

# El fibroblasto: su origen, estructura, funciones y heterogeneidad dentro del periodonto

## Fibroblast: its origin, structure, functions and heterogeneity within the periodontium

Adriana Acosta Gómez\*

*Univ Odontol* 2006 Jun-Dic; 25(57):26-33

### RESUMEN

En el pasado el fibroblasto fue considerado una célula sencilla, cuya función carecía de complejidad al ser considerado simplemente como una estructura de soporte para otros tipos celulares. Sin embargo, en la actualidad, este concepto ha sido totalmente reevaluado, y es posible encontrar en los fibroblastos un universo estructural y funcional muy particular.

Teniendo en cuenta que el fibroblasto constituye el componente principal de los tejidos conectivos del cuerpo, es de gran interés el conocer su origen, estructura, funciones y la existencia de una heterogeneidad poblacional, con el fin de comprender posteriormente, su importancia dentro de la salud y enfermedad periodontal.

A partir de esto, el presente artículo de revisión intenta dar al lector un recorri-

do a través de las características de los fibroblastos gingivales y del ligamento periodontal, con el fin de proporcionar un fundamento para la comprensión de la fisiología del desarrollo de la enfermedad periodontal y el rol del fibroblasto como protagonista en todos los procesos determinantes del origen y cicatrización de los tejidos periodontales.

### PALABRAS CLAVE

Fibroblastos gingivales, fibroblastos de ligamento periodontal.

### ÁREAS TEMÁTICAS

Biología celular, periodoncia

### ABSTRACT

In the past, the fibroblast was considered a simple cell, whose function was limited to the support of other types of cells, lacking complexity.

Now, this concept has been totally updated, and it is possible to find within fibroblasts a very particular structural and functional universe.

Taking into account that the fibroblast is the main component of the connective tissues of the body, it is really interesting to get to know its origin, structure, functions and the existence of cell heterogeneity, in order to understand its further importance within periodontal health and disease.

This review article aims to bring the reader along gingival and periodontal ligament fibroblasts characteristics, to bring the basis for comprehension of the physiology of periodontal disease and the role of the fibroblast as main character in all the processes determining origin and healing of periodontal tissues.

### INTRODUCCIÓN

Por generaciones una de las mayores preocupaciones en el campo de la periodoncia ha sido encontrar la manera de solucionar las secuelas dejadas por la enfermedad periodontal, cuyo potencial destructivo se caracteriza por la inflamación y destrucción de los tejidos de soporte del diente. A lo largo de la historia se han planteado diversos tratamientos, con el fin de regenerar el aparato de inserción perdido, sin embargo, en la mayoría de intentos por alcanzarla solamente se ha obtenido una reparación de los mismos. La producción o regeneración de cualquier tipo de tejido es un proceso biológico complejo, que requiere de interacciones entre las células, la acción de factores de crecimiento locales, la participación de hormonas sistémicas y de los componentes de la matriz extracelular, donde la reconstrucción periodontal exitosa comprende la regeneración de múltiples tejidos, que incluyen el cemento, liga-

\* Odontóloga y Especialista en Periodoncia, profesora asistente, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia. Autora del artículo.

mento periodontal, hueso alveolar y tejido gingival.

Durante décadas, la literatura científica ha procurado dilucidar los mecanismos por medio de los cuales se desarrolla el proceso destructivo de las estructuras de soporte dental. Al respecto, se han planteado una variedad de modelos con el fin de explicar la evolución de esta patología, pero la mayoría de éstos ha provisto un enfoque netamente inmunológico, mediante el análisis de los fenómenos que corresponden a la respuesta inmune de cada individuo.

Sin embargo, en los últimos años se ha despertado un gran interés por el estudio del fibroblasto, teniendo en cuenta que éste se caracteriza por ser el componente principal del tejido conectivo en el ser humano.

A partir de esta apreciación, el presente artículo de revisión se propone dar a conocer al fibroblasto como protagonista y elemento fundamental en salud y enfermedad periodontal, su origen, características, funciones y presentación según su localización en el periodonto (heterogeneidad poblacional).

### **El fibroblasto: protagonista en salud y enfermedad**

El fibroblasto es la célula predominante de los tejidos conectivos del cuerpo. En el pasado su función carecía de complejidad puesto que tan sólo era catalogado como un tejido de soporte para otros tipos celulares. Sin embargo, en la actualidad, este concepto ha sido totalmente reevaluado, al encontrar en los fibroblastos una estructura y funciones muy particulares.

El fibroblasto es una célula dinámica, la cual ejerce funciones tisulares a nivel local y del sistema inmune, y al evaluarlo en cultivo se ha encontrado de manera interesante, que los fibroblastos

no son homogéneos entre sí, sino que presentan diferencias en morfología y función de acuerdo con la ubicación en la que se encuentren<sup>1</sup>.

