



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular

Joaquín Alvira González

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

ÍNDICE.

1. JUSTIFICACIÓN	6
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	12
2.1. OBJETIVOS	14
2.1.1. Objetivos principales	14
2.1.2. Objetivos secundarios	14
2.2. HIPÓTESIS	15
2.2.1. Hipótesis principales	15
2.2.2. Hipótesis secundarias	16
2.2.3. Hipótesis nula	16
3. INTRODUCCIÓN	18
3.1. Fisiología del tejido óseo	20
3.1.1. Características y función del tejido óseo	20
3.1.2. Estructura del tejido óseo	22
3.1.2.1. Células	22
3.1.2.2. Componente orgánico: La matriz extracelular	26
3.1.2.3. Componente inorgánico: Fase mineral	28
3.1.3. Proceso de remodelado óseo	28

3.2. La regeneración ósea guiada	33
3.2.1. Concepto	33
3.2.2. Tipos de membranas	34
3.2.3. Aplicaciones de la regeneración ósea guiada en implantología	38
3.3. Ingeniería tisular en implantología	40
3.3.1. Células madre	40
3.3.1.1. Definición, clasificación y aplicaciones	40
3.3.1.2. El tejido graso como fuente de células madre	44
3.3.1.3. Propiedades de las células madre adiposas	44
3.3.1.4. Potencial osteogénico de las células madre adiposas	49
3.3.2. Estructura de soporte (Carrier): Fosfato tricálcico	49
3.3.3. Biomoléculas y factores de crecimiento	51
4. PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS	57
4.1. <i>Estudio 1</i>: Evaluación del proceso de regeneración ósea guiada utilizando células madre adiposas en defectos óseos críticos de la cortical vestibular: estudio experimental en perros beagle.	59
4.1.1. Justificación	60
4.1.2. Objetivos	60
4.1.3. Método y materiales	60

4.1.4. Resultados	70
4.2. <i>Estudio 2</i>: Regeneración ósea de defectos de tipo dehiscencia asociados a la colocación de implantes dentales utilizando células madre derivadas del tejido adiposo: estudio experimental en perros beagle.	76
4.2.1. Justificación	77
4.2.2. Objetivos	77
4.2.3. Método y materiales	77
4.2.4. Resultados	82
5. <i>DISCUSIÓN</i>	90
5.1. Justificación de la metodología científica empleada y principales limitaciones de los estudios presentados	92
5.2. El papel de las células madre en procesos de regeneración ósea: Las células madre adiposas frente a las células madre de médula ósea y otros sustitutos óseos	96
5.3. El efecto de las células madre adiposas en los procesos de oseointegración de implantes dentales: Porcentaje de contacto hueso/implante -Bone implant contact- (BIC)	101
5.4. Las propiedades del β -fosfato tricálcico y la fibronectina como adyuvantes en técnicas de ingeniería tisular con	

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

células madre adiposas.	105
6. CONCLUSIONES	111
7. BIBLIOGRAFÍA	116
8. ANEXO	138

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

1. JUSTIFICACIÓN.

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

1. JUSTIFICACIÓN

Uno de los factores más importantes para garantizar una correcta oseointegración y un buen pronóstico de los implantes dentales a largo plazo es la presencia de un volumen de hueso suficiente en la zona edéntula. La colocación de implantes se ve limitada en ocasiones por defectos del reborde alveolar debidos principalmente a extracciones traumáticas, procesos infecciosos de los dientes o bien a la reabsorción ósea que tiene lugar tras su extracción, siendo necesario practicar algún tipo de procedimiento de aumento óseo previo o simultáneo a su inserción, para evitar posibles complicaciones que comprometan el éxito del tratamiento, no sólo desde un punto de vista funcional sino también estético (1,2).

Los procedimientos de regeneración ósea guiada (ROG) en el campo de la Odontología se han convertido en una práctica habitual y predecible con un elevado porcentaje de éxito (3,4). A pesar de los resultados satisfactorios obtenidos con la utilización de xenoinjertos, aloinjertos o biomateriales aloplásticos, los injertos de hueso autólogo siguen siendo actualmente el patrón de comparación (“*gold standard*”) en los procedimientos de regeneración ósea (RO) (5,6).

