nosrati H, Alizadeh Z, Nosrati A, Ashrafi-Dehkordi K, Banitalebi-Dehkordi M, Sanami S, et al. Stem cell-based therapeutic strategies for corneal epithelium regeneration. *Tissue Cell*. 2021; 68:101470. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33248403/>
60. Tavakoli S, Ghaderi Jafarbeigloo HR, Shariati A, Jahangiryan A, Jadidi F, Jadidi Kouhbanani MA, et al. Mesenchymal stromal cells; a new horizon in regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2020; 235(12):9185-9210. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.29803>
61. Vakhshiteh F, Rahmani S, Ostad SN, Madjd Z, Dinarvand R, Atyabi F. Exosomes derived from miR-34a-overexpressing mesenchymal stem cells inhibit in vitro tumor growth: A new approach for drug delivery. *Life Sci*. 2021; 266:118871. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309716/>
62. Shoja A, Sani M, Mirzohreh ST, Ebrahimi MJ, Moafi M, Balaghiraad N, et al. Dental stem cells improve memory and reduce cell death in rat seizure model. *Anat Sci Int*. 2025; 100(1):37-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38782867/>
63. Miura-Yura E, Tsunekawa S, Naruse K, Nakamura N, Motegi M, Nakai-Shimoda H, et al. Secreted factors from cultured dental pulp stem cells promoted neurite outgrowth of dorsal root ganglion neurons and ameliorated neural functions in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Diabetes Investig*. 2020; 11(1):28-38. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6944849/>
64. Yew WP, Djukic ND, Jayaseelan JSP, Kaidonis X, Kremer KL, Choy FC, et al. Delayed Treatment with Human Dental Pulp Stem Cells Accelerates Functional Recovery and Modifies Responses of Peri-Infarct Astrocytes Following Photothrombotic Stroke in Rats. *Cell Transplant*. 2021; 30:963689720984437. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7809304/>
65. He X, Yao W, Zhu JD, Jin X, Liu XY, Zhang KJ, et al. Potent antitumor efficacy of human dental pulp stem cells armed with YSCH-01 oncolytic adenovirus. *J Transl Med*. 2023; 21(1):688. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10546667/>
66. Wang F, Li Z, Lyu FJ, Gao J, Lin J, Liu J, et al. The therapeutic effect of stem cells from human exfoliated deciduous teeth on a rat model of tracheal fistula. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13(1):310. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9284811/>. Errata en: *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13(1):506. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9585749/>
67. Lung Chan AM, Sampasivam Y, Lokanathan Y. Biodistribution of mesenchymal stem cells (MSCs) in animal models and implied role of exosomes following systemic delivery of MSCs: a systematic review. *Am. J. Transl. Res*. 2022; 14(4):2147-2161. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9091132/>
68. Xiong W, She W, Liu Y, Zhou H, Wang X, Li F, et al. Clinical-grade human dental pulp stem cells improve adult hippocampal neural regeneration and cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Theranostics*. 2025; 15(3):894-914. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11700856/>
69. Liu TM. Application of mesenchymal stem cells derived from human pluripotent stem cells in regenerative medicine. *World J. Stem Cells*. 2021; 13(12):1826-1844. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8727229/>
70. Dong X, Kong F, Liu C, Dai S, Zhang Y, Xiao F, et al. Pulp stem cells with hepatocyte growth factor overexpression exhibit dual effects in rheumatoid arthritis. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11(1):229. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7288412/>
71. Gong P, Tian Q, He Y, He P, Wang J, Guo Y, et al. Dental pulp stem cell transplantation facilitates neuronal neuroprotection following cerebral ischemic stroke. *Biomed Pharmacother*.

