Expresión de Runx2 en Células Mesenquimáticas de la Membrana del Seno Maxilar y el Periostio Asociado: Implicancias Para la Osteogénesis en Procedimientos de Elevación Sinusal

Runx2 Expression in Mesenchymal Cells of the Maxillary Sinus Membrane and the Associated Periosteum: Implications for Osteogenesis in Sinus Lift Procedures

Recibido: 18/05/2026
Aceptado: 15/07/2026

Vila MC[1], Puia S[1], De Lucca RC[2], Bozal CB[2]

1 Universidad de Buenos. Facultad de Odontología. Cátedra de Cirugía Bucomaxilofacial I. Buenos Aires, Argentina.
2 Universidad de Buenos. Facultad de Odontología. Cátedra de Histología y Embriología. Buenos Aires, Argentina.

Cita (APA)
Vila, M. C., Puia, S., De Lucca, R. C., y Bozal, C. (2026). Expresión de Runx2 en células mesenquimáticas de la membrana del seno maxilar y el periostio asociado: implicancias para la osteogénesis en procedimientos de elevación sinusal. *Revista de la Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires, 41*(98), 41–49. https://doi.org/10.62172/revfouba.n98.a328

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evidenciar, mediante la expresión del factor de transcripción Runx2, la presencia de células mesenquimáticas con capacidad de diferenciación hacia el linaje osteoprogenitor en la membrana de Schneider y el periostio asociado del seno maxilar. Se procesaron histológicamente los maxilares superiores de ratas Wistar macho de 7 semanas de edad, y sobre cortes coronales a la altura de los primeros molares superiores se realizaron tinciones con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson, e inmunomarcación para Runx2. Se realizó el análisis histológico de la mucosa del seno maxilar identificando células mesenquimáticas según criterios morfológicos y complementando su caracterización con la expresión nuclear de Runx2. En la lámina propia de la membrana de Schneider y en la capa interna del periostio asociado se identificaron numerosas células de morfología mesenquimática, dispuestas de manera difusa en el estroma subepitelial y con mayor densidad perivascular. La inmunomarcación reveló positividad nuclear para Runx2 en una subpoblación de estas células tanto en la lámina propia como en el periostio, con un patrón más constante en este último, mientras que el epitelio respiratorio y la capa fibrosa externa resultaron negativos. Estos hallazgos demuestran *in vivo* la presencia y localización de células mesenquimáticas con compromiso osteogénico en la membrana de Schneider y el periostio adyacente, aportando sustento biológico a la posible participación de la membrana sinusal en los procesos de regeneración ósea observados tras la elevación del seno maxilar.

Palabras clave: membrana sinusal, membrana de Schneider, células mesenquimáticas, Runx2, osteogénesis.

ABSTRACT

The objective of this study was to demonstrate, through the expression of the transcription factor Runx2, the presence of mesenchymal cells capable of differentiating into the osteoprogenitor lineage

in Schneider's membrane and the associated periosteum of the maxillary sinus. The upper jaws of 7-week-old male Wistar rats were histologically processed, and coronal sections at the level of the first upper molars were stained with hematoxylin-eosin and Masson's trichrome, and immunostained for Runx2. Histological analysis of the maxillary sinus mucosa was performed to identify mesenchymal cells based on morphological criteria, with their characterization supplemented by the nuclear expression of Runx2. Numerous cells with mesenchymal morphology were identified in the lamina propria of Schneider's membrane and in the inner layer of the associated periosteum; these cells were diffusely distributed in the subepithelial stroma and exhibited higher perivascular density. Immunostaining revealed nuclear positivity for Runx2 in a subpopulation of these cells in both the lamina propria and the periosteum, with a more consistent pattern in the latter, while the respiratory epithelium and the outer fibrous layer were negative.
These findings demonstrate *in vivo* the presence and localization of mesenchymal cells with osteogenic potential in Schneider's membrane and the adjacent periosteum, providing biological support for the possible involvement of the sinus membrane in the bone regeneration processes observed following maxillary sinus elevation.

Keywords: sinus membrane, Schneider's membrane, mesenchymal cells, Runx2, osteogenesis.

