

# Caracteres Histológicos - Moleculares del Cemento Dental. La matriz no fibrilar y su rol en el origen, el mantenimiento y la regeneración tisular

*Histological - Molecular Characteristics of Dental Cement. The non-fibrillar matrix and its role in the origin, maintenance and tissue regeneration.*

*Características Histológicas - Moleculares do Cimento Dentário. A matriz não fibrilar e seu papel na origem, manutenção e regeneração tecidual.*

Verónica Trillo<sup>1</sup>  009-0001-7546-5959

Carolina Dalies<sup>2</sup>  0000-0002-2489-6599

Agustín Cataldo<sup>2</sup>  009-0003-9342-9809

Gabriel Tapia<sup>2</sup>  0000-0003-4563-9142

DOI: 10.22592/ode2023n42e330



## Resumen

El cemento es un tejido conjuntivo con la particularidad de que su matriz orgánica esta mineralizada. Dentro de sus componentes es posible identificar a las células donde podemos reconocer a los cementoblastos, los cementocitos y en ciertas condiciones los cementoclastos. En la matriz orgánica hay dos componentes, uno fibrilar representado principalmente por el colágeno tipo I, y otro no fibrilar el cual incluye moléculas diversas capaces de producir una variada cantidad de funciones. Al ser un conectivo mineralizado, la hidroxiapatita articula con la matriz orgánica para producir esta mineralización.

El objetivo del presente trabajo es realizar una actualización de las características histológico - moleculares del cemento, y en especial de los componentes de matriz extracelular de tipo no fibrilar, y como estas aportan al mantenimiento y regeneración tisular.

**Palabras clave:** Cemento Dental / Matriz no fibrilar / Regeneración

1 Especialista en Periodoncia – Facultad de Odontología – Udelar.

2 Cátedra de Histología – Facultad de Odontología – Udelar.

Fecha de recibido: 27/9/2023 - Fecha de aceptado: 12/11/2023

## Abstract

Cementum is a connective tissue with the particularity that its organic matrix is mineralized. Within its components is possible to identify the cementoblasts, the cementocytes and in certain conditions the cementoclasts. In the organic matrix there are two components, one fibrillar, represented mainly by collagen type I, and another non-fibrillar, which includes diverse molecules capable of producing a varied number of functions. Being a mineralized connective, the hydroxyapatite that articulates with the organic matrix to produce this mineralization.

The objective of this work is to update the histological-molecular characteristics of cement, and especially the non-fibrillar extracellular matrix components, and how these contribute to maintenance and tissue regeneration.

**Keywords:** Cementum, non-fibrillary matrix, Regeneration

## Resumo

O cimento é um tecido conjuntivo com a particularidade de sua matriz orgânica ser mineralizada. Dentro dos seus componentes encontramos as células onde podemos identificar os cementoblastos, os cementócitos e em certas condições os cementoclastos. Na matriz orgânica encontramos dois componentes, um fibrilar, representado principalmente pelo colágeno tipo I, e outro não fibrilar, que inclui diversas moléculas capazes de produzir um variado número de funções. Por ser um conjuntivo mineralizado, encontramos a hidroxiapatita que se articula com a matriz orgânica para produzir esta mineralização.

O objetivo deste trabalho é atualizar as características histológico-moleculares do cimento, e principalmente dos componentes da matriz extracelular não fibrilar, e como estes contribuem para o manutenção e regeneração tecidual.

**Palavras-chave:** Cimento, Matriz não fibrilar, Regeneração

## Introducción

El cemento es un tejido conjuntivo que se sitúa en la raíz del diente, presentando la particularidad de que su matriz orgánica tiene la capacidad de mineralizarse. Al ser un tejido conjuntivo presenta tres componentes básicos como son las células, la matriz fibrilar y los componentes de matriz no fibrilar, con la particularidad de que la matriz orgánica esta mineralizada y podría considerarse un cuarto componente estructural. <sup>(1)</sup>. Dentro de las células encontramos a los cementoblastos, que son células especializadas en la secreción y síntesis de todos los componentes de la matriz, las mismas se topografían en la superficie del tejido, siendo consideradas por algunos autores como células

del ligamento periodontal (LP), tejido con el cual se relacionan íntimamente. A nivel morfológico presentan aspecto globuloso a cuboideo, con núcleo único de localización central, con organoides de cantidad variable de acuerdo al grado de funcionalidad, siendo más abundantes en las células con mayor actividad metabólica <sup>(1)</sup>. Los cementoblastos pueden ser cubiertos por matriz del cemento y quedar inmersos en cavidades denominadas cementoplastos, pasándose a llamar cementocitos, modificando su morfología a células aplanadas, y a nivel intracelular transformándose en células con muy escasos organoides <sup>(2)</sup>.