Dentro de sus principales funciones se encuentra la formación de fibras del tejido conectivo denominadas colágeno y elastina; sin embargo, cabe anotar que el fibroblasto desempeña otros roles igualmente importantes tales como:

- Producción y mantenimiento de la sustancia fundamental en la cual sus productos fibrosos son embebidos.
- Capacidad de sintetizar y fagocitar el colágeno y los componentes de la matriz extracelular en procesos de remodelación del tejido conectivo.
- Exhiben contractilidad y motilidad utilizadas en la determinación de la organización estructural del tejido conectivo, especialmente durante la embriogénesis.
- Producción de citoquinas con la capacidad de promover la destrucción tisular y estimular la reabsorción ósea mediada por osteoclastos<sup>2</sup>.

A partir de esto el fibroblasto fue descrito por Ten Cate (1998) como "el arquitecto, constructor y responsable del mantenimiento del tejido conectivo"<sup>3</sup>.

### **ORIGEN DEL FIBROBLASTO PERIODONTAL**

El origen específico de los fibroblastos del ligamento periodontal, cementoblastos y osteoblastos del tejido maduro o la localización de sus progenitores aún permanece desconocida, y no es claro si se originan a partir de una célula madre única, multipotencial, o de múltiples células ancestrales diferentes para cada uno de los linajes. Algunos autores como Melcher y McCulloch en 1983, sugirieron la posibilidad de que estas células

progenitoras se encuentren agrupadas en alguna posición adyacente a los vasos sanguíneos, puesto que exhiben características citológicas similares a las de las células madre, incluyendo un tamaño pequeño, capacidad de respuesta a factores de estimulación y un tiempo lento de ciclo celular. Sin embargo, esta restricción en ubicación y la jerarquía de esta serie de células progenitoras, permanece incierta<sup>4</sup>.

Por otra parte, la formación del tejido periodontal es un proceso altamente ordenado que ocurre durante el desarrollo embriológico, en el cual las células de la papila dental se diferencian en los tejidos de soporte dental, y cuyo patrón se origina a partir de instrucciones codificadas en las células foliculares y papilares. Estudios morfológicos han revelado que en estadios previos a la erupción, mientras que el diente todavía está rodeado por tejido óseo, el sistema de fibras dentogingivales se forma a partir de fibroblastos y cementoblastos derivados del folículo dental<sup>4</sup>. Este proceso involucra la fase preeruptiva donde ocurre la remodelación de la pared ósea de la cripta, para formar un camino eruptivo para el diente, y en el cual las células mononucleares, con características ultraestructurales de preosteoclastos, se encuentran presentes en una localización juxtavasculares en la parte coronal del folículo dental, y aumentan en número previo a la erupción dental. Simultáneamente ocurre un incremento en la cantidad de osteoclastos en la pared adyacente a la cripta, y la expresión del factor de crecimiento transformante beta -1 (TGFβ-1) precede el influjo de monocitos, lo cual parece jugar un papel importante en la quimiotaxis de monocitos a partir de sangre periférica. De esta manera, es posible pensar que las células de la porción coronal del folículo dental son capaces de coordinar la remodelación ósea del proceso preeruptivo. El origen de las fuerzas requeridas para la erupción dental per-

manece incierto; sin embargo, existen varias teorías que sugieren la maduración del fibroblasto hasta alcanzar el fenotipo adecuado para ejercer su función.

A partir de esto, se podría presumir que el origen de las células periodontales comprende la existencia de una jerarquía celular en las poblaciones de fibroblastos, la cual se va haciendo evidente a medida que ocurre el desarrollo de los mismos. Sin embargo, la evidencia acerca de esta observación es limitada, y su ambigüedad se debe en parte a la falta de marcadores fenotípicos claros. Se cree que las poblaciones de fibroblastos contienen linajes que se asemejan a los sistemas de renovación celular, en los cuales la dermis puede incluir células madre del fibroblasto. Estos sistemas de renovación se caracterizan principalmente por su capacidad de mantener un balance en el que las células nuevas generadas por proliferación son iguales al número de células perdidas por muerte o migración celular. Este proceso es real para los tejidos periodontales en funcionamiento normal, debido a que la tasa diaria de generación de células se encuentra entre el 0,5-2%, que comparativamente con otros tejidos conectivos corresponde a un recambio celular relativamente rápido<sup>5</sup>.

