

DESDE LA SEÑALIZACIÓN HACIA  
LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS  
MULTIPOTENCIALES DE PULPA  
DENTAL.

FROM SIGNALING TO  
THE DIFFERENTIATION OF  
MULTIPOTENTIAL DENTAL  
PULP CELLS.

Facultad de Odontología - UNLP  
Calle 50 e/ Av. 1 y 115 La Plata (1900). Bs. As. Argentina.  
laurapilone@gmail.com

• Pilone L; Paleo MA; Butler T; Suarez S; Paggi R; Serrano V; Degaetano S; Astudillo L; Bander M; Basal R •

**RESUMEN** Conocer los mecanismos de señalización existentes desde el comienzo de la formación del individuo y las interacciones que se desencadenan a partir de las primeras células que determinarán el origen de las distintas estructuras del mismo. Se consultaron diferentes fuentes, las que aportaron información detallada acerca de los procesos biológicos que incluyen los factores necesarios para la diferenciación de las células madre en general y en especial de la pulpa dental. La señalización es el proceso por el cual la célula responde a varios tipos de moléculas. Las señales pueden provenir de zonas adyacentes, atravesando nexos, o de fuentes alejadas difundiéndose por linfa o sangre. La unión molécula señal-receptor desencadena cambios en el receptor de la célula blanco, respondiendo con procesos moleculares denominados transducción, los cuales son diferentes según subtipos de receptores. Si los procesos de señalización se producen en células madre, como las de la pulpa dental, se coordinan sucesos para la formación de células especializadas y tejidos. Habiendo analizado la acción de factores de señalización que inciden desde la formación del embrión, se destacan aquellos que podrían actuar en la diferenciación hacia células especializadas de tejidos duros, empleando estructuras de soporte denominadas andamios.

**Palabras clave:** SEÑALIZACIÓN - DIFERENCIACIÓN - PULPA

**SUMMARY** Knowing the existing signaling mechanisms from the beginning of the formation of the individual and the interactions that are triggered from the first cells that will determine the origin of the different structures of the same. Different sources were consulted, which provided detailed information about the biological processes that include the necessary factors for the differentiation of stem cells in general and especially of dental pulp. Signaling is the process by which the cell responds to various types of molecules. The signals can come from adjacent areas, crossing links, or from distant sources diffusing by lymph or blood. The signal-receptor molecule binding triggers changes in the receptor of the target cell, responding with molecular processes called transduction, which are different according to receptor subtypes. If signaling processes occur in stem cells, such as those in dental pulp, events are coordinated to form specialized cells and tissues. Having analyzed the action of signaling factors that affect from the formation of the embryo, those that could act in the differentiation towards specialized cells of hard tissues, using support structures called scaffolds, stand out.

**Palabras clave:** SIGNALING - DIFFERENTIATION - PULP

## INTRODUCCIÓN

El presente trabajo se basa en la importancia de conocer los mecanismos de comunicación celular y su relevante función en los organismos multicelulares, en estos las células se ordenan en niveles crecientes de organización para formar tejidos, órganos, aparatos y sistemas, con funciones específicas y coordinadas en cada individuo, permitiéndole la interacción con el medioambiente. Esto ocurre por procesos de señalizaciones que desde el comienzo de la formación del individuo y conjuntamente con interacciones existentes a partir de las primeras células, determinan el origen de las distintas estructuras del mismo. Se consideran moléculas de señalización a aquellas que modulan una función celular<sup>(1)</sup>. Para su realización se consultaron diferentes fuentes basadas en trabajos experimentales, las que aportaron información detallada acerca de los procesos moleculares y actividades biológicas de determinados factores necesariamente posibles para la diferenciación de las células madre en general y en especial de la pulpa dental.