- 2022; 152:113234. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222006230?via%3Dihub>
72. Naeimi A, Mousavi SF, Amini N, Golipoor M, Ghasemi Hamidabadi H. Therapeutic potential of melatonin-pretreated human dental pulp stem cells (hDPSCs) in an animal model of spinal cord injury. *Sci Rep.* 2024; 14(1):28174. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-78077-z>
73. Garzón I, Martin-Piedra MA, Alaminos M. Human Dental Pulp Stem Cells. A promising epithelial-like cell source. *Med Hypotheses.* 2015; 84(5):516-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25764965/>
74. Hata M, Omi M, Kobayashi Y, Nakamura N, Miyabe M, Ito M, et al. Sustainable Effects of Human Dental Pulp Stem Cell Transplantation on Diabetic Polyneuropathy in Streptozotocine-Induced Type 1 Diabetes Model Mice. *Cells.* 2021; 10(9):2473. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8466318/>
75. Ribeiro VL, Dernowsek JA, Fernandes RR, Pitol DL, Issa JPM, Mazzi-Chaves JF, et al. Repopulation of a 3D simulated periapical lesion cavity with dental pulp stem cell spheroids with triggered osteoblastic differentiation. *Braz Dent J.* 2024; 35:e235847. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11654009/>
76. Martin-Piedra MA, Garzon I, Oliveira AC, Alfonso-Rodriguez CA, Carriel V, Scionti G, et al. Cell viability and proliferation capability of long-term human dental pulp stem cell cultures. *Cytotherapy.* 2014; 16(2):266-77. Disponible en: [https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249\(13\)00774-3/fulltext](https://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465-3249(13)00774-3/fulltext)
77. Asadi-Golshan R, Razban V, Mirzaei E, Rahmanian A, Khajeh S, Mostafavi-Pour Z, et al. Efficacy of dental pulp-derived stem cells conditioned medium loaded in collagen hydrogel in spinal cord injury in rats: Stereological evidence. *J Chem Neuroanat.* 2021; 116:101978. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891061821000612?via%3Dihub>
78. Genç D, Günaydın B, Sezgin S, Aladağ A, Tarhan EF. Immunoregulatory effects of dental mesenchymal stem cells on T and B lymphocyte responses in primary Sjögren's syndrome. *Immunotherapy.* 2022; 14(4):225-247. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35012368/>
79. Hamidabadi HG, Bojnordi MN, Ehsani S. Recovery potential of transplanted oligoprogenitor cells derived from human dental pulp stem cells in Lysophosphatidyl choline demyelination mode. *Bratisl Lek Listy.* 2021; 122(9):621-625. Disponible en: https://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=7350&category_id=171&option=com_virtuemart&vmcchk=1&Itemid=1
80. Xu J, Zhang C, Yan Z, Fan C, Yuan S, Wang J, et al. Dental Pulp Stem Cell Lysate-Based Hydrogel Improves Diabetic Wound Healing via the Regulation of Anti-Inflammatory Macrophages and Keratinocytes. *ACS Appl Bio Mater.* 2024; 7(11):7684-7699. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/385596823_Dental_Pulp_Stem_Cell_Lysate-Based_Hydrogel_Improves_Diabetic_Wound_Healing_via_the_Regulation_of_Anti-Inflammatory_Macrophages_and_Keratinocytes
81. Blanco-Elices C, Chato-Astrain J, Oyonarte S, Bermejo-Casares F, España-López A, et al. Generation of a novel model of bioengineered human oral mucosa with increased vascularization potential. *J Periodontal Res.* 2021; 56(6):1116-1131. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9293188/>

11. ANEXO

Tabla 1. Artículos originales de estudios experimentales con animales

Autores	Año de publicación	Animales de experimentación	Enfermedad a estudio	Forma de recrear la enfermedad	Células madre utilizadas	Vía de administración
Drewry et al. (14)	2024	Ratas Sprague Dawley	Lesión traumática de del nervio facial	Extirpación quirúrgica de 5 mm de la rama bucal del VII	hDPSCs de terceros molares	Sutura a ambos extremos del defecto nervioso de conductos alineados de células madre
	Conclusiones: El uso de conductos de hDPSCs representa una alternativa a los autoinjertos para la reparación de defectos del nervio facial. Siendo buenos para guiar la regeneración axonal y producir recuperación funcional.					
Meng et al. (15)	2020	Ratones Balb/c	Defecto radicular	-	hDPSCs de donantes de 19 a 29 años	Implantación dorsal de una estructura (“sándwich”) formada por una lámina de hDPSCs, un disco dentinario y Matrigel
	Conclusiones: El “sándwich” podría utilizarse para la regeneración dental.					