INTRODUCCIÓN

Los senos maxilares, una de las cavidades paranasales de mayor relevancia clínica en odontología, se encuentran revestidos por la membrana sinusal, también conocida como membrana de Schneider. La evidencia clínica sugiere que la separación de la membrana sinusal del tejido óseo que reviste mediante procedimientos de elevación sinusal induce osteogénesis (Rong et al., 2015). Dicha maniobra crea un compartimento protegido que, mediante la estabilización de un coágulo, facilita la regeneración ósea a partir de células osteogénicas del periostio (Lundgren et al., 2008). La neoformación ósea sin la utilización de sustitutos en el seno maxilar durante estos procedimientos ha sido evidenciada histológicamente y por medio de imágenes radiográficas, demostrando su efectividad (Borges et al., 2011; Cricchio et al., 2011; Falah et al., 2006; Lie et al., 2015; Riben y Thor, 2016; Sohn et al., 2008; Thor et al., 2007). Inicialmente, se reportó un caso de formación ósea espontánea en el seno maxilar tras el tratamiento de una lesión quística (Lundgren et al., 2003). Posterior a este hallazgo, se llevaron a cabo investigaciones experimentales en primates capuchinos, con elevación de la membrana sinusal mediante una ventana ósea y su reposicionamiento, demostrando fehacientemente la capacidad osteoformadora del procedimiento (Palma et al., 2006). Estos hallazgos han dado lugar a diversas técnicas y publicaciones que confirman el potencial osteogénico del coágulo en conjunto con el periostio asociado a la membrana de Schneider (Ari et al., 2024; Chen et al., 2007; Kaneko et al., 2012; Lundgren et al., 2017). Asimismo, han permitido evaluar la colocación simultánea de implantes, su rehabilitación y el éxito clínico a largo plazo (Bassi et al., 2015; Cricchio et al., 2011; Lin et al., 2011; Lundgren et al., 2019).
La membrana de Schneider se compone histológicamente de un epitelio, una membrana basal y una lámina propia de tejido conectivo. El epitelio es de tipo respiratorio pseudoestratificado cilíndrico ciliado y está conformado por cuatro tipos de células: células basales, caliciformes, con microvellosidades y ciliadas (Edranov et al., 2004) (Figura 1). La lámina propia, localizada inmediatamente por debajo del epitelio y la membrana basal, se caracteriza por ser rica en células inmunológicas como linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Estas células juegan un papel fundamental en la defensa contra patógenos y en la regulación de la respuesta inflamatoria. La lámina propia es de espesor delgado y se continúa con la submucosa que está compuesta por tejido conectivo más denso y glándulas seromucosas. La submucosa se relaciona directamente con el periostio que recubre el hueso maxilar superior en el piso sinusal. El periostio se compone de dos capas, una capa externa fibrosa y una capa interna osteogénica en contacto directo con las corticales óseas (Ferretti y Mattioli-Belmonte 2014). La capa externa es rica en fibroblastos, vasos sanguíneos y fibras de colágeno tipo I y elastina, mientras que la capa interna es rica en osteoblastos, fibroblastos, células madre mesenquimáticas y células osteoprogenitoras (He et al., 2021; Patro et al., 2021).
Una célula mesenquimática es un tipo celular indiferenciado con la capacidad para proliferar y diferenciarse a fenotipos celulares específicos de origen

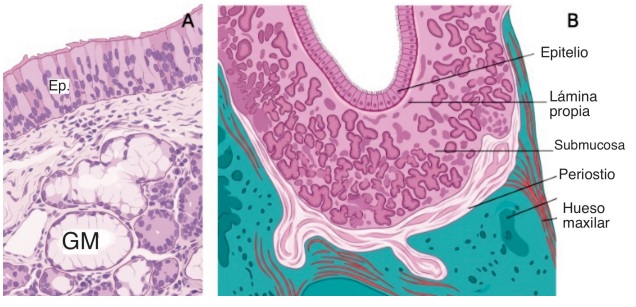


FIGURA 1. A- Dibujo esquemáticos de la histología de la membrana de Schneider en el humano. Se aprecia el epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado con células caliciformes, el corion subyacente y la submucosa con acinos glandulares mucosos y serosos. **B**- Dibujo esquemático de la mucosa sinusal y su asociación al periostio del piso de seno en la rata. Se aprecian abundantes elementos glandulares en la submucosa y la íntima relación con el periostio que reviste al hueso maxilar (verde). Esquemas originales confeccionados con BioRender.com

mesodérmico cuando está expuesta a los estímulos adecuados (Marolt et al., 2010; Ramirez et al., 2010). Las células osteoprogenitoras son células indiferenciadas que se originan de las células madre mesenquimáticas, que ya tienen un destino definido, es decir, bajo el estímulo apropiado se diferencian a osteoblastos (Ramirez et al., 2010) programadas para la función específica de formación y mineralización de la matriz ósea (Mangano et al., 2015). Diferentes factores de transcripción regulan la diferenciación de las células madre mesenquimáticas hacia los diferentes linajes. El Runx2, a través de la activación de la vía de señalización de Wnt/β-catenina, es el principal factor transcripcional relacionado con la diferenciación de las células mesenquimáticas a osteoblastos y con la formación ósea (Xu et al., 2015). Runx2 es un factor vital en todas las etapas de diferenciación de los osteoblastos; promueve la diferenciación de los osteoblastos en la etapa temprana, al tiempo que inhibe la diferenciación de los osteoblastos maduros en osteocitos (Zhu et al., 2024).

Se postula que, tras la elevación de la membrana sinusal, las células osteoprogenitoras y células madre mesenquimales presentes en el periostio son estimuladas por señales biológicas provenientes del coágulo sanguíneo. Este medio favorece su diferenciación hacia el linaje osteoblástico (Srouji et al., 2010), permitiendo la formación de nuevo tejido óseo en el espacio subantral creado. Si bien existen publicaciones en las que se ha determinado mediante marcadores de células madre mesenquimales la presencia de células con potencial osteogénico en la membrana de Schneider (Ren et al., 2022; Srouji et al., 2010; Yun et al., 2013), no existe evidencia sobre la expresión de factores de transcripción o diferenciación específicos para el linaje osteoblástico.

El objetivo de este estudio fue evidenciar, mediante la expresión del factor de transcripción Runx2, la existencia de una población de células mesenquimáticas con capacidad de diferenciación hacia el linaje osteoprogenitor en la membrana de Schneider y en el periostio asociado a ella.

MATERIALES Y MÉTODOS

UNIDADES EXPERIMENTALES

Se utilizaron 7 ratas Wistar macho sanas de 7 semanas de edad (250 a 270 g de peso corporal) provenientes del bioterio de la Cátedra de Histología y Embriología de la FOUBA. Las ratas se alojaron en jaulas de acero galvanizado, a una temperatura de 21–24 °C y humedad relativa del 52–56 %, bajo ciclos de 12 horas de luz/oscuridad. Los animales tuvieron libre acceso a comida (alimento balanceado estándar para ratas y ratones, Cooperación) y agua.