Como mencionamos, al considerar la matriz extracelular encontramos dos fases bien definidas: por un lado la fibrilar, que se encuentra

representada principalmente por moléculas de colágeno tipo I, y la no fibrilar a nivel genérico representada por diferentes sustancias como la proteínas asociadas a los procesos de mineralización, factores de crecimiento, entre otros. Podrían agruparse de acuerdo a sus funciones, a su naturaleza o a la participación en procesos diversos que se dan en el tejido <sup>(2)</sup>.

El objetivo del presente trabajo es realizar una actualización de las características histológico - moleculares del cemento, y en especial de los componentes de matriz extracelular de tipo no fibrilar, y como estas aportan al mantenimiento y regeneración tisular.

### Metodología

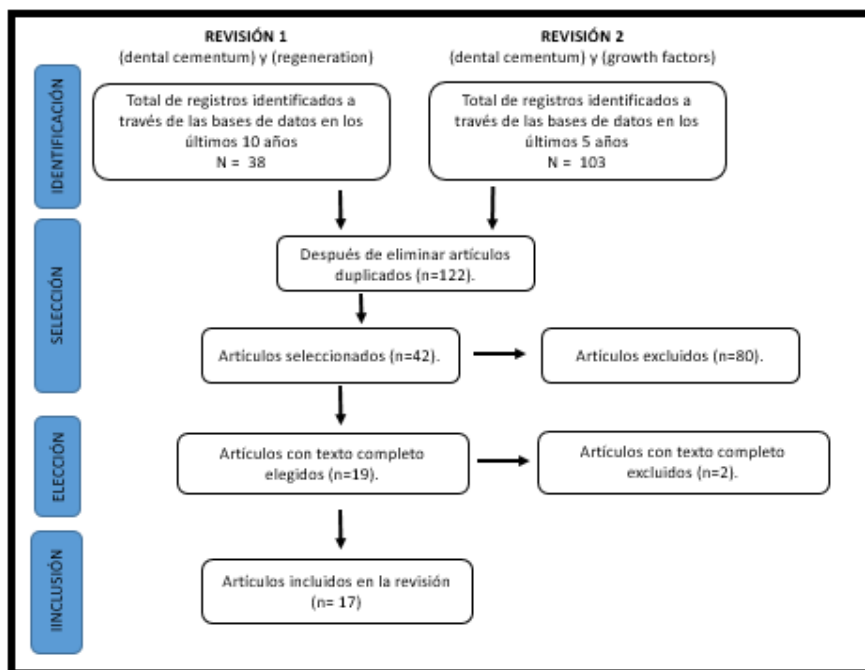
Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos PubMed MEDLINE, Google Scholar y LILACS, incluyendo artículos de los últimos 5 años en humanos. Se utilizaron los descriptores (dental cementum) y (regeneration) en una primera búsqueda y (dental cementum) y (growth factors) en una segunda instancia. La búsqueda fue realizada en los meses de agosto y septiembre del 2022. El re-

sultado en una primera instancia fue de 122 artículos, luego de una revisión exhaustiva se seleccionaron 42 artículos y de ellos se eligieron 19 y finalmente se incluyeron 17. Los criterios de inclusión correspondieron a la pertinencia de los artículos en relación al vínculo con los objetivos planteados. La redacción del trabajo final requirió incluir 3 referencias vinculadas a textos disciplinares necesarios para describir ciertos aspectos genéricos del tema.

### Desarrollo

El cemento dental, es un tejido conjuntivo con la matriz orgánica mineralizada, pudiendo entonces identificar cuatro elementos estructurales como son las células, las dos fases de la matriz orgánica (fibrilar y no fibrilar), y la fase inorgánica representada por la hidroxiapatita y otros componentes inorgánicos.

La matriz orgánica de tipo no fibrilar se encuentra compuesta por 5 grupos de sustancias que presentan la particularidad de participar en diversos procesos fisiológicos del tejido <sup>(2)</sup>. Las moléculas son las siguientes:



1. Proteínas morfogenéticas óseas (BMP).
2. Factores epiteliales.
3. Proteínas de la matriz para la unión celular (BSP y OPN).
4. Proteínas Gla (Proteína Gla ósea -osteocalcina, Proteína Gla de la matriz).
5. Fosfatasa Alcalina (FA).

### 1. Proteínas Morfogenéticas Óseas (BMP)

Las BMP pertenecen a la súper familia de factores de crecimiento transformantes B (TGF-B). Se dividen en al menos 4 subgrupos de acuerdo a las funciones que cumple cada una de ellas <sup>(2)</sup>, son las siguientes:

- BMP 2/BMP 4;
- BMP 5 (también conocidas como Proteína osteogénica 1), 6, 7, 8 a y 8 b;
- BMP 9 y 10;
- BMP 12, 13 y 14 (también conocida como BMP 1 derivada del cartílago).