La utilización de células madre autólogas, en las técnicas de ingeniería tisular, tiene como finalidad la selección de un determinado tipo de células del propio individuo con capacidad para diferenciarse y promover la regeneración de los tejidos de la zona receptora. Los estudios de ingeniería tisular relacionados con la formación de tejido óseo, se centran especialmente en el uso de células madre procedentes de la médula ósea. Sin embargo, el limitado número de precursores osteogénicos, así como la morbilidad asociada a su procedimiento de obtención, ha obligado a buscar

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

otras fuentes con la misma capacidad de diferenciación y osteopromoción, siendo las células madre de origen adiposo una de las principales alternativas en la actualidad (5,6).

Otro elemento fundamental en las técnicas de ingeniería tisular asociadas a procedimientos de RO es la función que desarrollan determinadas moléculas bioactivas. Estas moléculas intervienen en el proceso fisiológico de remodelado y formación del tejido óseo a través de la inducción de diferentes mecanismos. Entre estas moléculas destacan unas proteínas propias de la matriz extracelular que contienen en su composición la secuencia de aminoácidos RGD (Argirina, Glicina, Aspartato), favorecedora de la adhesión y proliferación celular (7).

La asociación de los procedimientos de ROG con técnicas de ingeniería tisular que utilizan células madre en combinación con proteínas que contienen moléculas bioactivas, tiene como objetivo regenerar los defectos óseos con un resultado similar al conseguido por los injertos de hueso autólogo en bloque monocortical o corticoesponjoso. Asimismo, su uso también pretende minimizar las complicaciones derivadas de la zona donante y acortar los periodos de cicatrización propios de la ROG con biomateriales exclusivamente. No obstante, los resultados publicados hasta el momento no son fácilmente comparables debido a su heterogeneidad y a la utilización de células madre de diferente origen, siendo necesarios más estudios para establecer su verdadera aplicabilidad en el tratamiento de los defectos óseos.

Es importante determinar el efecto de las células madre de origen adiposo en procesos de ROG de los defectos de tamaño crítico de los maxilares dada a la escasez de resultados concluyentes hasta la actualidad, donde se compare: la cantidad de hueso neoformado con esta técnica respecto al

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

conseguido mediante otros biomateriales de uso habitual o con biomateriales mejorados mediante proteínas adhesivas, analizando la evolución de la calidad del tejido óseo a lo largo del periodo de tiempo de la regeneración.

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1. OBJETIVOS

2.1.1. Objetivos principales:

1. Determinar el porcentaje de tejido óseo neoformado en defectos críticos de la cortical vestibular mandibular regenerados con un material fosfocálcico (β Fosfato tricálcico, β -TCP de las siglas en inglés: β Tricalcium Phosphate) recubierto de fibronectina (Fn) y células madre autólogas de origen adiposo (ADSCs, de las siglas en inglés: *Adipose Derived Stem Cells*) (β -TCP-Fn-ADSCs) de forma previa o simultánea a la colocación de implantes dentales y compararlo con el obtenido usando un material fosfocálcico sólo (β -TCP) o bien recubierto con fibronectina (β -TCP-Fn), a los tres meses de cicatrización.
2. Calcular el porcentaje de hueso en contacto con la superficie de un implante dental (BIC, de las siglas en inglés *Bone Implant Contact*) en defectos críticos de la cortical vestibular regenerados con β -TCP-Fn-ADSCs y compararlo con el obtenido con el uso de β -TCP solo o bien recubierto con fibronectina (β -TCP-Fn), a los tres meses de cicatrización.

2.1.2. Objetivos secundarios:

1. Describir la evolución del porcentaje de hueso neoformado a lo largo de los tres meses de cicatrización de los defectos óseos tratados con

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

un biomaterial fosfocálcico con diferentes tipos de recubrimiento asociado (β -TCP, β -TCP-Fn, β -TCP-Fn-ADSCs), cuando se regeneran los defectos de forma previa o simultánea a la colocación de implantes dentales.

2. Analizar la evolución del BIC de los implantes colocados en un defecto óseo de tamaño crítico, regenerados con un material fosfocálcico con diferentes tipos de recubrimiento (β -TCP, β -TCP-Fn, β -TCP-Fn-ADSCs) a lo largo de los tres meses de cicatrización.
3. Comparar el porcentaje de hueso neoformado en contacto con las partículas del biomaterial con diferentes tipos de recubrimiento a lo largo de los tres meses de cicatrización.