### **ESTRUCTURA DEL FIBROBLASTO**

Bajo el microscopio de luz, los fibroblastos son normalmente reconocidos en asociación con agrupaciones de fibras colágenas. En reposo (ej. en tendones), en cortes coloreados con hematoxilina-eosina, éstos se presentan como células achatadas o ahusadas, con finas prolongaciones, núcleo oval cerrado, algo achatado, y escaso citoplasma, el cual es eosinófilo, pero a menudo con una coloración tan débil que puede dificultar su apreciación en estos cortes. Éste contiene 1-2 nucléolos, y escasa cromatina finamente granulada<sup>6</sup>. En actividad (como es el caso del fibroblasto

del ligamento periodontal), éste presenta un núcleo abierto, con una coloración pálida y mucho más contenido citoplasmático.

Bajo el microscopio electrónico, los fibroblastos activos cuentan con una gran cantidad de organelos complementarios dentro de los que se observan numerosos complejos de Golgi y perfiles de retículo endoplásmico rugoso, mitocondria y vesículas secretoras, todos indicativos de la actividad sintética y secretora manifiesta por este tipo de células<sup>3</sup>. Asimismo, es posible apreciar la presencia de un citoesqueleto complejo, constituido por un sistema de microtúbulos y microfilamentos, los cuales completan el patrón de complejidad estructural de esta célula multifuncional.

### **PROCESO DE ENVEJECIMIENTO DEL FIBROBLASTO**

Una vez diferenciados, los fibroblastos poseen la capacidad de replicarse mediante divisiones mitóticas. En cultivos de fibroblastos de tejido embrionario, éstos pueden experimentar aproximadamente unas 50 divisiones antes de que adquieran una condición de senescencia y mueran. Sin embargo, este número se reduce a 20 cuando los fibroblastos provienen de tejido adulto<sup>4</sup>.

### **HETEROGENEIDAD DEL FIBROBLASTO EN EL PERIODONTO**

El fibroblasto juega un papel determinante en los procesos de recambio celular. Diversos estudios han provisto la evidencia para sustentar esta afirmación; sin embargo, aún persisten muchos vacíos en cuanto a la existencia de marcadores de superficie específicos, que permitan diferenciar claramente entre los fibroblastos del ligamento periodontal (FLP) y los fibroblastos gingivales (FG), o sus correspondientes subpoblaciones.

Existen 2 tipos de fibroblastos periodontales, principalmente definidos

por su localización dentro del tejido. El *fibroblasto gingival (FG)* construye el tejido conectivo blando que rodea el hueso alveolar (encia)<sup>7</sup>. Estos fibroblastos producen y mantienen los componentes extracelulares que proveen la integridad del tejido.

El *fibroblasto del ligamento periodontal (FLP)* es la célula principal del ligamento que rodea la porción radicular del diente, produce y mantiene la inserción del tejido conectivo que provee anclaje firme del mismo dentro del alvéolo. El colágeno es el componente estructural primordial y el FLP es el responsable por el remodelado extenso y rápido de las fibras de inserción.

En años anteriores, los fibroblastos periodontales fueron considerados como células estáticas con una forma estrellada característica. En la actualidad, este concepto ha sido reevaluado y la percepción es que el tejido periodontal es heterogéneo y dinámico. Éste fue inicialmente descrito por Hassell y Stanek en 1983 en tejido gingival humano sano, del cual se tomaron biopsias de la punta de la papila interdental. Los resultados de la biopsia en cultivo revelaron diferencias en tamaño, rata de proliferación y vida media de replicación *in vitro*<sup>8</sup>.

### **SUBPOBLACIONES DE FLP Y FG**

#### **Subpoblaciones de FLP**

En la literatura existen varios reportes que revelan la existencia de subpoblaciones de FLP. Roberts y Chamberlain por su parte, identificaron 4 clases de FLP en cortes vistos bajo el microscopio electrónico. Una clase en particular presentó numerosos pseudópodos, los cuales le atribuían capacidad de "migración" a las células de LP observadas *in vitro*<sup>1</sup>. De igual forma, Rose *et al.*<sup>12</sup>, identificaron subtipos, fundamentados en su evidencia morfológica, a partir de características ultraestructurales observadas en

cultivos primarios y líneas celulares continuas de FLPH. Las dos más importantes correspondían a: 1) ramificaciones en bandas de microfilamentos de tipo contráctil; y 2) contenido masivo de glicógeno presente en muchas de estas células.