Merckx et al. (24)	2021	Ratones atímicos nude-foxn1 tm hembra	Neoplasia de cabeza y cuello	Inyección SC en flancos de 1x10 ⁶ células FaDu	hDPSCs de terceros molares de adolescentes de 17 años	Inyección iv, ip, peri o intratumoral de 1x10 ⁶ hDPSCs en 50 µl
	Conclusiones: Las hDPSCs se podrían aplicar de forma segura para el tratamiento de cánceres de cabeza y cuello.					
Ogasawara et al. (25)	2020	Ratones ICR macho (n=20)	Osteoartritis de la articulación temporomandibular	Apertura oral forzada	SHEDs procedentes de niños de 6 a 12 años	Inyección intraarticular de su CM
	Conclusiones: El SHED-CM atenúa la degeneración articular, promueve su regeneración e impide la progresión de la OA de la ATM. No se observaron efectos adversos derivados de su inyección, siendo su uso prometedor para las terapias regenerativas de esta entidad.					
Kong et al. (26)	2021	Ratones C57BL/6 y B6.SJL	Daño hematopoyético por radiación	Irradiación corporal subletal (325 cGy) y letal (700 cGy)	hDPSCs de terceros molares de adultos de 19 a 29 años	Inyección iv de EVs (2.5x10 ⁹ partículas/dosis)
	Conclusiones: Las EVs de las hDPSCs pueden mejorar la regeneración del tejido hematopoyético tras insulto rápido.					
Al-Serwi et al. (27)	2021	Ratas Sprague-Dawley macho (n=30)	Disfunción parotídea secundaria a diabetes mellitus tipo 1	Inyecciones ip de estreptozocina	hDPSCs	Inyección iv 1x10 ⁶ hDPSCs
	Conclusiones: Las hDPSCs recuperaron la disfunción parotídea diabética, siendo prometedoras para su terapéutica.					
Lam et al. (28)	2021	Ratas Sprague-Dawley (n=18)	Degeneración retiniana	Inyección IV de yodato de sodio	hDPSCs	Inyección subretiniana: 3 µl (1x10 ⁵ hDPSCs /µl) Inyección IV: 200 µl (1x10 ⁶ hDPSCs /µl)
	Conclusiones: La administración IV y subretiniana de hDPSCs puede que juegue un rol en la recuperación funcional de los conos.					

Autores	Año de publicación	Animales de experimentación	Enfermedad a estudio	Forma de recrear la enfermedad	Células madre utilizadas	Vía de administración
Correa et al. (31)	2021	Ratas Wistar machos (n=36)	Osteoartritis de rodilla	Inyección de zimosán en la rodilla izquierda	SHEDs	Inyección intraarticular de 8×10^5 células en 4 mL
	Conclusiones: Las SHEDs fueron más efectivas para recuperar alteraciones morfológicas, como el grosor articular y la hipertrofia condrocitaria, al igual que para la expresión de colágeno tipo 2.					
Sarraf et al. (35)	2021	Ratas Wistar macho (n=12)	Lesión del CDP	Exposición y lesión pulpar de los primeros molares de los cuadrantes 1 y 2	hDPSCs	hDPSCs-CM junto a MTA
	Conclusiones: El recubrimiento pulpar con MTA manipulado hDPSCs-CM mejora la formación y organización de puentes dentinarios, al igual que modula la respuesta inflamatoria local gracias a sus citoquinas y factores de crecimiento.					
Ranjbar et al. (37)	2022	Ratas Wistar macho (n=48)	Lesión renal aguda secundaria a quimioterapia	Inyección de 7 de cisplatino	hDPSCs de molares	Inyección iv de 2×10^6 hDPSCs en 200 μ l o 200 μ l de hDPSC-CM
	Conclusiones: La inyección tanto de hDPSCs como de hDPSC-CM produjo recuperación de la lesión renal aguda por cisplatino.					
Chen et al. (40)	2024	Ratones de línea pura (C57BL/6J) hembra	Alopecia secundaria a quimioterapia	Inyección única de ciclofosfamida	hDPSCs	Inyección sc DPSC-CM normóxico o hipóxico
	Conclusiones: El CM normóxico fue un agente citoprotector, mientras que el hipóxico estimuló el crecimiento capilar.					
Azevedo et al. (46)	2024	Ratas Wistar macho	Enfermedad de Parkinson	Infusión bilateral estereotáxica de oxidopamina al fascículo prosencefálico medial	hDPSCs	Trasplante a la pars compacta de la sustancia negra
	Conclusiones: Las hDPSCs evitaron la disminución de neuronas dopaminérgicas, mejorando la función motora.					