Actúan a través de receptores transmembrana de serina y treonina proteína quinasa. Varias BMP como las BMP 2, 4 y 7 promueven la diferenciación de los preosteoblastos y células precursoras de cementoblastos. También, en algunos modelos experimentales y en ciertas situaciones clínicas han inducido la regeneración periodontal <sup>(3)</sup>.

Un estudio realizado por Hakki y cols. <sup>(4)</sup> mostró los efectos de la BMP7 sobre los cementoblastos, comprobando que regula la expresión de genes asociados al tejido mineralizado, estimulando la biomineralización mediada por cementoblastos in vitro <sup>(5)</sup>. Existen evidencias que es capaz de promover la cementogénesis cuando está en contacto con la matriz extracelular de la dentina produciendo la diferenciación de cementoblastos y la mineralización de la matriz <sup>(6)</sup>. Las BMP2 inhiben la diferenciación y mineralización de fibroblastos, por lo tanto, no pueden promover la regeneración de cemento y el ligamento periodontal <sup>(6)</sup>. Así mismo Ripamonti U. <sup>(7)</sup> planteo la importancia de que las BMP7

junto a la molécula de BMP 2 participan en el proceso de cementogénesis a nivel radicular.

Yong y cols. <sup>(8)</sup> han visto cómo pueden evidenciarse moléculas como el factor neurotrófico ciliar (CNTF), que mediante la inhibición de las BMP, en particular la 7, pueden producir la inhibición de procesos biológicos como la cementogénesis y puede desencadenar la autofagia, generando insumos que podrían orientarnos a la facilitación de la reabsorción radicular inflamatoria durante el movimiento dental ortodóncico. Moon y cols. <sup>(9)</sup> han sugerido que la señalización Hedgehog (Hh) estaría involucrada en la diferenciación de cementoblastos, así como en la regulación de BMP7, presentándose como un posible objetivo terapéutico para el tratamiento y regeneración periodontal.

### 2. Factores epiteliales

Dentro de los factores epiteliales, las moléculas de señalización que intervienen en la morfogénesis de la corona y la raíz serían las mismas, estas incluirían según Nanci <sup>(3)</sup> a las siguientes:

- las proteínas de la matriz del esmalte (EMP),
- la proteína relacionada con la hormona paratiroidea
- los constituyentes de la membrana basal

Las EMP no han sido encontradas sistemáticamente a lo largo de la raíz, pero no se descarta el hecho de que puedan influir en la diferenciación de odontoblastos y cementoblastos en etapas tempranas de la formación radicular <sup>(3)</sup>.

Un derivado de la matriz del esmalte que son las moléculas de amelogenina, estas son usadas clínicamente para estimular la reparación y regeneración. Se expresa en células de la vaina radicular de Hertwig, odontoblastos, cementoblastos y células del ligamento periodontal. Esta proteína también tiene efectos biológicos en las células de origen ectomesenquimático, como ser en las del ligamento periodontal y en los fibroblastos gingivales <sup>(9)</sup>. Durante la diferenciación de cementoblastos intervienen en

el periodonto adulto para inducir a las células ectomesenquimáticas no diferenciadas al fenotipo de cementoblastos <sup>(2)</sup>. También se ha descubierto la expresión de amelogenina en células madre hematopoyéticas, macrófagos, megacariocitos, cerebro de rata y células mioepiteliales. La amelogenina tiene un rol regulador en el reclutamiento y diferenciación de las células monocíticas de la médula ósea para convertirse en células que reabsorben la matriz de tejidos óseos y al cemento, como ser osteoclastos y cementoclastos respectivamente <sup>(2)</sup>.

Estudio realizado en ratones por Huang y col. <sup>(10)</sup> en 2009, ya aportaban conocimientos sobre la acción de la vaina radicular de Herwig (VRH) en el cemento. Las células de la VRH sintetizan Proteínas de Adhesión del Cemento (CAP) y la Proteína del Cemento 1 (CEMP 1), células capaces de participar en la producción del cemento, con una actividad mayor de la Fosfatasa alcalina (ALP), favoreciendo la formación del cemento acelular o libre de células incluidas <sup>(10)</sup>. Las células de la VRH y los restos epiteliales de Malassez son una población única en el ligamento periodontal y juegan un papel clave esencial en la reparación del cemento. Podrían diferenciarse en cementoblastos a través de la transformación epitelial mesenquimal. Un estudio in vitro presentado en el año 2011 por Nam y col. <sup>(11)</sup> mostró que la VRH / restos epiteliales de Malassez contienen células madre primitivas que expresan marcadores de células madre epiteliales. Estudios sugieren que los Restos Epiteliales de Malassez son células madre epiteliales con capacidad de diferenciarse en células epiteliales o ectomesenquimales y tienen un papel importante en la reparación / regeneración periodontal <sup>(12)</sup>. Los Derivados de la Matriz del Esmalte al inducir la expresión de la CAP y la CEMP1 se cree pueden promover la diferenciación de las células del folículo dental o saco dentario en un fenotipo de cementoblasto en lugar de fenotipo de osteoblasto. Según Kémoun y col. en 2007 <sup>(13)</sup>, las células del folículo dental o saco dentario son positivas para