Estos dos marcadores corresponden a propiedades particulares de los FLPH *in vivo* e *in vitro* pero no de los FGH. Los microfilamentos exhibidos por los FLPH presentan las mismas características de aquellos de las células de músculo liso (6 nm de diámetro), compactados con presencia de nódulos densos. Sin embargo, los cultivos de células de LP que contienen los microfilamentos no presentan una lámina basal circundante, tal como sucede con las células de músculo liso y algunas veces también se observa parcialmente alrededor de los miofibroblastos en tejido de granulación<sup>17</sup>. Limeback *et al.* en 1996<sup>11</sup>, examinaron la producción de colágeno en clones de FLP, encontrando que no sólo existían diferencias en la cantidad total de colágeno producido, sino también en los fenotipos de colágeno. Mientras que cada clon producía colágeno tipos I y III, la proporción de producción de estas moléculas presentó diferencias de acuerdo con el clon productor.

Con respecto a los acúmulos de glicógeno, Las células *in vivo* tomadas de la 3ª a la 6ª capa de fibroblastos contigua al cemento radicular, presentan mayores cantidades de glicógeno, comparativamente con aquellas evaluadas *in vitro*, las cuales revelan zonas celulares libres de glicógeno. Esta apreciación sugiere la posible presencia de dos subpoblaciones de células de LP. Una población, de carácter *cemento-blástico*, que se extiende una o varias capas a partir del cemento y se asocia con las fibras de inserción periodontal a través de la producción y mineralización de colágeno. La segunda población es de carácter netamente

*fibroblástico*, y se relaciona directamente con el hueso mediante la producción de fibras colágenas.

Estas observaciones confirman la existencia de heterogeneidad funcional dentro de subpoblaciones fenotípicamente estables, aún cuando existen vacíos grandes en su caracterización.

### Subpoblaciones de FG

Con respecto a los FG, se ha encontrado que éstos presentan subpoblaciones. Hakkinene y Larjava encontraron 3 morfotipos distintos en fibroblastos clonados de tejido sano e inflamado. En tejido sano, las células revelaron formas de espiral, epitelializadas y estrelladas. En contraste, sólo células estrelladas elongadas fueron observadas a partir del tejido de granulación.

En estos fibroblastos también se han encontrado diferencias en su matriz extracelular y en la tasa de proliferación, revelando un aumento en el contenido de mRNA para colágeno tipo I<sup>9</sup>.

Con respecto a los microdominios del tejido gingival en términos de la heterogeneidad entre fibroblastos, Irwin *et al.* disecaron la lámina propia de encía adherida a nivel de las puntas de las papilas, y aún más profundo en el tejido a nivel de las capas reticulares. Estos autores encontraron que los fibroblastos de cada capa presentaban diferencias entre ellos, donde los fibroblastos de la porción papilar revelaron una forma más estrellada y más pequeña en comparación con aquellos de la porción reticular, los cuales lucían más separados y un poco más grandes.

Adicionalmente, con respecto a su patrón proliferativo, los fibroblastos tomados de la porción papilar proliferaron más rápido en el cultivo primario, que aquellos provenientes de la capa reticular. Cabe resaltar que muchos de estos estudios fueron realizados con

explantes manipulados por tiempos cortos, lo cual hace difícil determinar si un fenotipo particular es estable o hereditario. Sin embargo, existen investigaciones que demuestran que estas diferencias pueden persistir en cultivos por largo tiempo. El patrón de alteración en la síntesis de colágeno, así como la producción del trímero tipo I en fibroblastos derivados de tejido inflamado (Narayanan *et al.*, 1985) se mantienen con el tiempo en observaciones *in vitro*<sup>10</sup>.

De igual forma sucede con la capacidad de captación de ciclosporina A por parte de los FG, donde el 35% de éstos no es capaz de realizar esta captación, proponiendo así la existencia de una población respondedora al medicamento y otra no-respondedora<sup>1</sup>.

Finalmente, Bordin y Page demostraron la heterogeneidad en la expresión de los receptores C1q en los FG, utilizando anticuerpos anti-C1q con lo cual se identificaron 2 subpoblaciones. Una de las células evaluadas expresó un receptor C1q con capacidad de adhesión a un dominio globular C1q, mientras que el otro tipo celular expresó un receptor de baja afinidad con potencial de unión a C1q a través de su dominio colágeno. El hecho de que estos subtipos fueron identificados, fraccionados y cultivados en repetidas ocasiones, sin pérdida de su fenotipo, sustenta fuertemente el concepto de heterogeneidad de los FG<sup>1</sup>.