He et al. (49)	2023	Ratones nude macho	Neoplasia pulmonar	Inyección SC de 1×10^6 células A549	hDPSCs de cinco donantes de 16 a 30 años	Inyección ip de DPSC-LH
	Conclusiones: El DPSC-LH inhibió la proliferación de células A549 a través de la regulación de genes relacionados con la migración, adhesión y ciclo celular; al igual que mediante mecanismos apoptóticos. Siendo su uso prometedor como alternativa terapéutica al cáncer de pulmón.					
El-Kersh et al. (50)	2020	Ratas Sprague-Dawley macho (n=40)	Diabetes mellitus tipo 1	Inyecciones intraperitoneales de estreptozocina	hDPSCs de terceros molares	Inyección iv 1×10^6 hDPSCs en 100 μ l e intrapancreática (en 10 sitios diferentes)
	Conclusiones: El uso de trasplante de hDPSCs pudiese tener efecto terapéutico sobre la DM1.					
Nitahara-Kasahara et al. (51)	2021	Ratones (C57BL/6 mdx) y perros Beagle (CXMDj)	Distrofia muscular de Duchenne	Se usaron animales modelo de la enfermedad	hDPSCs	Ratones: inyecciones iv a alta (1×10^6) o baja (5×10^5) dosis Perros: inyecciones iv 4×10^6 hDPSCs/kg/semana
	Conclusiones: Las hDPSCs podrían considerarse para la terapéutica de la DMD, habiendo mejorado su histopatología y clínica.					

Autores	Año de publicación	Animales de experimentación	Enfermedad a estudio	Forma de recrear la enfermedad	Células madre utilizadas	Vía de administración
Lin et al. (52)	2021	Ratas Sprague-Dawley macho (n=24)	Osteoartritis	Inyección en las articulaciones de ambas rodillas de ácido yodoacético	hDPSCs de terceros molares de adultos de 18 a 28 años	Inyección de 50 µl de exosomas (5x10 ¹⁰ partículas/mL). Unos sobreexpresaban miR-140-5p y otros no
	Conclusiones: La sobreexpresión de mi-R-140-5p en los exosomas de las hDPSCs atenuó la progresión de OA inhibiendo la apoptosis y promoviendo la reparación condral.					
Chen et al. (53)	2020	Ratas LEW (n=36)	Enfermedad de Parkinson	Inyección intraperitoneal de rotenona	SHEDs	Única inyección iv de 100 µg/mL de su CM
	Conclusiones: Una única inyección de SHED-CM mejoró la sintomatología neurológica, siendo una técnica prometedora para la terapéutica de esta enfermedad. Disminuyó el daño mitocondrial, la cantidad de alfa-sinucleína y la neuroinflamación.					
Paes et al. (56)	2023	Ratas Lewis (n=72)	Avulsión de raíces nerviosas	Avulsión de raíces ventrales (L4-L6) tras hemilamectomía bilateral	hDPSCs	Local: en monocapa (3x10 ⁵ células en 2 µl) o esferoides (50 esferoides)
	Conclusiones: El uso de hDPSCs tanto en monocapa como en esferoides genera recuperación motora y mejora la inmunomodulación.					
Shoja et al. (62)	2025	Ratas Sprague-Dawley macho (n=36)	Epilepsia	Inyección IP de pentilenotetrazol	hDPSCs de terceros molares de adultos de 19 a 29 años	Inyección hipocampal bilateral de 5x10 ⁵ hDPSCs
	Conclusiones: Las hDPSCs representan una alternativa terapéutica prometedora de algunas enfermedades neurodegenerativas.					
Miura-Yura et al. (63)	2020	Ratones C57BL/6 macho	Polineuropatía diabética	Inyección intraperitoneal de estreptozocina	SHEDs de niños de 6 a 12 años	Inyección im de 100 µl de SHED-CM
	Conclusiones: Puede que el SHED-CM mejore la función sensitiva tras incrementar la vascularización nerviosa.					