la CAP y la CEMP1 cuando se estimulan con EMD o BMP 2/7. La CAP se une a la fibronectina, pero tiene una unión mucho más fuerte con la HA. Esta proteína se une selectivamente a las células del ligamento periodontal y es compatible con la unión de las células del LP a la superficie radicular.

La mayor expresión de la CAP en esta etapa temprana de la cementogénesis tiene que ver con su función de promover la proliferación celular. La CEMP1 en cambio, tiene una función más importante en el control del proceso de mineralización en la etapa temprana durante la cementogénesis <sup>(12)</sup>. La CEMP1 facilita la unión de las células del ligamento periodontal, la proliferación y diferenciación de cementoblastos en lugar de osteoblastos. Además de promover la formación de tejido mineralizado, existen carbohidratos unidos a la CEMP1, la glicosilación podría afectar la función de la proteína durante el proceso de mineralización ya que, como su superficie es aniónica puede unir iones  $Ca^{2+}$  y así regular el crecimiento de cristales de HA. La CEMP1 parece ser una proteína fosforilada porque los anticuerpos contra la Serina de fósforo y la Treonina de fósforo reaccionan de forma cruzada con ella. El fosfato favorece la unión de  $Ca^{2+}$  a la proteína, y también las proteínas asociadas al proceso de mineralización como ser la Sialoproteína y Osteopontina, están altamente fosforiladas <sup>(9)</sup>. Promueve la nucleación de cristales de Fosfato octacálcico <sup>(14)</sup>. El Fosfato octacálcico interviene en una fase transitoria mientras ocurre el crecimiento de los cristales. En el caso de cristales pequeños, el Fosfato octacálcico se transforma en HA por hidrólisis y solo puede detectarse en cristales grandes. Ambas Proteínas del cemento son de importancia por su posible papel en la histo diferenciación de células madre periodontales, induciendo su diferenciación y regulando el proceso de mineralización biológica asociado con la formación del cemento. También es de destacar el papel sinérgico de las proteínas asociadas al esmalte y las proteínas de cemento en

estos procesos. La rCEMP1 tiene afinidad por la hidroxiapatita (HA), y afecta la morfología de los cristales. Induce la formación de cristales polimorfos, por lo que es necesaria para la síntesis de los mismos en forma de aguja y juega un rol importante en el proceso de biomineralización<sup>(9)</sup>. Se ha demostrado que el péptido derivado del extremo N de CEMP1 promueve la diferenciación de las células del ligamento periodontal hacia un fenotipo similar a la mineralización y este péptido bioactivo posee propiedades osteoinductivas y osteogénicas<sup>(12)</sup>.

### **3. Proteínas de la matriz para la unión celular: la Sialoproteína Ósea y la Osteopontina.**

De este grupo existen dos moléculas altamente representativas como son las Sialoproteínas Óseas (BSP) y la Osteopontina (OPN), que son multifuncionales asociadas a procesos de mineralización y en especial a la formación de cemento en el desarrollo y reparación de los tejidos periodontales<sup>(15)</sup>. Son fosfoproteínas que llenan los espacios creados cuando se ensambla el colágeno y permiten que la deposición mineral se extienda por toda la malla de colágeno, regulando de esta manera el crecimiento y la nucleación de los cristales de HA<sup>(15)</sup>. Contienen secuencias de Arginina, Glicina, Acido Aspártico que median la adhesión celular a la raíz que se está formando. El equilibrio entre las actividades de estas moléculas podría mantener el ligamento periodontal no mineralizado entre el cemento y hueso alveolar.