### FUNCIONES DEL FLP

Aunque anteriormente se postularon las funciones del fibroblasto en general, cabe anotar que el FLP posee desarrolla funciones específicas inherentes a su particularidad celular; dentro de éstas se encuentran 2 principales:

#### Producción de sustancias

Varios estudios han postulado la capacidad del FLP para producir diversas

sustancias, las cuales no sólo potencializan su actividad funcional, sino que además funcionan simultáneamente como posibles marcadores de identificación para este tipo de célula. Dentro de éstas se encuentran:

- Fosfatasa alcalina: marcador de diferenciación temprana para células formadoras de tejido mineralizado, se presenta en altas concentraciones en tejido óseo en crecimiento, y posee gran afinidad por el hialuronato.
- Factor inhibidor de reabsorción ósea: inhibe la reabsorción ósea mediada por la hormona paratiroidea.
- Proteína no-colágena (15K): proteína no colágena de 15K rica en ácido aspártico, glutámico, glicina, alanina, leucina y lisina.
- Proteína ósea gla: marcador específico de célula osteoblástica, sirve como proteína de unión al calcio involucrada íntimamente en el proceso de biomineralización.
- Colágeno: 95% de colágeno tipo I<sup>21</sup>.
- Nódulos mineralizados: nódulos minerales asociados con grupos de fibras colágenas, compuestas de una forma inmadura de hidroxapatita.
- Osteonectina: glicoproteína altamente fosforilada con alta afinidad por el colágeno, calcio e hidroxapatita; marcador parcial para célula osteoblástica; componente de la MEC; posible papel en mediación de mineralización.
- Bialvcan: proteoglicano óseo pequeño.
- Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>): aumenta su producción en respuesta a citoquinas; inhibe la formación de nódulos óseos a partir de osteoblastos *in vitro*.

- Tenascina: glicoproteína oligomérica funcionalmente antagonista a la fibronectina<sup>7</sup>.

#### Mantenimiento del espacio del LP

Diversos autores han enfatizado el papel activo que juega el FLP como regulador del espacio del ligamento periodontal, como es el caso del estudio de Line *et al.* en 1974, quienes reportaron la producción de anquilosis por muerte de FLP ante su exposición a altas temperaturas<sup>5</sup>. Otras investigaciones *in vitro* han demostrado que el FLP presenta la capacidad de inhibir la formación de nódulos de mineralización ósea, sugiriendo la existencia de un mecanismo de control de osteogénesis en el remodelado fisiológico del periodonto. Sin embargo, puesto que se ha planteado que las células de LP poseen un carácter osteogénico, esto exige que la expresión de su fenotipo óseo sea bloqueado de alguna manera, puesto que de otra forma los FLP sufrirían osificación, el ligamento periodontal se mineralizaría y finalmente el diente llegaría a anquilosis. Algunas observaciones indican que este bloqueo ejercido por los FLP pueda deberse a la producción de prostaglandinas (Ogiso *et al.*, 1991, 1992), principalmente la bradiquinina, aún cuando los mecanismos de su activación permanecen inciertos<sup>5</sup>.

Por otra parte, esta función de mantenimiento del espacio del ligamento periodontal se ha atribuido principalmente a los FLP y no a los FG, bajo resultados obtenidos de varias investigaciones que plantean la expresión de otros receptores de superficie relacionados con proteínas de citoesqueleto tales como son el sindecan 4 (SDC4), sortilina (SORT1), transgelina (TAGLN) y desmoplakina (DSP), los cuales se relacionan con mecanismo de contractilidad celular, movimientos dentales y reparación de tejidos periodontales<sup>11</sup>.

#### Diferencias entre el fibroblasto gingival y el fibroblasto del ligamento periodontal

Los fibroblastos gingivales (FG) y los fibroblastos del ligamento periodontal (FLP), son las dos poblaciones celulares que residen dentro del periodonto. Debido a su localización particular, los FLP tienen la responsabilidad de producir, mantener y remodelar el ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar. En contraste, los FG poseen una tarea menos compleja pero igualmente importante, tal como es la producción y el mantenimiento de la lámina propia del tejido gingival blando. Se ha propuesto que sólo las células del LP tienen el potencial para crear una nueva inserción de tejido conectivo a la superficie radicular. Aún más, existe evidencia que sugiere que una proporción de los FLP expresan características osteoblásticas, la cual los FG carecen<sup>20</sup>. Sin embargo, existen otros factores que determinan las diferencias entre estos dos tipos celulares, tales como:

#### Características morfológicas

En observaciones bajo el microscopio, los FLP y los FG han revelado características similares. Al observarlos bajo el microscopio invertido de luz, ambos tipos celulares revelan forma estrellada y alargada<sup>21</sup>. Esto es confirmado por observaciones bajo microscopía electrónica, donde los FG y FLP presentan también forma elongada, núcleo esférico en el centro, y prolongaciones típicas<sup>12</sup>. Sin embargo, Rose *et al.* en 1987<sup>17</sup>, reportaron que los FLP poseen lagunas de glicógeno dentro de su citoplasma, las cuales alojan numerosas bandas de microfilamentos de tipo contráctil. Estos microfilamentos contráctiles no se encuentran en los FG.