### *Procesos biológicos que ocurren durante la señalización en células.*

La señalización es el proceso por el cual la célula responde a factores químicos, estímulos eléctricos y ópticos que pueden activar diferentes vías<sup>(1)</sup>. La señalización entre células responde a varios tipos de moléculas señal como proteínas, péptidos pequeños, ciertos aminoácidos, esteroides, derivados de ácidos grasos, nucleótidos y determinadas gases disueltos, entre ellos dióxido de carbono, monóxido de nitrógeno y óxido nítrico. Las señales no siempre provienen de zonas cercanas, también pueden hacerlo de puntos lejanos, debiendo en éste caso difundirse por linfa o sangre. Las asociaciones entre las moléculas señal y sus respectivos receptores dan lugar a modificaciones en el receptor de la célula blanco, a partir de lo cual se desencadenan diferentes procesos moleculares denominados transducción. Los receptores de superficie celular son proteínas del plasmalema a veces con hidratos de carbonos o lípidos, unidos mediante enlaces covalentes. El sitio de unión (acoplamiento) con la molécula señal o ligando se encuentra por fuera del plasmalema, al unirse ambos se produce un cambio alostérico (modificando la conformación) en el receptor que genera reacciones dentro de la célula blanco. Los receptores pueden ser clasificados en tres grupos: receptores catalíticos, acoplados a canales iónicos como ocurre en la sinapsis neuronal, y receptores acoplados a proteína G.

El reconocimiento molécula señal-receptor se produce ante la necesidad de formar un segundo mensajero mediante una serie de activaciones y transformaciones moleculares que comienzan con la unión a la proteína G, específicamente a la Gp. A partir de dicha unión se activa la enzima fosfolipasa C, transformando al bifosfato de fosfatidilinositol (PIP<sub>2</sub>) a trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>). Este último se dirige al retículo endoplasmático liso, el cual estimula liberando iones de calcio que se une a proteínas específicas como la calmodulina cuya función se vincula con procesos de activación de proteínas dentro de la célula. El diacilglicerol (DAG) derivado del PIP<sub>2</sub>, activa a la proteinquinasa C con capacidad de fosforilar a otras proteínas que controlan el crecimiento y la diferenciación celular.

Al unirse una molécula señal al receptor de la célula blanco sobre la superficie externa del plasmalema, se produce un cambio conformacional en el receptor por lo cual se une a la proteína G, esto conlleva a que el guanosindifosfato (GNP) uniéndose al

guanosintrifosfato (GTP), el cual se hidroliza a GDP, el cese de la estimulación de la adenilciclase. Según actúen proteínas G estimuladoras (Gs) o inhibitoras (Gi), dicho ciclo se repite o concluye formando AMP cíclico. El efecto del AMP cíclico tiene lugar cuando la enzima proteinquinasa A dependiente del mismo lo activa y cataliza la fosforilación de proteínas, las cuales actúan transfiriendo los grupos fosfatos terminal del ATP a los aminoácidos de las moléculas de proteínas activadoras que regulan su actividad, pudiendo inducir diferentes efectos fosforilando varios grupos de proteínas en las distintas células blanco según su función<sup>(1)</sup>. Si bien hasta el momento hemos analizado la señalización celular respecto de los receptores a nivel de membrana, se debe tener en cuenta el efecto de las moléculas señal por medio de receptores intracelulares. Estas moléculas atraviesan la membrana plasmática (Ej. Hormonas esteroideas y tiroxina) ejerciendo su función al unirse a un receptor específico, lo cual permite que se fije a determinada secuencia de ADN, por lo que se activa de transcripción de uno o grupos de genes<sup>(1)</sup>. Los receptores intracelulares (Ri) constan de tres dominios: el dominio de activación transcripcional en la región amino terminal, el dominio de unión al ADN (DBD) ubicado hacia la parte media de la proteína y el dominio de unión al mensajero (LDB) ubicado en el carboxilo terminal. Los Ri tienen capacidad de actuar a nivel citoplasmático o a nivel nuclear. Como consecuencia de su unión al mensajero, sufre modificaciones que le permiten adosarse por medio de dedos de Zinc, a nucleótidos específicos del ADN, que son genes de respuesta.