En el periodonto, la OPN se expresa por las células en contacto próximo al cemento acelular o libre de células incluidas, así como por los cementocitos. La expresión de la BSP afecta la formación de cemento y la fijación periodontal porque promueve la mineralización en la raíz lo que permite anclar las fibras del ligamento periodontal. Durante la formación de la raíz se localiza en células que recubren la superficie de cemento, modulando el proceso de ce-

mentogénesis e interviniendo en el proceso de quimioatracción, adhesión y diferenciación de los cementoblastos. Se cree que ambas juegan un papel importante en la diferenciación de las células progenitoras a cementoblastos<sup>(16)</sup>. Liu y cols. evidenciaron que se promueve la diferenciación de cementoblastos y la mineralización del cemento a través de la señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina, lo que contribuye a una estrategia potencial en la terapia regenerativa periodontal<sup>(17)</sup>. Li y cols.<sup>(18)</sup> han podido demostrar como la expresión de tensiones puede activar mediadores como PTH1R (Receptor de hormona Paratiroidea 1), que sobre expresan OPN y otras moléculas del periodonto, regulando indirectamente la formación de cementoblastos.

### **4. Proteínas Gla**

Las proteínas Gla son las proteínas enriquecidas con Acido  $\gamma$ - carboxiglutámico, un aminoácido que se une al calcio. OCN (Bone Gla Proteín) (proteína ósea del acido gama carboxiglutámico) es un marcador de maduración de los osteoblastos y cementoblastos y regula la extensión de la mineralización<sup>(2)</sup>. Esta hormona derivada del osteoblasto puede regular la secreción de insulina y el gasto de energía. La MGP (Matriz Gla protein) o proteína de la matriz del ácido gama carboxiglutámico, se vio en los tejidos periodontales y como inhibidor de la mineralización podría preservar el ancho del ligamento periodontal y prevenir la hipercalcificación de la superficie de cemento. Es secretada por las células formadoras de cemento y se incorpora al frente de la mineralización. Ambas proteínas actuarían como reguladores negativos de la mineralización, pero en diferente medida, porque la OCN también inhibe la conversión de brushita en hidroxiapatita. Yang y cols. en 2018<sup>(19)</sup> ofrecen evidencias que YAP1 es capaz de mejorar la mineralización ejerciendo su efecto sobre el cementoblasto.

## 5. Fosfatasa Alcalina

La Fosfatasa alcalina (FA) es una enzima de glucoproteína que hidroliza grupos fosfato a PH alcalino y también inhibe la actividad de Pirofosfatasa, ATPasa y Proteína fosfatasa a pH neutro<sup>(2)</sup>. Tiene una alta expresión en las células del ligamento periodontal donde interviene en el metabolismo del fosfato y la formación de cemento en sus diversas modalidades. Una de las principales funciones es la hidrólisis del Pirofosfato inorgánico que es un inhibidor de la formación de hidroxiapatita. Los cementoblastos son sensibles a los niveles de pirofosfato inorgánico/fosfato inorgánico en la matriz extracelular. Los cambios que puedan darse con respecto a los niveles la ALP tienen un efecto importante en la función de los osteoblastos y en la mineralización de la matriz, por lo tanto se deduce su participación clave en la mineralización del tejido óseo y el cemento<sup>(20)</sup>. Se plantea como estrategia para obtener una regeneración más predecible de cemento, buscar reducir el Pirofosfato inorgánico mediante la modulación del Pirofosfato inorgánico/ Fosfato inorgánico en el periodonto y así aumentar la neoformación del cemento.

La Fosfatasa alcalina, junto a las metaloproteinasas, los proteoglucanos y varios factores de crecimiento (IGF, TGF-B y factor de crecimiento plaquetario), son moléculas, dentro de los tejidos periodontales que regulan actividades

diversas entre ellas la de los cementoblastos, ya sea en relación a la diferenciación y la actividad de los mismos. En la unión dentina - cemento se observa gran cantidad de proteoglucanos y se considera que puedan estar involucradas en la mineralización inicial y adherencia de las fibras, junto con otras proteínas no colágenas de la matriz, como la BSP y la OPN<sup>(3,9)</sup>.

Estudios in vitro han mostrado que las células del ligamento que son ALP positiva también expresan niveles más altos de genes relacionados con la mineralización (BSP y OCN) que las células del ligamento negativas para fosfatasa. Todas estas propiedades de la ALP pueden permitir crear terapias basadas en la Proteína del Cemento 1 para la regeneración periodontal<sup>(3)</sup>. Los factores de crecimiento representan una gran familia de proteínas polipeptídicas, se unen a receptores celulares y guían el comportamiento celular, como ser la unión celular, la supervivencia de las mismas, la proliferación, la quimiotaxis y la diferenciación. De esa manera logran el crecimiento de determinados tejidos. Se expresan en el tejido durante su remodelación fisiológica o después de un trauma. Su producción está regulada por la expresión génica y la diferenciación de células madre<sup>(5,6)</sup>.