#### Tasa de proliferación

En varios estudios *in vitro* que requieren el cultivo de estos tipos celulares se han

encontrado diferencias en las ratas de proliferación y confluencia. Giannopolou *et al.*<sup>9</sup> observaron que para el día 20 de cultivo se encontraban FLP y FG en crecimiento a partir de los explantes procesados de las biopsias. Este crecimiento continuó hasta el día 30 a 35, en el cual las células revelaron confluencia suficiente para ser tripsinizadas. En general, en estos cultivos primarios, la proliferación de los FG fue más rápida que la de los FLP; sin embargo, la diferencia en la tasa de proliferación, no fue estadísticamente significativa, aunque se encontró una viabilidad celular del 98%, mediante la técnica de exclusión con azul tripán. De forma similar, Mariotti y Cochran<sup>14</sup>, observaron que durante el cultivo de estas dos clases de fibroblastos, aquellos derivados de la encía (FG) hallaron confluencia en el día 4, mientras que los FLP sólo la alcanzaron en el día 6. Ellos atribuyen esta diferencia en la tasa de proliferación a que las células gingivales son de mayor tamaño que los FLP, lo cual a su vez se apoya sobre su hallazgo de que el contenido proteico y de DNA es inicialmente mayor para los FG.

Estudios efectuados recientemente<sup>15</sup>, mediante la ayuda de ingeniería genética han revelado la existencia de genes que codifican para la regulación de las proteínas de ciclo celular y de aquellas relacionadas con el metabolismo, en una presentación más abundante en los FG que los FLP. Dentro de éstos se han descrito genes tales como la seronina/

treonina quinasa 15 (STK 15) y la Cdc25B. Con base en estos hallazgos se ha sugerido su importancia en las diferencias existentes en la tasa de proliferación entre los FG y FLP, teniendo en cuenta que también se ha encontrado en un número superior en FG la presencia de genes que codifican para el metabolismo de ácidos grasos y síntesis de proteínas en ácidos nucleicos, comparados con aquellos existentes en los FLP.

#### Componentes de la matriz extracelular

Con respecto a los diferentes componentes de la matriz extracelular (MEC) en los fibroblastos periodontales, existen evidencias que sustentan las diferencias entre los FG y los FLP. Connor *et al.* en 1983, mostraron que las poblaciones de FLP revelaban mayor homología que los FG con respecto a su producción de colágeno y fibronectina *in vitro*<sup>10</sup>. De igual manera, Hou y Yaeger confirmaron esta observación al encontrar diferencias en la expresión de colágeno por parte de estos fibroblastos, donde los FG revelaron una expresión débil de colágeno tipos I y III, mientras que los FLP mostraron una gran captación de estas moléculas. Este hallazgo es consistente con estudios recientes que sugieren que la capacidad sintética del FLP es 1.5 a 2 veces mayor que la del FG con base en la cantidad de proteína total y colagenasa; sin embargo, cabe resaltar que se ha encontrado que la actividad funcional de la colagenasa sintetizada por FLP es menor que la de aquella producida por los FG<sup>16</sup>.

Por otra parte, Giannopolou *et al.*, revelaron diferencias en el potencial de adhesión celular de estas células. Es interesante observar que al sembrar FG y FLP en superficies plásticas *in vitro*, menos del 40% de las células se adhirieron en un tiempo de actividad de 90 minutos. Sin embargo, al recubrir estas superficies con colágeno tipos I y IV, casi el 85% de los FG y más de un 50% de los FLP, se adhirieron en este período de tiempo. De tal manera que el colágeno tipos I y IV fue más efectivo en promover la adhesión de los FG que en los FLP. Al efectuar la misma prueba con fibronectina, los FG y FLP exhibieron el mismo grado de adhesión, pero al exponerlos a la gelatina, laminina y vitronectina, estas proteínas aumentaron la adhesión sólo para los FLP de forma significativa<sup>13</sup>.

Sin embargo, es importante resaltar que ante la exposición de los fibroblastos a todas estas proteínas, todas ellas indujeron un aumento significativo en la síntesis de proteínas para los FLP, alcanzando casi un 300% para el colágeno tipo I, mientras que no se apreció ningún efecto sobre los FG<sup>9</sup>.