El protocolo experimental fue aprobado por el Comité CICUAL de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires (Res. CICUAL-ODON-FOUBA N°004/2024) ajustándose a las directrices de la guía de la National Research Council (2011) para el uso y cuidado de animales de laboratorio.

PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Los animales fueron anestesiados mediante una inyección intraperitoneal de xilazina (5 mg/kg, Laboratorio König) y ketamina (50 mg/kg, Laboratorio Holliday). Una vez alcanzado un plano anestésico adecuado, se les practicó la eutanasia mediante una inyección intracardíaca de 0,2 ml de Euthanyle® (Laboratorio Brouwer). Los maxilares superiores se extrajeron, se fijaron en una solución tamponada de formaldehído al 10 % (pH 7,4) a 4° C y, a continuación, se descalcificaron en EDTA 4 M en NaOH 0,4 M (Anedra) (pH 7,2) a 4 °C durante 60 días para su posterior inclusión en parafina. Sobre cortes coronales de 7-8 µm de grosor a la altura de los primeros molares superiores se realizaron las siguientes tinciones: hematoxilina-eosina (H&E), tricrómico de Masson. Además, se realizó la inmunomarcación para Runx2 (factor de transcripción relacionado con Runt, tipo 2).

Los cortes destinados al examen inmunohistoquímico se desparafinaron en xilol durante 15 min y se hidrataron en concentraciones decrecientes de alcohol etílico hasta alcanzar una concentración final del 70%. Para la recuperación antigénica, los cortes se incubaron con tripsina al 0,1% en tampón Tris-maleato, pH7, a 37°C durante 10 min. A continuación, se incubaron en peróxido de hidrógeno al 3% en metanol para bloquear la peroxidasa endógena. Para bloquear la inespecificidad se incubaron con BSA al 1% en PBS 0,01M en cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1h. Luego de lavarse en PBS 0,01 M durante 5 min se incubaron en suero normal de caballo (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) durante 10 min. La detección de la reacción se llevó a cabo utilizando un sistema de peroxidasa-biotina-estreptavidina (PK-7800, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) por incubación en cámara húmeda a temperatura ambiente durante 5 minutos y doble lavado en PBS 0,01M a 50 rpm durante 5 min cada vez. El anticuerpo primario se reveló con cromógeno marrón DAB (kit de sustrato DAB para peroxidasa, SK-4100, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) y se contrastó con hematoxilina. La detección de Runx2 se llevó a cabo mediante incubación con el anticuerpo primario monoclonal anti-RUNX2 (rabbit monoclonal, [EPR14334] Abcam, Reino Unido) diluido 1:1000 en PBS 0,01 M, en cámara húmeda a 4 °C durante 12 h. Los controles negativos se obtuvieron sustituyendo el anticuerpo primario por suero normal (BioGenex Lab., CA, USA); como control positivo se utilizaron muestras óseas con tinción positiva comprobada previamente en el laboratorio.

EVALUACIÓN HISTOLÓGICA

Las observaciones histológicas se realizaron mediante microscopía óptica de campo claro, utilizando un microscopio óptico binocular con objetivos de 4x, 10x, 20x y 40x según el nivel de detalle requerido para cada análisis. Los cortes fueron examinados de forma sistemática, evaluando en cada caso la arquitectura tisular general, la celularidad, la composición

de la matriz extracelular y la presencia de estructuras compatibles con actividad osteogénica o de remodelado.
La identificación de células mesenquimáticas se realizó sobre la base de criterios morfológicos descriptos previamente en la literatura (Friedenstein et al., 1987), considerando como tales a aquellas células de forma fusiforme o estrellada, con núcleo ovalado de cromatina laxa y citoplasma escaso y eosinófilo, dispuestas de manera laxa en el estroma conectivo. Se prestó especial atención a su localización en la submucosa de la membrana de Schneider y en el periostio asociado, identificando aquellas células ubicadas en estrecha proximidad a superficies óseas o a sitios compatibles con neoformación, por su relevancia como potenciales células osteoprogenitoras. Dado que esta identificación morfológica resulta presuntiva, la determinación del compromiso hacia el linaje osteogénico se complementó mediante la evaluación inmunohistoquímica de la expresión nuclear del factor de transcripción Runx2 en dichas poblaciones celulares.
De las zonas y cortes más representativos se obtuvieron microfotografías con un fotomicroscopio de campo claro (Axioskop 2; Carl Zeiss, Jena, Alemania) adosado a una cámara digital (Nikon CoolPix 12 Mp, Japón).