2.2. HIPÓTESIS

2.2.1. Hipótesis principal:

1. Los defectos tratados con fosfato tricálcico recubierto con fibronectina y células madre adiposas (β -TCP-Fn-ADSCs) presentan unos porcentajes de tejido óseo neoformado superiores a los defectos tratados con β -TCP o β -TCP-Fn, en procesos de regeneración ósea de defectos críticos de la cortical vestibular a los tres meses de cicatrización, cuando se efectúa de forma previa o simultánea a la colocación de implantes dentales.

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

2. La utilización de β -TCP-Fn-ADSCs en defectos críticos de la cortical vestibular mandibular incrementa el porcentaje de BIC frente al β -TCP o β -TCP-Fn a los tres meses de cicatrización

2.2.2. Hipótesis secundarias:

1. La regeneración ósea de defectos críticos de la cortical vestibular obtenida con β -TCP-Fn-ADSCs muestra un patrón de formación de tejido óseo neoformado más precoz, acortando el periodo de cicatrización.
2. El porcentaje BIC en defectos críticos de la cortical vestibular regenerados con β -TCP-Fn-ADSCs es superior al obtenido con el uso de β -TCP o β -TCP-Fn a lo largo de los tres meses de estudio.
3. El β -TCP-Fn-ADSCs incrementa la aposición de hueso alrededor de sus partículas respecto a las de β -TCP o β -TCP-Fn a lo largo de los tres meses de cicatrización.

2.2.3. Hipótesis nula:

La utilización de β -TCP-Fn-ADSCs en procesos de regeneración ósea de defectos críticos de la cortical vestibular presenta unos porcentajes de tejido óseo neoformado similares a los defectos tratados con β -TCP o β -TCP-Fn ya sea de forma previa o simultánea a la colocación de implantes dentales.

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

3. INTRODUCCIÓN.

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Fisiología del tejido óseo

3.1.1. Características y función del tejido óseo.

El hueso es un tejido con un potencial de regeneración único, ya que tiene la capacidad de conseguir una “restitutio ad integrum”, es decir, la formación de hueso nuevo con una organización estructural idéntica al hueso nativo. Este fenómeno se pone de manifiesto especialmente en la reparación de fracturas, tras la colocación de implantes o al realizar injertos óseos autólogos. Es importante diferenciar entre “regeneración tisular” y “reparación tisular”, en donde se forma un tejido cicatricial con unas características diferentes del original (8–11).

El objetivo de cualquier procedimiento de aumento o regeneración de defectos óseos consiste en controlar y utilizar este potencial para lograr que el proceso de cicatrización se lleve a cabo en unas condiciones que garanticen un resultado predecible. Es por este motivo, que el conocimiento profundo del proceso fisiológico es crucial para entender los procesos de RO asociados al campo de la implantología.

El tejido óseo posee diversas funciones además de actuar como soporte mecánico del cuerpo, entre las que se incluyen: la regulación de la homeostasis del calcio, la protección del sistema nervioso central y órganos vitales y la de ofrecer alojamiento y protección a la médula ósea, principal fuente de células hematopoyéticas y de células madre multipotentes (9,12).

Los huesos del cuerpo humano pueden ser de dos tipos según el desarrollo embrionario de su proceso de osificación: *directa o intramembranosa*, en la que ocurre una formación directa de osteoblastos a partir de la

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

diferenciación de las células madre pluripotenciales, donde el tejido conectivo sirve como plantilla para el depósito de matriz ósea, o bien *indirecta o endocondral*, típica en las metafisis de los huesos largos, donde en una primera fase se forma un cartílago por diferenciación de células madre en condroblastos, que actuará a modo de estructura intermedia, y siguiendo un proceso de reabsorción – formación – remodelado se substituirá progresivamente por matriz extracelular ósea, que se irá calcificando y organizando. La formación de hueso depende de la vascularización así como de diferentes moléculas bioactivas (como el colágeno o la fibronectina) y de factores solubles de señal (como las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP, de las siglas en inglés *Bone Morphogenic Proteins*), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF, de las siglas en inglés *Fibroblast Growth Factor*) o el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, de las siglas en inglés *Platelet Derived Growth Factor*), siendo elementos cruciales para garantizar la osteogénesis (8,10,11).