Además los LBD intervienen en procesos de dimerización, localización y asociación con otras proteínas que activa o cambia el estado de acetilación de las histonas y modula la transcripción genética y por consiguiente la síntesis de proteínas. La regulación de la expresión génica usualmente implica tiempos superiores a los 30 minutos para que se produzca el efecto. Como podemos apreciar, es clara la magnificencia que caracteriza a los procesos fisiológicos de los organismos multicelulares, a partir de los cuales es posible la formación de estructuras específicas que permiten cumplir con las necesidades vitales. En este aspecto toman un rol fundamental, las células con capacidad de autorrenovación, proliferación y potencial de especialización denominadas células madre. El conocimiento del modo en que ellas reciben señales y actúan posteriormente, es interesante en diferentes áreas de la salud, siendo en la actualidad la regeneración de tejidos, uno de los puntos más sensibles que podría dar respuesta a necesidades de los individuos. Varios son los países que están avanzando sus estudios sobre regeneración celular a partir de células madre y es la odontología una de las disciplinas que aporta un caudal importante de células con capacidad de diferenciación. Un ejemplo muy representativo son las células madre pulpares, consideradas como una nueva alternativa en la terapia celular, en la actualidad se desarrollan técnicas para su uso en odontología regenerativa<sup>(2)</sup>. La literatura describe diferentes métodos de bioingeniería tisular para formar tejidos, entre ellos un germen dental, empleando estructuras a modo de soporte tridimensional denominadas andamios. Diversas investigaciones destinadas a la regeneración de dentina han empleado andamios de hidroxiapatita, los cuales arrojaron resultados favorables. Asimismo, se han utilizado sobre estas células madre del cordón umbilical (HUVECs), presentando una mayor regeneración endotelial<sup>(3)(4)</sup>. Nakashima realizó trasplantes de CMDP en piezas con pulpitis irreversibles, en donde observó regeneración del tejido<sup>(5)(6)</sup>. Los resultados obteni-

dos representan gran expectativa en futuros tratamientos para la endodoncia regenerativa<sup>(6)</sup>. La importancia de su aplicación radica en la combinación de andamios biológicos, conjugados con factores de crecimiento y otras células que acelerarán el proceso de regeneración tisular. Actualmente la ingeniería de tejido pulpar se ha vuelto una realidad, al inducir la formación de dentina, la apicogénesis en un diente joven o devolver la vitalidad a un diente necrótico. Este descubrimiento realizado en seres humanos abre la posibilidad de una nueva aplicación de tratamiento en la endodoncia regenerativa, cuya metodología podría ser utilizada en otras disciplinas como: endodoncia, periodoncia, cirugía maxilofacial, implantología y prostodoncia<sup>(6)</sup>. Las células madre o stem cell (en inglés stem significa tronco, traducándose muy a menudo como “células troncales”), se diferencian de las otras células por poder autorrenovarse mediante mecanismos mitóticos y diferenciarse a través de la programación de diferentes vías. De ese modo tiene la capacidad de generar diferentes tejidos de acuerdo a su grado de potencialidad. Las células madre son NO especializadas. Una de las características fundamentales de una célula madre es que no tiene estructuras de tejidos específicos que le permita realizar funciones especializadas. Los productos químicos secretados por otras células actuando como señales externas inducen a la diferenciación de las stem cell<sup>(7)</sup>.