RESULTADOS

ANÁLISIS HISTOLÓGICO

En los cortes coronales de la cabeza de las ratas se aprecia la presencia de un par de senos paranasales (los senos maxilares) ubicados lateralmente a la cavidad nasal (Figura 2).
El análisis histológico revela que la mucosa sinusal de la rata está, a diferencia de lo que ocurre en el humano, separada del periostio por una gruesa capa de submucosa con abundante tejido glandular (glándulas de Steno) (Figura 3). La capa epitelial está formada por epitelio columnar ciliado pseudoestratificado y células caliciformes, continuación del epitelio respiratorio (Figura 3).
Mediante la tinción de Masson se identifican en rojo el epitelio de la membrana de Schneider, las glándulas submucosas y las fibras de colágeno de la lámina propia y el periostio. La matriz ósea mineralizada se visualiza en turquesa (Figura 3).
En los cortes teñidos con H&E, se observa que la lámina propia asociada al epitelio es rica en vasos sanguíneos y fibras colágenas y elásticas. En la lámina propia de la membrana de Schneider se identificaron numerosas células de morfología mesenquimática: células fusiformes o estrelladas, de núcleo ovalado a alargado y citoplasma eosinófilo, dispuestas de manera difusa en el estroma subepitelial y, con mayor densidad, en posición perivascular alrededor de los plexos capilares y vénulas de la lámina propia. Estas células se distinguieron de los fibroblastos maduros circundantes por su menor contenido citoplasmático y su disposición frecuentemente asociada a la pared vascular, sugiriendo una localización compatible con un nicho perivascular (Figura 4).
En el periostio que recubre el hueso maxilar (piso del seno maxilar) asociado a la membrana sinusal se distinguen las dos capas características de los periostios. En la capa externa de tejido conectivo fibroso denso se observan fibroblastos alargados de citoplasma escaso. En la capa interna en contacto directo con la superficie ósea, más vascularizada y con mayor celularidad, se observan células columnares bajas similares a osteoblastos y células mesenquimáticas/osteoprogenitoras de núcleo ovalado, cromatina laxa y citoplasma basófilo discreto,

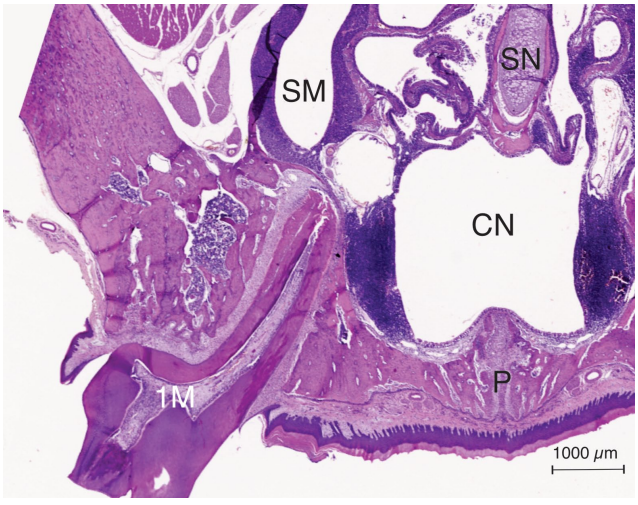


FIGURA 2. Corte coronal de maxilar superior de rata. Coloración H&E. Magnificación original 40X. 1M: primer molar. P: paladar. CN: cavidad nasal. SN: septum nasal. SM: seno maxilar.

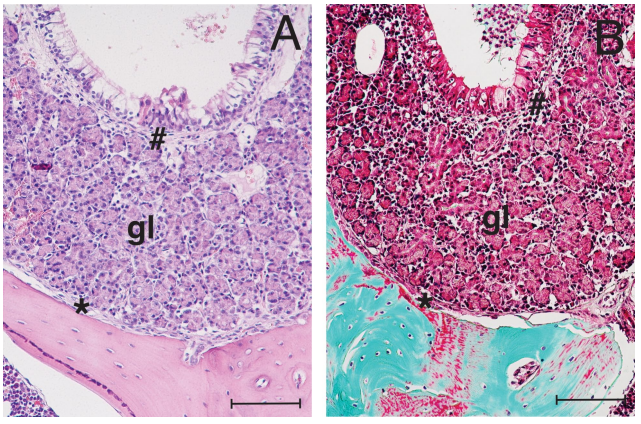


FIGURA 3. Histología de la mucosa del seno maxilar de rata. gl: glándulas de Steno. Numeral (#): lámina propia de la membrana de Schneider. Asterisco (*): periostio. Magnificación original 200X. Escala 100µm. A) Coloración H&E. B) Coloración tricrómico de Masson.

dispuestas en hileras paralelas a la superficie ósea subyacente (Figura 4).

INMUNOMARCACIÓN PARA RUNX2

En los cortes con inmunomarcación para Runx2 se evidenció inmunorreactividad de localización nuclear (marcación marrón), en una subpoblación de las células mesenquimáticas previamente identificadas en H&E, tanto en la lámina propia de la membrana de Schneider como en el periostio adyacente. En la lámina propia, la positividad nuclear para Runx2 se observó preferentemente en células de morfología fusiforme localizadas en posición subepitelial y perivascular, coincidiendo topográficamente con las células mesenquimáticas descritas en los cortes convencionales, en tanto que las células del epitelio respiratorio suprayacente y la mayoría de los elementos del estroma conectivo circundante resultaron negativos. En el periostio, la inmunomarcación para Runx2 se concentró de manera predominante en las células de la capa interna, es decir, en la población mesenquimática/osteoprogenitora en contacto con la superficie ósea, mostrando un patrón de tinción nuclear más constante y de mayor proporción de células positivas que el observado en la capa fibrosa externa, donde la inmunorreactividad fue escasa. Este patrón de distribución es compatible con la localización esperada de células con potencial de diferenciación osteogénica en el periostio y sugiere la presencia de una población mesenquimática con compromiso osteogénico (Figura 4).