Otros autores<sup>20</sup> evaluaron la expresión de macromoléculas asociadas a tejido óseo por parte de los FG y los FLP, encontrando diferencias interesantes. En pruebas de inmunohistoquímica se encontraron los siguientes resultados:

**Tabla 1**  
**Expresión de macromoléculas asociadas a tejido óseo por FG y FLP**

Macromolécula asociada a tejido óseo	Resultado inmunohistoquímica	FLPH
	FGH	
Osteopontina	Tinción débil en MEC y células	Tinción heterogénea (unas fuerte y otras débil)
Osteocalcina	Tinción muy débil	Tinción positiva muy fuerte
Sialoproteína ósea	No se encontró	No se encontró
BMP 2/4	Tinción leve o moderada	Tinción fuerte

### Marcadores bioquímicos

Dentro de los marcadores bioquímicos analizados por los diferentes estudios, sólo la fosfatasa alcalina ha demostrado diferencias significativas al comparar los FG con los FLP. Ésta se caracteriza por ser un marcador enzimático de células osteoblásticas, pero en diversas investigaciones ha sido detectada de forma rutinaria en extractos celulares de FLP, mientras que sólo algunos trazos de ésta aparecen en los FG (Giannopolou *et al.*, 1996)<sup>13</sup>. Ante estos hallazgos en varias ocasiones se ha hipotetizado que el FLP sea una célula de carácter osteoblástico; sin embargo, el fenotipo del FLP es diferente al de las células osteoblásticas, puesto que éste expresa mRNA de biglicano y decorina, tal como sucede con los FG, mientras que el mRNA de la sialoproteína ósea y osteocalcina (específicos para tejidos mineralizados) no es expresada por los FLP, ni por los FG. Más aún, al efectuar tinciones para Ca<sup>+2</sup> con rojo de alizarina las células de ligamento periodontal han dado resultados negativos, en comparación con aquellas células provenientes de hueso alveolar<sup>17</sup>. De igual forma, se ha encontrado que los osteoblastos son activados por la acción de la hormona paratifoidea (PTH) y por los agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos. Sin embargo, se ha observado que los FLP no responden a este estímulo<sup>18</sup>, lo cual sugiere que los FLP no poseen el fenotipo osteoblástico. El ligamento periodontal existe entre el hueso alveolar y el cemento radicular, dos tipos de tejido mineralizado, razón por la cual se hace relevante el hecho de que las células del ligamento no se calcifiquen.

### Mediadores bioquímicos y su efecto sobre los fibroblastos periodontales

Con respecto a los tejidos periodontales, la literatura también ha publicado la existencia de diferencias en la respuesta a la producción de prostaglandina E<sub>2</sub>

(PGE<sub>2</sub>). Ko *et al.*, en 1984, reportaron que aproximadamente el 50% de los fibroblastos gingivales humanos (FGH), son respondedores a la terapia con PGE<sub>2</sub>, revelando una reducción en los mecanismos de transporte de membrana y actividad sintética en la subpoblación respondedora<sup>1</sup>. Simultáneamente, además de responder la terapia con PGE<sub>2</sub>, el fibroblasto participa en la producción de la misma. Existen investigaciones que revelan que la liberación de PGE<sub>2</sub> es estimulada por su exposición a mediadores químicos de la inflamación tales como la bradiquinina y la histamina<sup>13</sup>. La literatura ha reportado que los niveles de PGE<sub>2</sub> en el fluido crevicular en pacientes con periodontitis son mayores que en aquellos con diagnóstico de gingivitis<sup>19</sup>. Los resultados de la investigación de Ogata *et al.*<sup>13</sup> sugieren que la PGE<sub>2</sub> liberada de los FGH, más que por las células del ligamento periodontal, brinda la mayor contribución a los niveles elevados de PGE<sub>2</sub> en el fluido crevicular de pacientes con periodontitis.