El siguiente cuadro resume algunas de las moléculas de la matriz no fibrilar que participan en diversas funciones vinculadas a la Cementogénesis:

Molécula	Autor que la desarrolla	Función
BMP2	Ripamonti y col <sup>(7)</sup>	Diferenciación de células del cemento.
BMP7	Yong y col <sup>(4)</sup>	Estimula la bio mineralización.
EMP	Nanci <sup>(3)</sup>	Diferenciación de Cementoblastos
Amelogenina		Diferenciación de Cementoblastos y otras células conjuntivas.
CAP	Huang y col <sup>(10)</sup>	Promueve la proliferación
CEMP1	Kemoun y col <sup>(13)</sup> Huang y col <sup>(10)</sup>	Promueve la mineralización Diferenciación de Cementoblastos
BSP	Fu <sup>(15)</sup>	Promueve la Mineralización
OPN	Li <sup>(16)</sup>	Promueve la Mineralización
Proteínas GLA	Yang <sup>(19)</sup>	Inhibe la mineralización
FA	Sacramento <sup>(20)</sup>	Promueve la mineralización.

## Discusión

Son diversas las evidencias existentes en relación a las funciones que desarrollan los componentes de la matriz extracelular del cemento, y en especial la variedad de elementos que constituyen la porción no fibrilar de la misma.

Al pensar la fisiología del tejido podemos evidenciar que en la diferenciación celular participan BMP2 según Ripamonti y col<sup>(7)</sup>, EMP según Nanci<sup>(3)</sup> y CEMP1 según Huang y col<sup>(10)</sup>. También existen estudios vinculados a la participación en la actividad proliferativa tal como lo enuncian Huang y col<sup>(10)</sup> que acercan evidencias de dicho rol de la CAP. Varias moléculas participan en la mineralización como CEMP1 según Huang y col<sup>(10)</sup>, o BSP según Fu<sup>(15)</sup>, u OPN de acuerdo a lo evidenciado por Li<sup>(16)</sup>, o FA de acuerdo a lo expresado por Sacramento<sup>(20)</sup>, o BMP7 según lo plantado por Yong y col<sup>(4)</sup>. Hemos encontrado evidencia que también existen moléculas que inhiben la mineralización tal como expresa Yang<sup>(19)</sup>, nos referimos a las proteínas GLA.

Las proteínas de la familia de las BMP así mismo, pueden regular diferentes aspectos en relación al cemento. Según Hakki<sup>(4)</sup>, la BMP 7 regula la expresión de diversos genes. Otros estudios nos muestran una mayor especificidad en relación a esas funciones, donde Carmagnola<sup>(6)</sup> habla de promover la mineralización al igual que Smith<sup>(5)</sup>. Yong<sup>(8)</sup> aporta a esas evidencias que cuando aparecen otras moléculas como CNTF esta molécula puede inhibir la acción de esta BMP. En esta familia vemos a la BMP2 que según Ripamonti y col<sup>(7)</sup> se vincularía a la diferenciación de cementoblastos.

Las amelogeninas, proteínas producidas por células epiteliales de diversos epitelios con función odontogénica, son otras proteínas de la matriz no fibrilar sobre las cuales se detectan importantes evidencias. Arzate<sup>(9)</sup> plantea que puede tener acción sobre células ectomesenquimáticas indiferenciadas, y Garant<sup>(2)</sup> plantea que puede dar origen no solo a cementoblastos sino también a células conectivas de diferentes

estirpes como células madre hematopoyéticas, macrófagos, megacariocitos, cerebro de rata y células mioepiteliales. También tiene un rol regulador en el reclutamiento y diferenciación de las células monocíticas de la médula ósea para convertirse en células que reabsorben la matriz de tejidos óseos y al cemento, como ser osteoclastos y cementoclastos respectivamente<sup>(2)</sup>

La Vaina Radicular de Hertwig (VRH) como estructura epitelial que participa en la Odontogénesis, es muy activa en la formación radicular. Es capaz de sintetizar CAP y CEMP 1 como plantea Huang<sup>(10)</sup>, y es capaz de inducir células periodontales produciendo biomineralización tal como afirma Arzate<sup>(9)</sup>. CEMP1 así mismo, puede presentar actividades diversas como plantea Montoya, al controlar la mineralización o presentar un rol bioactivo con propiedades osteogénicas u osteoprogenitoras.

Un elemento particular que autores como Nam y col.<sup>(11)</sup> mostraron que que la VRH / restos epiteliales de Malassez contienen células madre primitivas que expresan marcadores de células madre epiteliales. Montoya y col<sup>(12)</sup> también aportaron evidencias en este sentido, al evidenciar que los restos epiteliales de Malassez se forman por células madre epiteliales con capacidad de diferenciarse en células epiteliales o ectomesenquimales y tienen un papel importante en la reparación / regeneración periodontal.