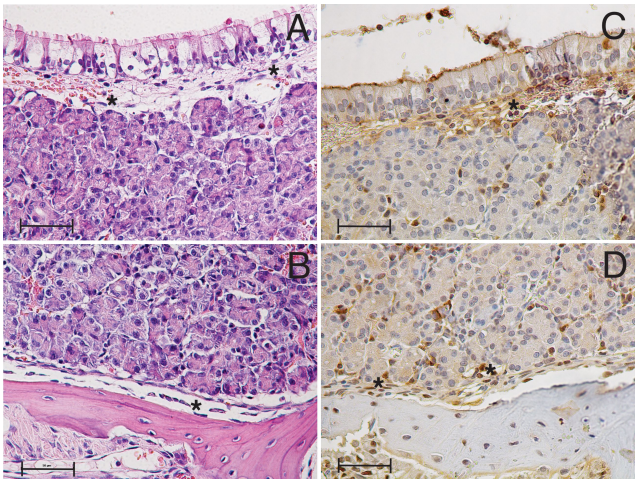


FIGURA 4. Histología de la membrana de Schneider y del periostio del maxilar superior de rata. Magnificación original 400X. Escalas 50µm. **A-B:** coloración con H&E; **C-D:** inmunomarcación para Runx2. **A y C)** Microfotografías que muestran la membrana de Schneider. Se visualiza el epitelio respiratorio y la lámina propia. Se visualizan células mesenquimáticas perivasculares (asteriscos). **B-D)** Microfotografías que muestran el periostio asociado a la membrana sinusal. Se observan las dos capas: externa fibrosa, interna osteogénica. Se observan células osteoprogenitoras (asteriscos).

DISCUSIÓN

Existe evidencia clínica que demuestra que es posible lograr un aumento del hueso alveolar mediante la simple elevación de la membrana del seno maxilar, sin recurrir a materiales de injerto (Hatano et al., 2007; Riben y Thor, 2016; Si et al., 2013), lo que sugiere una capacidad osteogénica intrínseca y latente de la membrana de Schneider. Sin embargo, la escasez de estudios *in vivo* sobre su potencial osteogénico ha mantenido en incertidumbre el debate acerca de su relevancia en la aplicación clínica. En este contexto, los resultados obtenidos aportan evidencia directa de la presencia de células mesenquimáticas y osteoprogenitoras que expresan Runx2 (marcador de la diferenciación hacia el linaje osteoblástico) tanto en el interior de la membrana de Schneider como en el periostio asociado. Futuros estudios que evalúen la expresión de éste y otros marcadores osteogénicos (ej. OSX, OCN) en la membrana de Schneider humana, así como el desarrollo de modelos experimentales de elevación de piso sinusal, permitirán determinar la contribución efectiva de las células mesenquimáticas de la membrana de Schneider a la osteogénesis.

Las células madre mesenquimales (MSC) pluripotentes derivadas de diferentes tejidos adultos, poseen una amplia capacidad de autorrenovación y proliferación, y, si se estimulan adecuadamente, tienen la capacidad de diferenciarse en líneas celulares específicas (Razzouk y Schoor 2012). En estudios *in vitro* se han podido aislar células madre mesenquimales con un alto potencial osteogénico de la mucosa del seno maxilar humano o membrana de Schneider (SMMSC) (Berbéri et al., 2017; Guo et al., 2015; Peng et al., 2018; Srouji et al., 2009; 2019; Weng et al., 2017). Esto convierte a estas células en una fuente útil de células madre para la ingeniería de tejidos. En modelos preclínicos *in vivo*, estas células multipotentes impulsan activamente la regeneración ósea espontánea, así como asociada a xenoinjertos lo que supone una importante ventaja biológica en las intervenciones de elevación del piso del seno maxilar (Choi et al., 2013; Graziano et al., 2012; Sohn et al., 2011).

La osteogénesis requiere osteoblastos viables y activos, que se derivan de progenitores mesenquimáticos. Srouji y colab. (2009) demostraron *in vivo* la presencia de células mesenquimales derivadas de la membrana de Schneider con capacidad osteogénica. Sin embargo, la ubicación precisa de las células osteoprogenitoras en los compartimentos celulares de la membrana de Schneider aún no había sido establecida. La originalidad del presente estudio radica en ser, hasta donde conocemos, el primero en demostrar *in vivo* la expresión de Runx2 en células de la membrana de Schneider y el periostio asociado. A diferencia de trabajos previos que identificaron células con potencial osteogénico mediante cultivo celular o marcadores de superficie *in vitro* (Ren et al., 2022; Srouji et al., 2010; Yun et al., 2013), este abordaje inmunohistoquímico directo sobre tejido intacto