Yew et al. (64)	2021	Ratas Sprague-Dawley machos	Ictus isquémico	Fototrombosis de la corteza motora de la extremidad anterior	hDPSCs de un individuo de 20 años	Inyección en la zona infartada de 2 µl hDPSCs (al igual que en el tejido cortical)
	Conclusiones: La administración intracerebral de hDPSCs mejoró la recuperación neurológica de la extremidad anterior sin haber modificado el volumen del infarto.					
He et al. (65)	2023	Ratones nude Balb/c hembra	Lesiones neoplásicas	Inyección subcutánea de líneas tumorales SCC152, SW780, HCC1806 y U5A	hDPSCs	Inyección ip, iv y sc de hDPSCs. YSCH-01/hDPSCs IP a dosis baja (2x10 ⁵), intermedia (2x10 ⁶) o elevada (2x10 ⁷)
	Conclusiones: Las hDPSCs cargadas con YSCH-01 ejercieron funciones antitumorales.					
Wang et al. (66)	2022	Ratas Sprague Dawley (n=80)	Fístula traqueal	Resección de tejido con biopsia punch	SHEDs de niños de 6 a 12 años	Inyección local o iv de 1x10 ⁷ células
	Conclusiones: La administración de SHEDs IV redujo la inflamación pulmonar y su trasplante aceleró la reparación de la fistula.					
Xiong et al. (68)	2025	Ratones 3xTg-AD	Enfermedad de Alzheimer	Se usaron animales modelos de la enfermedad	hDPSCs de terceros molares de adultos de 20 a 35 años	Inyección hipocampal bilateral de 1x10 ⁵ hDPSCs en 5 µl
	Conclusiones: La administración hipocampal de hDPSCs, en estadios precoces de la enfermedad de Alzheimer, puede mejorar el deterioro cognitivo a través de la modificación de su fisiopatología.					

Autores	Año de publicación	Animales de experimentación	Enfermedad a estudio	Forma de recrear la enfermedad	Células madre utilizadas	Vía de administración
Dong et al. (70)	2020	Ratones DBA/1 (n=10)	Artritis reumatoide	Inyección intradérmica de adyuvante completo de Freund junto a una emulsión de colágeno II bovino	hDPSCs de terceros molares de varones adultos de 19 a 29 años	Única inyección iv de hDPSCs (1×10^6) o hDPSCs-HGF (1×10^6)
Gong et al. (71)	2022	Ratas Sprague Dawley macho	Ictus isquémico	Oclusión transitoria de la ACM	hDPSCs	Inyección intracraneal de 1×10^5 hDPSCs/5 μ l
Naeimi et al. (72)	2024	Ratas Sprague-Dawley macho (n=42)	Lesión medular	Compresión medular a nivel de T9-T10	hDPSCs de terceros molares de adultos de 18-25 años	Inyección iv
Hata et al. (74)	2021	Ratones Balb/cAJcl-nu/nu macho	Polineuropatía secundaria a diabetes mellitus tipo 1	Inyección intraperitoneal de estreptozocina	hDPSCs de terceros molares de individuos de 13 a 23 años	Inyección de 1×10^5 hDPSCs/extremidad posterior en 0.2 μ l (a través de 10 sitios)
Asadi-Golshan et al. (77)	2021	Ratas Sprague-Dawley macho	Lesión medular compresiva	Compresión medular a nivel de T7 tras laminectomía	SHEDs	Inyección local de su CM, con o sin hidrogel colágeno
Hamidabadi et al. (79)	2021	Ratas Sprague Dawley hembra (n=5)	Enfermedades desmielinizantes	Inyección de lisofosfatidilcolina en cuerpo caloso	hDPSCs	Inyección en cuerpo caloso de 2×10^5 oligoprogenitores derivados de hDPSCs
Xu et al. (80)	2024	Ratones ICR macho y C57BL/6J hembra	Lesiones cutáneas en el contexto de diabetes mellitus tipo 1	Inyección intraperitoneal de estreptozocina, junto con heridas cutáneas de espesor total con punch	hDPSCs	Inyecciones sc de 200 μ l DPSCsLH
Blanco et al. (81)	2021	Ratones atímicos nude Foxn1nu-/Foxn1nu-	Defecto dérmico	Extracción quirúrgica de un área de piel interescapular	hDPSCs	Aplicación de modelo de mucosa oral humana con 2.5×10^5 fibroblastos de mucosa oral y 2.5×10^5 hDPSCs no diferenciadas y diferenciadas a línea endotelial