*La ingeniería de tejidos (IT):* el estudio de los procesos moleculares que se desarrollan a partir de células troncales corresponden a una disciplina denominada Ingeniería tisular, en la cual se puede producir la regeneración o reparación de tejidos mediante la interacción de distintos elementos biológicos y materiales químicos. En la actualidad, la ingeniería de tejidos permite elaborar diversos tejidos, siendo los más frecuentes el cartílago, el hueso, las válvulas cardíacas, el propio corazón entero, los nervios, los músculos, estructuras dentales o el hígado. Concomitantemente se logró mejorar a las metodologías utilizando la tecnología de bio- impresión 3D<sup>(7)</sup>. La regeneración ósea utilizando IT con el empleo de hidroxiapatita como material bioinductor permite que los osteoblastos queden atrapados dentro de una matriz mineralizada convirtiéndose en osteocitos. En la naturaleza, las células secretan sus propias estructuras de soporte o andamios, son las matrices extracelulares (ECM), encontrándose entre sus componentes moléculas de señalización, además de contribuir con su arquitectura, compatibilidad, bioactividad y propiedades mecánicas. Cada señal molecular puede iniciar una cadena de respuestas que dirigen la activación de genes los cuales codifican las sustancias del andamiaje. Si dichos mecanismos biológicos son empleados por profesionales de la salud, se denomina terapia celular. La construcción de un andamio requiere la interacción de diferentes sustancias bióticas o abióticas como proteínas o plásticos. Creados los andamios, se ponen en contacto con células junto a una variedad de factores de crecimiento, procurando la inducción celular para la formación de tejidos siempre que el medio sea el adecuado. Se puede concluir que los tres elementos necesarios en la ingeniería de tejidos son: A) Células madre B) Vías de señalización y Factores de Crecimiento C) Andamios (Scaffold)<sup>(7)</sup>.

#### *Moléculas que participan durante la regeneración de pulpa dental*

*Moléculas de Señalización:* las investigaciones al respecto demostraron la necesidad de incluir distintos factores de crecimiento y moléculas de señalización los cuales actúan en la regulación de la

formación de pulpa y dentina, incidiendo sobre el genoma de las células madre de la pulpa dental iniciando el proceso de la diferenciación.

*Matriz dentinaria tratada (TDM)* radica en segmentos dentinarios sometidos a la acción de agua desionizada y EDTA a modo de microambiente o andamio junto a la incorporación de sustancias esenciales como TGF-b1, DMP-1, biglicano y decorina, éste microambiente inductor logró una diferenciación en odontoblastos<sup>(8)(9)</sup>.

*Componentes de la matriz dentinaria (DMC)* para su obtención el procedimiento se basa en la aplicación de EDTA durante 14 días a dentina pulverizada. Un método más actual y fisiológicamente preciso radica en introducir a cultivos celulares de mesenchymal stem cells suplementos de factores de crecimiento, moléculas bioactivas y nucleadores minerales derivados de la matriz de dentina los cuales se detallan a continuación.

*Factor de crecimiento nervioso (NGF)* representa moléculas que contribuyen al desarrollo, supervivencia y diferenciación de las neuronas simpáticas y sensoriales como así también en la pulpa dental. En estudios preliminares se ha demostrado que este factor es capaz de activar osteoblastos para la reparación ósea, en tanto ocurre lo mismo al estimular preodontoblastos para la formación de dentina tubular favoreciendo además la proliferación y diferenciación de las PDLSC<sup>(8)</sup>.

#### *Moléculas de señalización implicadas en la diferenciación y regeneración dental.*

Ciertas sustancias secretadas fuera de la célula, pueden dirigir la morfogénesis, se las denomina morfógenos y representan señales que coordinan las estructuras del organismo en formación. Durante el inicio de la formación dental, actúan en la relación epitelio-mesénquima, cuyas vías involucran cinco clases de genes altamente conservados durante la evolución: proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento fibroblástico (FGFs), proteínas internas Wingless (Wnts), proteínas Hedgehog (Hhs), y las moléculas de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF)<sup>(10)</sup> <sup>(11)(12)(13)</sup>. Los morfógenos son señales que funcionan como factores de diferenciación y crecimiento implicados en el establecimiento de patrones específicos en la arquitectura de órganos y tejidos<sup>(12)</sup>.