permite localizar topográficamente las células que ya exhiben un compromiso transcripcional activo hacia el linaje osteoblástico en su nicho celular nativo.
La diferenciación de las células progenitoras mesenquimales en osteoblastos formadores de hueso es un proceso de varias etapas que puede estimularse mediante factores de crecimiento locales (Bianco y Robey, 2015). En esta diferenciación cobra importancia la expresión transcripcional de marcadores osteogénicos como ALP, Runx-2, OSX, BMP-2, OCN, ON y OPN. Los resultados obtenidos mostraron la presencia de células que presentaban una morfología ahusada característica de las células madre mesenquimáticas (MSC), con una marcada expresión de Runx2. Xu et al. 2015 demostraron *in vitro* que células mesenquimáticas aisladas de la mucosa sinusal (hMSSM) durante la diferenciación osteogénica mostraron aumentos muy significativos en los niveles de RUNX-2, factor de transcripción esencial implicado en la regulación de la osteogénesis induciendo la expresión de genes relacionados con la osteogénesis (Lian et al., 2004). Este factor desencadena la expresión de los principales genes de las proteínas de la matriz ósea en una fase temprana de la diferenciación de los osteoblastos, lo que hace que las células adquieran un fenotipo osteoblástico (Vimalraj et al., 2015).
Clínicamente, demostrar que la membrana de Schneider posee una capacidad osteogénica inherente y propia da respaldo biológico a los procedimientos de elevación de piso sinusal, ya sea realizados sin material de injerto, con biomateriales, o mediante soporte mecánico con mantenedores de espacio (Cricchio et al., 2009; Kaneko et al., 2012). La presencia de estas células respalda la decisión clínica de mantener intacta la estructura de la membrana mediante un despegamiento mucoperióstico cuidadoso y atraumático, preservándola como una entidad celular viva que participa activamente en la formación de hueso.
Algunas limitaciones del presente estudio deben considerarse al interpretar los resultados y pretender una extrapolación directa de los hallazgos a la membrana de Schneider humana. En primer lugar, se trata de un modelo animal, la rata Wistar, cuya membrana sinusal presenta algunas diferencias histológicas de la humana, particularmente por la presencia de una gruesa capa de submucosa que separa la mucosa del periostio con abundante presencia glandular (glándulas de Steno). En segundo lugar, el uso exclusivo de ratas macho limita la extrapolación de los resultados a hembras, dado que las variaciones hormonales podrían modificar el potencial osteogénico de la membrana de Schneider. La identificación de las células mesenquimáticas se basó en criterios morfológicos combinados con la expresión de un único marcador de diferenciación osteoblástica, Runx2, evaluado de manera cualitativa y no cuantitativa. Asimismo, el diseño del estudio fue descriptivo y transversal, por lo que no permite establecer una secuencia temporal ni una relación causal entre la expresión de Runx2 y la formación ósea efectiva tras la elevación de la membrana sinusal, ni evaluar el comportamiento de estas poblaciones celulares en el contexto dinámico de un procedimiento quirúrgico real. Futuros estudios longitudinales, cuantitativos y, de ser posible, en tejido humano, serán necesarios para confirmar y profundizar estos hallazgos.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran, mediante criterios histológicos e inmunohistoquímicos, la presencia de una población de células mesenquimáticas Runx2-positivas tanto en la lámina propia de la membrana de Schneider como en el periostio asociado al piso del seno maxilar de la rata. Esta evidencia –*in vivo*– confirma que dichas células poseen un compromiso hacia el linaje osteoblástico, respaldando la hipótesis de que la membrana de Schneider contribuye a la osteogénesis observada durante la regeneración ósea tras la elevación del piso del seno maxilar.

REFERENCIAS

Ari, I., Karaca, Ç., Er, N., y Ocak, M. (2024). Effects of sinus membrane stabilization by dental implant placement and membrane suturing on endosinus bone gain in cases of lateral sinus elevation performed without graft material. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *39*(4), 585–594. https://doi.org/10.11607/jomi.10700

Bassi, A. P. F., Pioto, R., Faverani, L. P., Canestraro, D., y Fontão, F. G. K. (2015). Maxillary sinus lift without grafting, and simultaneous implant placement: a prospective clinical study with a 51-month follow-up. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *44*(7), 902–907. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.03.016

Berbéri, A., Al-Nemer, F., Hamade, E., Noujeim, Z., Badran, B., y Zibara, K. (2017). Mesenchymal stem cells with osteogenic potential in human maxillary sinus membrane: an in vitro study. *Clinical Oral Investigations*, *21*(5), 1599–1609. https://doi.org/10.1007/s00784-016-1945-6

Bianco, P., y Robey, P. G. (2015). Skeletal stem cells. *Development*, *142*(6), 1023–1027. https://doi.org/10.1242/dev.102210

Borges, F. L., Dias, R. O., Piattelli, A., Onuma, T., Cardoso, L. A. G., Salomão, M., Scarano, A., Ayub, E., y Shibli, J. A. (2011). Simultaneous sinus membrane elevation and dental implant placement without bone graft: a 6-month follow-up study. *Journal of Periodontology, 82*(3), 403–412. https://doi.org/10.1902/jop.2010.100343

Chen, T. W., Chang, H. S., Leung, K. W., Lai, Y. L., y Kao, S. Y. (2007). Implant placement immediately after the lateral approach of the trap door window procedure to create a maxillary sinus lift without bone grafting: a 2-year retrospective evaluation of 47 implants in 33 patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *65*(11), 2324–2328. https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.06.649

Choi, Y., Lee, J. S., Kim, Y. J., Kim, M. S., Choi, S. H., Cho, K. S., y Jung, U. W. (2013). Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulates the osteogenic potential of the Schneiderian membrane: a histometric analysis in rabbits. *Tissue Engineering. Part A, 19*(17-18), 1994–2004. https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2012.0724

Cricchio, G., Palma, V. C., Faria, P. E., de Oliveira, J. A., Lundgren, S., Sennerby, L., y Salata, L. A. (2009). Histological findings following the use of a space-making device for bone reformation and implant integration in the maxillary sinus of primates. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *11*(Suppl 1), e14–e22. https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00158.x

Cricchio, G., Sennerby, L., y Lundgren, S. (2011). Sinus bone formation and implant survival after sinus membrane elevation and implant placement: a 1- to 6-year follow-up study. *Clinical Oral Implants Research*, *22*(10), 1200–1212. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02096.x

Edranov, S. S., Kovalyeva, I. V., Kryukov, K. I., y Konovko, A. A. (2004). Anatomic and histological study of maxillary sinus in albino rat. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *138*(6), 603–606. https://doi.org/10.1007/s10517-005-0137-1

Falah, M., Sohn, D. S., y Srouji, S. (2016). Graftless sinus augmentation with simultaneous dental implant placement: clinical results and biological perspectives. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 45*(9), 1147–1153. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.05.006