El hueso es un tejido conjuntivo mineralizado, muy vascularizado e innervado que se estructura en laminillas de matriz extracelular calcificada. En el hueso maduro la disposición de las láminas calcificadas determina que el hueso sea cortical (compacto) o esponjoso (trabecular). El hueso cortical se estructura en osteonas (sistemas de Havers) en los que las laminillas se organizan en formaciones cilíndricas longitudinales con conductos vasculares en el centro (conductos de Havers) y recubiertos de láminas en disposición concéntrica donde se encuentran localizados los osteocitos. Por su parte, el hueso esponjoso está constituido por láminas óseas en forma de red tridimensional que delimitan cavidades en cuyo interior se encuentra la médula ósea. Ambos tipos de hueso presentan los mismos componentes: células, matriz orgánica y fase mineral (8).

3.1.2. Estructura del tejido óseo

El tejido óseo está constituido por tres elementos fundamentales: las células, el componente orgánico y el componente inorgánico (tabla 1) (8,10,11,13).

3.1.2.1. Células

Se localizan en el propio tejido o bien en la médula ósea, siendo fundamentales debido a que regulan los procesos de formación, mantenimiento y reparación ósea. En la médula ósea abundan principalmente células hematopoyéticas y células mesenquimales multipotenciales indiferenciadas, también conocidas como “células madre” o “stem cells”, a partir de las cuales se forman células del mismo origen embrionario en respuesta a señales moleculares que dan lugar a la activación de diferentes genes (8,11).

i. Osteoblastos

Los osteoblastos son células grandes (20 a 30 μm) que proceden de las células mesenquimales multipotentes de la médula ósea, endostio, periostio y pericitos perivasculares. Se organizan formando una capa única que cubre todas las superficies periósticas y endoóseas en las que hay una formación ósea activa. Se comunican con los osteocitos a través de prolongaciones citoplasmáticas y de unas proteínas transmembrana conocidas como integrinas, permitiendo el paso del calcio, citoquinas y prostaglandinas (11).

La diferenciación de las células precursoras hacia los osteoblastos está regulada por unos genes de la familia Hedgehog, el factor de transcripción Runx2 y las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs). A medida que los

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

precursores osteoblásticos se van diferenciando, expresan unas proteínas de membrana específicas o marcadores. Mientras que las proteínas como el colágeno tipo I y la osteopontina son característicos de las células osteoprogenitoras, la aparición de otros marcadores como la sialoproteína ósea y la osteocalcina son propios del osteoblasto, detectándose en el momento en el que se inicia la mineralización y estabilizando la hidroxiapatita en la matriz extracelular (8).

Los osteoblastos son los encargados de sintetizar la matriz extracelular (a una ratio de 2 a 3 μm por día), que sigue un proceso de mineralización por el efecto de la fosfatasa alcalina, que es una proteína de superficie que podría participar en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación de las células osteoblásticas. Tienen una vida media de 1 a 10 semanas, desapareciendo posteriormente por apoptosis o bien transformándose en osteocitos (10).

ii. Osteocitos

Los osteocitos son osteoblastos que han quedado atrapados durante el proceso de síntesis de la matriz extracelular. Son las células más abundantes del tejido óseo y a diferencia de los osteoblastos no poseen la capacidad de renovarse. Presentan unas prolongaciones de sus procesos citoplasmáticos o conductos calcóforos, que les permiten comunicarse entre si en el interior de la matriz extracelular y garantizar el suministro de oxígeno y nutrientes (8,10).

Los osteocitos presentan los mismos marcadores de membrana que los osteoblastos, además de un marcador específico llamado CD44. Aunque participan en la síntesis y mineralización de la matriz extracelular, su función principal es la de mantenimiento y remodelado óseo así como la de regulación de los procesos de homeostasis mineral.

iii. Osteoclastos

Son células móviles, gigantes (100 μm), multinucleadas (6-50 núcleos), con un gran número de mitocondrias y vacuolas, encargadas de los procesos de reabsorción ósea. Derivan de las células madre hematopoyéticas medulares precursoras de los macrófagos y monocitos denominadas “Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos y Macrófagos” (CFU-GM, de las siglas en inglés: *Granulocyte-Monocyte Colony Forming Unit*). La activación y diferenciación de las células precursoras de los osteoclastos se produce por acción de los osteoblastos, concretamente por el “factor estimulante de las colonias de macrófagos” (M-CSF, de las siglas en inglés: *Macrophage Colony-Stimulating Factor*) (11).