Las evidencias existentes permiten corroborar que las BSP al igual que las OPN participan de la mineralización tal como expresa Fu<sup>(15)</sup>. Sin embargo Li<sup>(16)</sup> aporta que BSP podría participar también en la diferenciación de Cementoblastos, mostrando como existen moléculas con acciones polimodales a nivel de esta estructura tisular.

También al analizar la mineralización, vemos que las proteínas Gla tal como lo plantea Garant<sup>(2)</sup>, Runx2 como menciona Rodriguez y col<sup>(20)</sup> y OSX de acuerdo a la mención de Choi y col<sup>(21)</sup>. Sin embargo aparecen factores represores de esta función como lo marca Fu<sup>(22)</sup>, al



mostrar la represión que REV-ERBs genera sobre OSX, lo que impide que se desarrollen los procesos de mineralización, mostrando que este proceso requiere de un mecanismo de control muy selectivo e intrincado.

La Fosfatasa alcalina (FA) tiene una alta expresión en las células del ligamento periodontal donde interviene en el metabolismo del fosfato y por tanto en la mineralización, que tal como describe Sacramento y col<sup>(24)</sup> regulan la función de células diversas como osteoblastos y cementoblastos. Estos estudios sobre estas moléculas podrían modular la neoformación de cemento, estando involucradas en la mineralización junto a BSP y OPN tan como plantean

La Fosfatasa alcalina, junto a las metaloproteinasas, los proteoglicanos y varios factores de crecimiento (IGF, TGF-β y factor de crecimiento plaquetario), son moléculas, dentro de los tejidos periodontales que regulan actividades diversas entre ellas la de los cementoblastos, ya sea en relación a la diferenciación y la actividad de los mismos. En la unión dentina - cemento se observa gran cantidad de proteoglicanos y se considera que puedan estar involucradas en la mineralización inicial y adherencia de las fibras, junto con otras proteínas no colágenas de la matriz, como la BSP y la OPN tal como plantean NAnCi<sup>(3)</sup> y Arzate<sup>(9)</sup>.

Al pensar en la regeneración tisular y los componentes de la matriz no fibrilar del cemento podemos evidencia que según plantea Montoya<sup>(12)</sup> puede constatar el rol de CEMP1 en la regulación de la mineralización de la matriz del cemento, o EMP en la producción de matriz del cemento así como en la activación de procesos reabsortivos del mismo tal como plantean

Garant<sup>(2)</sup> y Nanci<sup>(3)</sup>. En estudios experimentales Nanci<sup>(3)</sup> ha visto como BMP2 también es importante en la inducción de la regeneración. Además de las moléculas de la matriz no fibrilar, vemos que la regeneración tisular se puede ver favorecida por células de la VRH, quienes podrían participar en fenómenos particulares como la llamada transformación epitelio mesenquimática tal como describen Nam<sup>(11)</sup> y Montoya (12), siendo un elemento a profundizar y prestar especial atención por las posibilidades terapéuticas que podrían surgir de estas.

## Conclusiones

Podemos evidenciar la importancia de los componentes de la porción no fibrilar de la matriz del cemento, ya sea en su origen (Cementogénesis), o en el mantenimiento del tejido en diferentes situaciones fisiológicas que puede originarse frente a fenómenos patológicos o terapéuticos.

Además de un aporte conceptual, el trabajo genera insumos para la toma de decisiones en la clínica odontológica. Ya que estas se basan en evidencias y certezas que permiten orientar la conducta clínica amparada en el conocimiento del terreno biológico donde se desarrolla la misma.

Pudimos constatar que la regeneración tisular y el mantenimiento del cemento depende tanto de la composición de la matriz extracelular, así como las células de la vaina radicular de Hertwig y los restos epiteliales de Malassez, que se cree pueden transformarse en células mesenquimales y estas transformarse en cementoblastos para cumplir sus funciones específicas.

## Bibliografía

1. Gomez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. Periodonto de inserción: cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. En: Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. Ciudad de México. Panamericana. 4 ed., 2019. p267- 299.
2. Garant P. Root Formation and Cementogenesis. Oral Cells and Tissues. 1era ed. Canada: Quintessence, 2003. p179-194.