Ferretti, C., y Mattioli-Belmonte, M. (2014). Periosteum derived stem cells for regenerative medicine proposals: boosting current knowledge. *World Journal of Stem Cells*, *6*(3), 266–277. https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i3.266

Friedenstein, A. J., Chailakhyan, R. K., y Gerasimov, U. V. (1987). Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell and Tissue Kinetics*, 20(3), 263–272. https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1987.tb01309.x

Graziano, A., Benedetti, L., Massei, G., Cusella de Angelis, M. G., Ferrarotti, F., y Aimetti, M. (2012). Bone production by human maxillary sinus mucosa cells. *Journal of Cellular Physiology, 227*(9), 3278–3281. https://doi.org/10.1002/jcp.24022

Guo, J., Weng, J., Rong, Q., Zhang, X., Zhu, S., Huang, D., Li, X., y Chen, S. (2015). Investigation of multipotent postnatal stem cells from human maxillary sinus membrane. *Scientific Reports, 5*, 11660. https://doi.org/10.1038/srep11660

Hatano, N., Sennerby, L., y Lundgren, S. (2007). Maxillary sinus augmentation using sinus membrane elevation and peripheral venous blood for implant-supported rehabilitation of the atrophic posterior maxilla: case series. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *9*(3), 150–155. https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2007.00045.x

He, F., Umrath, F., Reinert, S., y Alexander, D. (2021). Jaw periosteum-derived mesenchymal stem cells regulate THP-1-derived macrophage polarization. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(9), 4310. https://doi.org/10.3390/ijms22094310

Kaneko, T., Masuda, I., Horie, N., y Shimoyama, T. (2012). New bone formation in nongrafted sinus lifting with space-maintaining management: a novel technique using a titanium bone fixation device. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *70*(3), e217–e224. https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.10.025

Lian, J. B., Javed, A., Zaidi, S. K., Lengner, C., Montecino, M., van Wijnen, A. J., Stein, J. L., y Stein, G. S. (2004). Regulatory controls for osteoblast growth and differentiation: role of Runx/Cbfa/AML factors. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, *14*(1-2), 1–41. http://www.begellhouse.com/journals/6dbf508d3b17c437,3b6cf6f002e9c0d3,0ca17b26280cf883.html

Lie, N., Merten, H.-A., Meyns, J., Lethaus, B., Wiltfang, J., y Kessler, P. (2015). Elevation of the maxillary sinus membrane for de-novo bone formation: first results of a prospective study in humans. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 43*(8), 1670–1677. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.07.011

Lin, I. C., Gonzalez, A. M., Chang, H. J., Kao, S. Y., y Chen, T. W. (2011). A 5-year follow-up of 80 implants in 44 patients placed immediately after the lateral trap-door window procedure to accomplish maxillary sinus elevation without bone grafting. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *26*(5), 1079–1086. https://www.quintessence-publishing.com/usa/en/article/845799

Lundgren, S., Andersson, S., y Sennerby, L. (2003). Spontaneous bone formation in the maxillary sinus after removal of a cyst: coincidence or consequence? *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *5*(2), 78–81. https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2003.tb00187.x

Lundgren, S., Cricchio, G., Palma, V. C., Salata, L. A., y Sennerby, L. (2008). Sinus membrane elevation and simultaneous insertion of dental implants: a new surgical technique in maxillary sinus floor augmentation. *Periodontology 2000*, *47*(1), 193–205. https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00264.x

Lundgren, S., Cricchio, G., Hallman, M., Jungner, M., Rasmusson, L., y Sennerby, L. (2017). Sinus floor elevation procedures to enable implant placement and integration: techniques, biological aspects and clinical outcomes. *Periodontology 2000*, *73*(1), 103–120. https://doi.org/10.1111/prd.12165

Lundgren, S., Johansson, A. S., Cricchio, G., y Lundgren, S. (2019). Clinical outcome and factors determining new bone formation in lateral sinus membrane elevation with simultaneous implant placement without grafting material: a cross-sectional, 3-17 year follow-up study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *21*(5), 827–834. https://doi.org/10.1111/cid.12758

Mangano, F. G., Colombo, M., Veronesi, G., Caprioglio, A., y Mangano, C. (2015). Mesenchymal stem cells in maxillary sinus augmentation: a systematic review with meta-analysis. *World Journal of Stem Cells*, *7*(6), 976–991. https://doi.org/10.4252/wjsc.v7.i6.976

Marolt, D., Knezevic, M., y Vunjak-Novakovic, G. (2010). Bone tissue engineering with human stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*, *1*(2), 10. https://doi.org/10.1186/scrt10

National Research Council. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* [en línea]. (8va. ed.). National Academies Press. https://doi.org/10.17226/12910

Palma, V. C., Magro-Filho, O., de Oliveira, J. A., Lundgren, S., Salata, L. A., y Sennerby, L. (2006). Bone reformation and implant integration following maxillary sinus membrane elevation: an experimental study in primates. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *8*(1), 11–24. https://doi.org/10.2310/6480.2005.00026.x

Patro, B. P., Rath, M., Mohapatra, D., Kumar Patra, S., Chandra Sahu, M., Das, G., y Sahoo, J. (2021). Traumatized periosteum: its histology, viability, and clinical significance. *Orthopedic Reviews, 14*(1), 30044. https://doi.org/10.52965/001c.30044

Peng, W., Zhu, S. X., Wang, J., Chen, L. L., Weng, J. Q., y Chen, S. L. (2018). Lnc-NTF3-5 promotes osteogenic differentiation of maxillary sinus membrane stem cells via sponging miR-93-3p. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(2), 110–121. https://doi.org/10.1111/cid.12553