Los osteoclastos poseen en la membrana una zona de pequeñas prolongaciones irregulares o microvilli, que es la zona activa donde tiene lugar la reabsorción ósea, además de otra zona clara, rica en microfilamentos, que sirven de anclaje gracias a la acción de las integrinas. El proceso de la reabsorción ósea se produce por la síntesis y secreción de la anhidrasa carbónica II y de enzimas proteolíticas como colagenasas, metaloproteasas, catepsina K y la glucuronidasa entre otras. Este proceso da lugar a las lagunas de Howship, que son depresiones de la matriz osteoide excavadas por acción de las diferentes enzimas sintetizadas por los osteoclastos (figura 1).

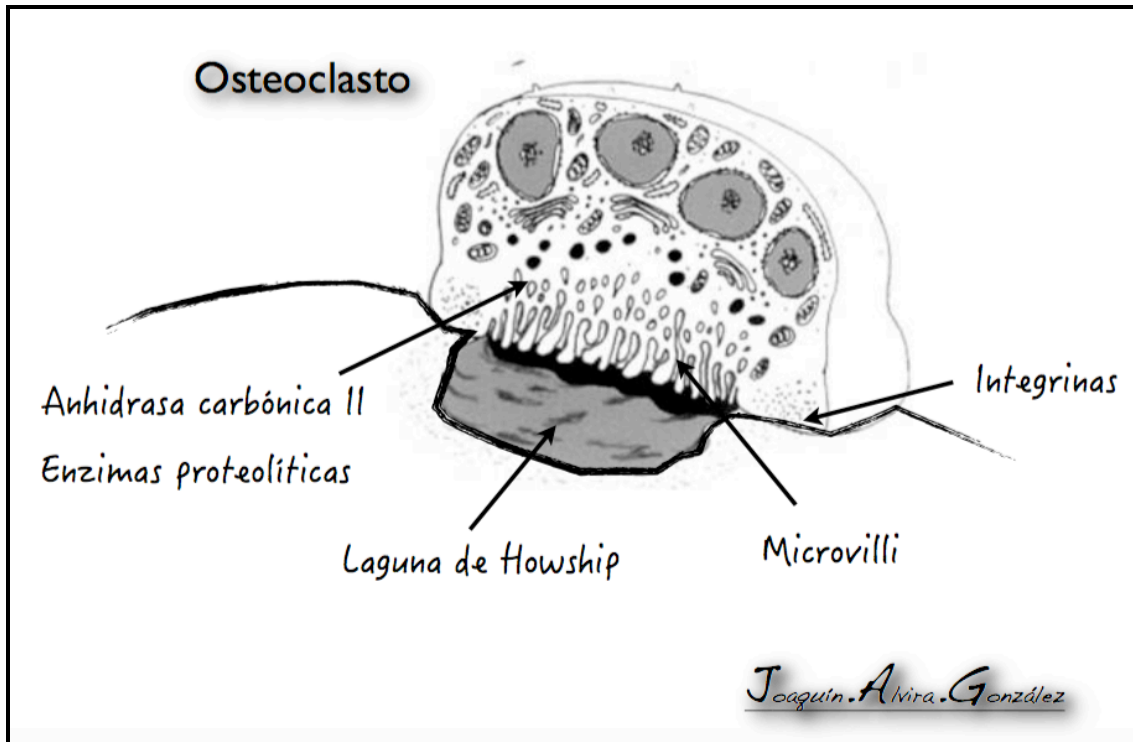


Figura 1 : Osteoclasto.

La osteoclastogénesis está regulada por la osteoprotegerina (OPG) y el ligando de receptor/activador para el factor nuclear κ B (RANKL, de las siglas en inglés: *Receptor Activator of Nuclear Factor Ligand*), que son unas moléculas generadas por los osteoblastos, además de la RANK (de las siglas en inglés: *Receptor Activator of Nuclear Factor*), que es un receptor que forma parte de la membrana de los osteoclastos y pre-osteoclastos. Cuando se une la molécula de superficie RANKL con el receptor RANK se produce la activación osteoclástica y por lo tanto la reabsorción ósea. Sin embargo, por medio de la acción de la OPG, proteína circulante producida por los osteoblastos y pre-osteoblastos perteneciente a la familia de los receptores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF, de las siglas en inglés: *Tumor Necrosis Factor*), se interfiere en la unión de estas dos moléculas, formándose el complejo RANKL-OPG, que impide la activación del receptor de los osteoclastos (8,10) (figura 2).