Aún queda mucho camino por recorrer en el estudio del fibroblasto de los tejidos periodontales; sin embargo, la presente revisión brinda un acercamiento al conocimiento de esta célula altamente dinámica y funcional, con el fin de proporcionar una base más racional en el planteamiento de los modelos de fisiopatología de la enfermedad periodontal y de los acercamientos biológicos hacia la consecución de la regeneración periodontal, sobre la base del conocimiento de esta célula multifuncional que la posiciona como protagonista en la salud y enfermedad periodontal.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Phipps RP, Borrello MA, Blieden TM. *Fibroblast heterogeneity in the periodontium and other tissues*, 1997 Jan; 32 (1 Pt 2): 159-65.
2. Genco RJ. *Host responses in periodontal diseases: current concepts*. J Periodontol 1992; 63: 338-55.
3. Ten Cate AR. *Oral histology: development, structure and function*. 5a. ed., Editorial Mosby Inc., 1998.
4. Pitaru S, McCulloch CAG, *et al.* *Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing*. J Periodont Res, 1994; 29: 81-94.
5. Lekic P and McCulloch CAG. *Periodontal ligament cell populations: the central role of fibroblasts in creating a unique tissue*. The Anatomical Record 1996; 245: 327-41.
6. Geneser F. *Histología*, 2a. ed., Editorial Médica Panamericana. Argentina 1993; 153.
7. Amar, S and Chung, KM. *Clinical implications of cellular biologic advances in periodontal regeneration*. Current Opinion in Periodontology 1994; 128-40.
8. Hassell TM and Stanek EJ. *Evidence that healthy human gingiva contains functionally heterogeneous fibroblast subpopulations*. Archs Oral Biol 1983; 28: 617-25.
9. Larjava H, Sandberg M, Vuorio E. *Altered distribution of type I collagen mRNA in periodontal disease*. J Periodont Res 1989; 24: 171-7.
10. Narayanan AS, Clagett JA, Page RC. *Effect of inflammation on the distribution of collagen types I, II, IV and V and type I trimer and fibronectin in human gingiva*. J Dent Res 1985; 64: 1111-6.
11. Limeback HF, Sodek J, Aubin JE. *Variation in collagen expression of cloned periodontal ligament cells*. J Periodont Res 1983; 18: 242-8.
12. Rose GG, Yamasaki A, Pinero GJ, Mahan CJ. *Human periodontal ligament cells in vitro*. J Periodont Res 1987; 22: 20-8.
13. Giannopolou C, Cimasoni G. *Functional characteristics of gingival and periodontal ligament fibroblasts*. J Dent Res 1996; 75 (3): 895-902.
14. Mariotti A and Cochran DL. *Characterization of fibroblasts derived from human periodontal ligament and gingiva*. J Periodontol 1990; 61: 103-11
15. Han X and Amar S. *Identification of genes differentially expressed in cultured human periodontal ligament fibroblasts vs. Human gingival fibroblasts by DNA microarray analysis*. J Dent Res 2002; 81 (6): 399-405.
16. Hou, LT and Yaeger JA. *Cloning and characterization of human gingival and periodontal ligament fibroblasts*. J Periodontol 1993; 64: 1209-18.
17. Ogata Y, Niisato N *et al.* *Comparison of the characteristics of human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells*. J Periodontol 1995; 66: 1025-31.
18. Somerman MJ, Archer SY *et al.* *A comparative study of human periodontal ligament cells and gingival fibroblasts in vitro*. J Dental Res 1988; 67: 66-70.
19. Offenbacher S, Farr DH, Goodson JM. *Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid*. J Clin Periodontol 1981; 8: 359-67.
20. Ivanovski S, Li H, Haase HR, Bartold PM. *Expression of bone associated macromolecules by gingival and periodontal ligament fibroblasts*. J Periodont Res 2001; 36: 131-41.

21. Somerman MJ, Archer SY, Imm GR and Foster RA. *A comparative study of human periodontal ligament cells and gingival fibroblasts in vitro*. J Dent Res 1988; 67 (1): 66-70.
22. Marx R, Carlson E, Eichstaedt R *et al*. *Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 85: 638-46.
23. Marx R. Platelet-Rich Plasma: a source of multiple autologous growth factors for bone grafts. In: Lynch S, Genco R, Marx R. *Tissue engineering, applications in maxillofacial surgery and periodontics*. Quintessence Publishing Co, Inc. 1999; 71-82.
24. Hock JM, Canalis E. *Platelet-derived growth factor enhances bone cell replication but no differentiated function of osteoblast*. Endocrinology 1994; 134: 1423-28.
25. Matsuda N, Kumar WI, Cho MI, Genso RJ. *Mitogenic, quimiotactic and sybthetic responses of rat periodontal ligament fibrilastic cell to polypeptide growth factors in vitro*. J Periodontol 1992; 63: 515-25.
26. Blom S. *The effect of insulin-like Growth Factor-1 and Human Growth factor on PDL fibroblast morphology, growth pattern and DNA synthesis and receptor binding*. J Periodontol 1992; 63: 960-8.
27. Oates TW, Rouse CA, Cochran DL. *Mitogenic effect of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro*. J Periodontol 1993; 64: 142-8.
28. Lynch SE, Ruiz de Castilla G, Williams RC *et al*. *The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing*. J Periodontol 1991; 62: 458-67.
29. Graves DT, Cochran DL. *Periodontal regeneration with polypeptide growth factors*. Current Opinion in Periodontology 1994; 178-86.

### CORRESPONDENCIA

Adriana Acosta Gómez  
Pontificia Universidad Javeriana,  
Facultad Odontología,  
Centro de Investigaciones  
Odontológicas,  
Bogotá, D.C., Colombia  
Cra. 7ª # 40-62, edificio 26  
Teléfono: +57-1-3208320  
extensión 2899.  
Correo electrónico:  
adriana.acosta@javeriana.edu.co

Recibido para su publicación:  
abril de 2006

Aceptado para su publicación:  
junio de 2006