Peng, W., Zhu, S., Chen, J., Wang, J., Rong, Q., y Chen, S. (2019). Hsa_circRNA_33287 promotes the osteogenic differentiation of maxillary sinus membrane stem cells via miR-214-3p/Runx3. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *109*, 1709–1717. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.159

Ramirez, J. M., Bai, Q., Dijon-Grinand, M., Assou, S., Gerbal-Chaloin, S., Hamamah, S., y De Vos, J. (2010). Human pluripotent stem cells: from biology to cell therapy. *World Journal of Stem Cells*, *2*(2), 24–33. https://doi.org/10.4252/wjsc.v2.i2.24

Razzouk, S., y Schoor, R. (2012). Mesenchymal stem cells and their challenges for bone regeneration and osseointegration. *Journal of Periodontology*, *83*(5), 547–550. https://doi.org/10.1902/jop.2011.110384

Ren, J., Geng, N., Xia, Y., Zhou, Y., Tan, J., Peng, W., y Chen, S. (2022). A comparative study of the morphology and molecular biology between the Schneiderian membrane and palatine mucoperiosteum. *Tissue and Cell*, *79*, 101948. https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101948

Riben, C., y Thor, A. (2016). Follow-up of the sinus membrane elevation technique for maxillary sinus implants without the use of graft material. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *18*(5), 895–905. https://doi.org/10.1111/cid.12360

Rong, Q., Li, X., Chen, S. L., Zhu, S. X., y Huang, D. Y. (2015). Effect of the Schneiderian membrane on the formation of bone after lifting the floor of the maxillary sinus: an experimental study in dogs. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *53*(7), 607–612. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.02.010

Si, M. S., Zhuang, L. F., Gu, Y. X., Mo, J. J., Qiao, S. C., y Lai, H. C. (2013). Osteotome sinus floor elevation with or without grafting: a 3-year randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology, 40*(4), 396–403. https://doi.org/10.1111/jcpe.12066

Sohn, D. S., Lee, J. S., Ahn, M. R., y Shin, H. I. (2008). New bone formation in the maxillary sinus without bone grafts. *Implant Dentistry, 17*(3), 321–331. https://doi.org/10.1097/ID.0b013e318182f01b

Sohn, D. S., Moon, J. W., Lee, W. H., Kim, S. S., Kim, C. W., Kim, K. T., y Moon, Y. S. (2011). Comparison of new bone formation in the maxillary sinus with and without bone grafts: immunochemical rabbit study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *26*(5), 1033–1042. https://www.quintessence-publishing.com/usa/en/article/845794/

Srouji, S., Kizhner, T., Ben David, D., Riminucci, M., Bianco, P., y Livne, E. (2009). The Schneiderian membrane contains osteoprogenitor cells: in vivo and in vitro study. *Calcified Tissue International*, *84*(2), 138–145. https://doi.org/10.1007/s00223-008-9202-x

Srouji, S., Ben-David, D., Lotan, R., Riminucci, M., Livne, E., y Bianco, P. (2010). The innate osteogenic potential of the maxillary sinus (Schneiderian) membrane: an ectopic tissue transplant model simulating sinus lifting. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *39*(8), 793–801. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.03.009

Thor, A., Sennerby, L., Hirsch, J. M., y Rasmusson, L. (2007). Bone formation at the maxillary sinus floor following simultaneous elevation of the mucosal lining and implant installation without graft material: an evaluation of 20 patients treated with 44 Astra Tech implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 65*(7 Suppl 1), 64–72. https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.10.047

Vimalraj, S., Arumugam, B., Miranda, P. J., y Selvamurugan, N. (2015). Runx2: Structure, function, and phosphorylation in osteoblast differentiation. *International Journal of Biological Macromolecules*, *78*, 202–208. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.04.008

Weng, J., Peng, W., Zhu, S., y Chen, S. (2017). Long noncoding RNA sponges miR-454 to promote osteogenic differentiation in maxillary sinus membrane stem cells. *Implant Dentistry, 26*(2), 178–186. https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000569

Xu, J., Li, Z., Hou, Y., y Fang, W. (2015). Potential mechanisms underlying the Runx2 induced osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells. *American Journal of Translational Research*, *7*(12), 2527–2535. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmid/26885254/

Yun, K. I., Kim, D. J., y Park, J. U. (2013). Osteogenic potential of adult stem cells from human maxillary sinus membrane by Simvastatin in vitro: preliminary report. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, *39*(4), 150–155. https://doi.org/10.5125/jkaoms.2013.39.4.150

Zhu, S., Chen, W., Masson, A., y Li, Y. P. (2024). Cell signaling and transcriptional regulation of osteoblast lineage commitment, differentiation, bone formation, and homeostasis. *Cell Discovery*, *10*(1), 71. https://doi.org/10.1038/s41421-024-00689-6

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Bt. Carlos Bárcenas por su ayuda en el cuidado de los animales, y a las Ht. Mariela Lacave y Paula Rocha por las preparaciones histológicas. Este trabajo ha contado con fondos de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires y del subsidio UBACyT 2023 20020220300248BA.

CONFLICTO DE INTERÉS

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en relación con la publicación de este manuscrito.

Dirección para correspondencia
Cátedra de Histología y Embriología
Facultad de Odontología
Universidad de Buenos Aires
Marcelo T. de Alvear 2142- 1°A
C1122AAH Buenos Aires, Argentina
Teléfono: +541150167844
carola.bozal@odontologia.uba.ar

La Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires se encuentra bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0