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

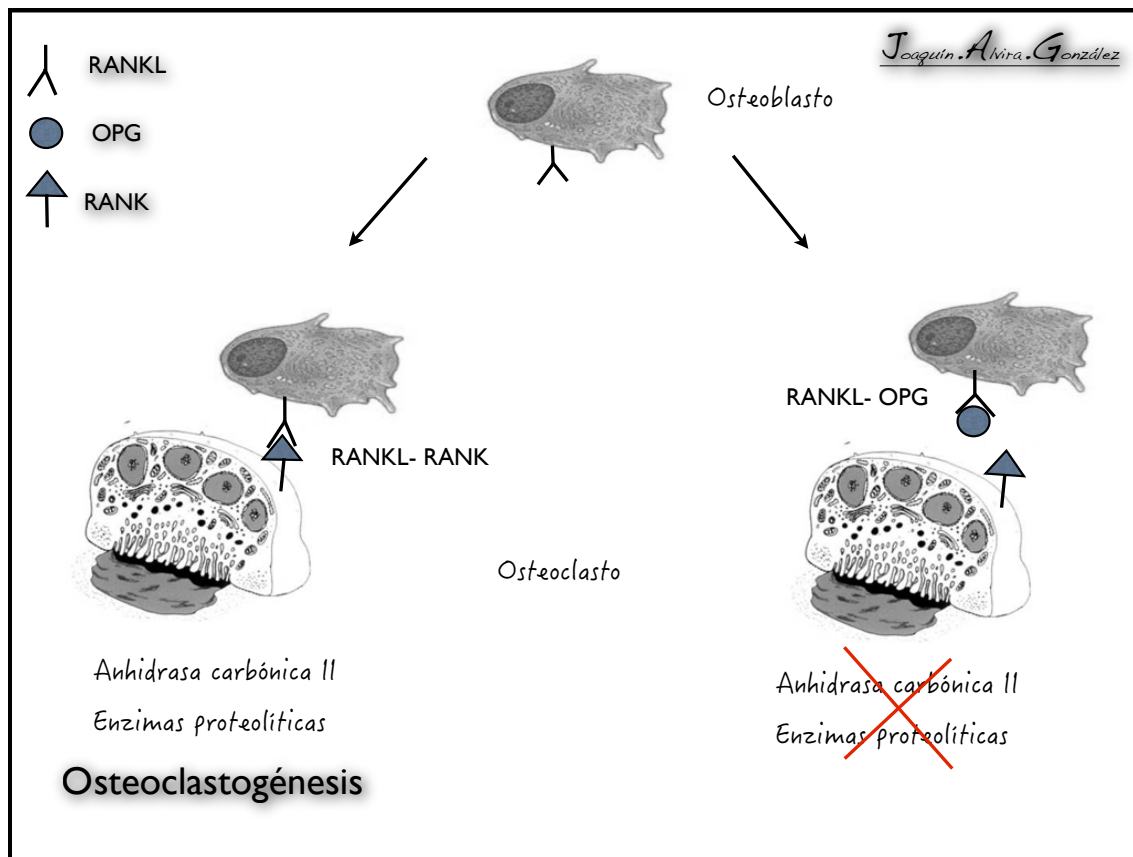


Figura 2 : Regulación del proceso de osteoclastogénesis.

3.1.2.2. Componente orgánico: La matriz extracelular

La parte orgánica del tejido óseo, también conocida como matriz orgánica o sustancia osteoide, está formada por diferentes proteínas (tabla 1), siendo el colágeno la predominante con un porcentaje del 90% (8,11). La mineralización de la matriz osteoide tiene lugar a un ritmo de 1-2 μm por día y está facilitada por la fosfatasa alcalina, enzima sintetizada por los osteoblastos.

El colágeno, la proteína más abundante de la matriz extracelular, está formada principalmente por colágeno tipo I (95%) y V, así como por colágeno tipo III y XII, aunque éstas últimas en pequeñas cantidades. Las

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

células óseas se fijan a las fibras de colágeno gracias a las proteínas transmembrana (integrinas), que reconocen la secuencia de aminoácidos Arg-Gly-Asp (tripéptido RGD, de las siglas en inglés: *Arginyl-Glycyl-Aspartic Acid*) propios de algunas proteínas adhesivas. El colágeno actúa a este nivel a modo de andamio facilitando la disposición de las capas de matriz osteoide, sin embargo, no tiene una gran afinidad por el calcio, por lo que no está implicado en los procesos de mineralización (14).