3. Nancy A. Periodontium. Ten Cate's Oral Histology. 9 ed. Montreal. Elsevier, 2017. p193-217.
4. Hakki SS, Foster BL, Nagatomo KJ, Bozkurt SB, Hakki EE, Somerman MJ, Nohutcu RM. Bone morphogenetic protein-7 enhances cementoblast function in vitro. *J Periodontol* 2010; 81: 1663–1674.
5. Smith PC, Martínez C, Cáceres M, Martínez J. Research on growth factors in periodontology. *Periodontol* 2000. 2015; 67: 234-250
6. Carmagnola D, Pellegrini G, Dellavia C, Rimondini L, Varoni E. Tissue engineering in periodontology: Biological mediators for periodontal regeneration. *The International Journal of Artificial Organs*.2019; 1-17
7. Ripamonti U, Developmental pathways of periodontal tissue regeneration: Developmental diversities of tooth morphogenesis do also map capacity of periodontal tissue regeneration? *J Periodontal Res*; 54(1): 10-26, 2019 Feb
8. Yong, J Gröger, S; Von Bremen, J; Ruf, S. Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) Inhibits In Vitro Cementoblast Mineralization and Induces Autophagy, in Part by STAT3/ERK Commitment. *Int J Mol Sci*; 23(16)2022 Aug 18
9. Arzate H., Zeichner-Davis M., Mercado-Celis G. Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. *Periodontol*. 2000. 2015; 65: 211-233.
10. Huang X, Bringas P Jr, Slavkin HC, Chai Y. Fate of HERS during tooth root development, *Dev Biol*. 2009 Oct 1;334(1):22-30. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.06.034. Epub 2009 Jul 1.
11. Nam H, Kim J, Park J, Park JC, Kim JW, Seo BM, Lee JC, Lee G. Expression profile of the stem cell markers in human Hertwig's epithelial root sheath/Epithelial rests of Malassez cells. *Mol Cells*. 2011 Apr;31(4):355-60. doi: 10.1007/s10059-011-0045-3. Epub 2011 Feb 22.
12. Montoya G, Correa R, Arenas J, Hoz L, Romo E, Arroyo R, Zeichner- Davis M, Arzate H. Cementum protein 1-derived peptide (CEMP 1-p1) modulates hydroxyapatite crystal formation in vitro.*J Pep Sci*. 2019; 1-11.
13. Kémoun P, Laurencin-Dalieux S, Rue J, Vaysse F, Roméas A, Arzate H, Conte-Auriol F, Farges JC, Salles. Localization of STRO-1, BMP-2/-3/-7, BMP receptors and phosphorylated Smad-1 during the formation of mouse periodontium. *Tissue Cell*. 2007 Aug;39(4):257-66. doi: 10.1016/j.tice.2007.06.001. Epub 2007 Jul 26.
14. Nuñez J, Vignoletti F, Caffesse R, Sanz M. Cellular therapy in periodontal regeneration. *Periodontology* 2000. 2019; 79 (1): 107-116
15. Fu, L; Wang, M; Zhu, G; Zhao, Z; Sun, H; Cao, Z; Xia, H REV-ERBs negatively regulate mineralization of the cementoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*; 587: 9-15, 2022 01 08.
16. Li, Shengnan; Li, Fan; Zou, Shujuan; Zhang, Li; Bai, Yuxing. PTH1R signalling regulates the mechanotransduction process of cementoblasts under cyclic tensile stress. *Eur J Orthod*; 40(5): 537-543, 2018 09 28.
17. Liu, S; Zhou, Y; Chen, Y; Liu, Y; Peng, S; Cao, Z; Xia, H. Bmal1 promotes cementoblast differentiation and cementum mineralization via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Acta Histochem*; 124(3): 151868, 2022 Apr.
18. Li, S; Li, F; Zou, S; Zhang, L; Bai, Y. PTH1R signalling regulates the mechanotransduction process of cementoblasts under cyclic tensile stress. *Eur J Orthod*; 40(5): 537-543, 2018 09 28.
19. Yang, B; Sun, H; Song, F; Wu, Yu; Wang, J. Yes-associated protein 1 promotes the differentiation and mineralization of cementoblast. *J Cell Physiol*; 233(3): 2213-2224, 2018 Mar.
20. Sacramento, CM; Assis, RI; Saito, MT; Coletta, RD; Da Rocha Dourado, M; Sallum, EA; Nociti, FH; Viana Casarin, RC; Andia, DC; Silvério, KG. BMP-2 and asporin expression regulate 5-aza-dC-mediated osteoblast/cementoblast differentiation of periodontal dental ligament mesenchymal progenitor cells. *Differentiation*; 124: 17-27, 2022.

**Declaración de conflicto de intereses:**

Los autores no presentan conflicto de interés en la publicación del artículo.

**Nota contribución de autoría:**

1. Concepción y diseño del estudio
2. Adquisición de datos
3. Análisis de datos
4. Discusión de los resultados
5. Redacción del manuscrito
6. Aprobación de la versión final del manuscrito

VT ha contribuido en 1, 2, 3, 4, 5, 6

AC ha contribuido en 5, 6.

CD ha contribuido en 5, 6.

GT ha contribuido en 1, 2, 3, 4, 5, 6

**Nota de aceptación:**

Este artículo fue aprobado por la editora de la revista PhD. Dra. Vanesa Pereira-Prado