Las proteínas no colagénicas representan el 10% restante de la matriz extracelular y las forman los proteoglicanos, las proteínas con ácido γ -carboxi-glutámico, las glicoproteínas, las proteínas procedentes del plasma y los factores de crecimiento.

El hialuronato y el condroitín sulfato son proteoglicanos de gran tamaño que intervienen en las etapas iniciales de la morfogénesis ósea, mientras que el biglicano y la decorina son moléculas más pequeñas e intervienen en las fases más avanzadas.

La osteocalcina es la principal proteína con ácido γ -carboxi-glutámico y constituye un buen marcador bioquímico de los procesos de osteogénesis. Se trata de una proteína dependiente de vitamina D y K, sintetizada por los osteoblastos y las plaquetas cuya función es fijar el calcio.

La osteonectina, la fosfatasa alcalina y las proteínas con el tripéptido RGD son las principales glicoproteínas de la matriz osteoide. La osteonectina tiene una gran afinidad por el colágeno tipo I, por el calcio y por la hidroxiapatita e interviene en la adhesión celular a la matriz ósea así como en los procesos de mineralización. La fosfatasa alcalina también interviene en los procesos de mineralización liberando fosfato inorgánico y constituye un buen marcador bioquímico de la actividad osteoblástica. Las proteínas con el tripéptico RGD (osteopontina, sialoproteínas óseas, fibronectina,

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

trombospondina i vitronectina principalmente) intervienen en la adhesión celular de osteoblastos y osteoclastos, siendo fundamentales en los procesos de remodelado y regeneración ósea (14,15).

Otras proteínas que encontramos en la matriz ósea son la albúmina, que es una proteína procedente del plasma asociada a los procesos de fijación del calcio, y los factores de crecimiento, que son polipéptidos que intervienen en los procesos de diferenciación, crecimiento y proliferación celular. Entre ellos destacan el factor de crecimiento transformador beta (β -TGF, de las siglas en inglés: *Transforming Growth Factor*), el factor de crecimiento insulínico I y II (IGF-I y II, de las siglas en inglés: *Insulin-like Growth Factor*) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, de las siglas en inglés: *Platelet-Derived Growth Factor*).

3.1.2.3. *Componente inorgánico: Fase mineral*

El componente inorgánico del hueso lo constituye principalmente el calcio, el fosfato y el carbonato y en menor proporción el magnesio, sodio, potasio, manganeso y flúor. El calcio y el fosfato forman la hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), que es una estructura cristalina muy pequeña (aproximadamente 200 Å en su dimensión mayor) y altamente soluble, lo que le permite regular el metabolismo mineral del organismo. El tejido óseo, por lo tanto, actúa como reservorio de determinados iones, siendo el calcio y fósforo los principales exponentes.

3.1.3. Proceso de remodelado óseo.

El remodelado óseo es un proceso dinámico que tiene lugar a lo largo de toda la vida y que consiste en un proceso de formación/reabsorción ósea.

Utilización de células madre adiposas en procesos de regeneración ósea guiada en defectos de tamaño crítico de la cortical vestibular.

En este balance predomina la formación ósea hasta la tercera década de la vida, momento de máxima actividad osteogénica, a partir del cual el proceso de reabsorción es mayor haciendo que paulatinamente disminuya la masa ósea. El proceso de remodelado tiene lugar tanto en el hueso cortical como en el medular (5% y 20% cada año respectivamente)(13).

Este proceso de remodelado permite la renovación anual de un 5-25% bajo condiciones fisiológicas. Los términos remodelado y modelado a menudo pueden llevar a confusión en la literatura. El término “modelado” indica un cambio del hueso que se produce en la zona perióstica y endoósea, mientras que el “remodelado” hace referencia al reemplazo o a la sustitución del tejido óseo sin cambios en su arquitectura (11). Ambos procedimientos tiene lugar no sólo durante el desarrollo y el crecimiento óseo sino también en el hueso maduro.

En este proceso intervienen diferentes elementos reguladores entre los que destacan los factores genéticos, mecánicos, vasculares, nutricionales, hormonales y locales.