*Proteína Wingles:* pertenecen al orden de los morfógenos y generan diferentes tipos celulares, lográndolo en base a la cantidad del mismo alrededor de cada entorno celular, lo cual es muy específico en el desarrollo embrionario, controlando hechos clave como la proliferación, la especificación, la polaridad celular y el patrón de los tejidos. Este morfógeno corresponde al orden de las proteínas conjugadas (glicoproteínas), siendo una familia muy conservada en el tiempo, soluble, rica en cisteína, codificadas por 19 genes en ratón y en humanos. Estas proteínas están implicadas en la homeostasis de los tejidos durante la vida del individuo, interviniendo en la proliferación, activación y regeneración de las células madre. Participan además activando genes del ciclo celular, genes involucrados en la transición epitelio mesénquima y genes implicados en la diferenciación como la Queratina 1 o la citoqueratina del pelo. La transducción de las señales de proteínas Wnt se realiza a expensas de diferentes rutas de señalización, siendo las mismas a saber: la ruta canónica o vía beta catenina-dependiente y las rutas no canónicas.

**Vía canónica Wnt:** Comienza su activación cuando los factores Wnt1, Wnt3 o WntA se acoplan a los receptores transmembrana Fz (Frizzled), y al co-receptor LRPS (receptor de la familia de proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteínas LDL). Después de la unión mencionada se registra el acoplamiento de la proteína Dul(dishevelled) esta unión favorece el agrupamiento de Axina, luego se produce la fosforilación del extremo citoplasmático LRP. La Axina permite la liberación de Beta catenina, la cual se concentra en el citoplasma ingresando posteriormente al núcleo donde se une a factores de transcripción TCF/LEF(factor de transcripción específico de las células T/factor potenciador de linfocitos), la unión recientemente constituida remueve a los factores co-represores dando como resultado la activación de genes co-activadores que activarán genes siendo necesario que los mismos encuentren secuenciamientos de respuesta a los factores mencionados (Wnt1, Wnt3 o WntA). Otra de las funciones de beta catenina es que forma parte del conjunto de proteínas cuyo rol se desempeña en las uniones adherentes entre células.

Las rutas no canónicas se dividen en dos grupos: la vía PCP (polaridad plana celular) y la vía del Ca<sup>2+</sup>, ambas requieren ser activadas por factores Wnt como Wnt4, Wnt5 o Wnt 11. A su vez la vía PCP se pone en funcionamiento por varios receptores Fz activando las proteínas de unión GTP (Guanosintri Fosfato), RhoA (proteína homóloga de RasA), Rac (proteína activada unida al GTP) y a sus efectores Rho quinasa y JNK (quinasa del extremo terminal de C-jun). Esta vía permite el establecimiento respecto de la polaridad de los tejidos, migración celular y organización del citoesqueleto. La vía del calcio, se activa a través de los receptores Fz 2 y 7 o del receptor Ror2 (receptor huérfano con actividad tirosina quinasa), dichos receptores activan a la proteína quinasa C (PKC) y aumenta los niveles de calcio intracelular, por lo que se activa la calmodulina quinasa II (Ca MKII) y la calcineurina(Can) que regulan la proliferación celular y la migración<sup>(14)</sup>.

**Las proteínas Hedgehog (Hhs)** corresponden a una familia de moléculas con capacidad de actuar como morfógenos, se compone de tres grupos: Indian Hedgehog (Ihh), Desert hedgehog (Dhh) y Sonic hedgehog (Shh), la última tiene la propiedad de unirse al receptor Patched que es una proteína transmembrana inhibidora de señalizaciones. Al producirse la unión, dicha inhibición se interrumpe permitiendo la vía de señalización intracelular y la acción de los factores transcripcionales, translocación al núcleo celular y el estímulo para la transcripción de proteínas correspondientes a genes Shh<sup>(15)(16)(17)</sup>. Este morfógeno proviene de una fuente a partir de la cual se dirige hacia otras células por difusión simple, endocitosis o proteoglicanos del mismo modo que las proteínas wingless. Generalmente a medida que se aleja del centro de origen disminuye paulatinamente su concentración. Otras veces su concentración se mantiene estable, pudiendo ser contrarrestado por un inhibidor secretado en otro centro inductor con capacidad de interferir la unión de forma directamente proporcional a su concentración<sup>(18)</sup>.

**El TNF- $\alpha$**  tiene la capacidad de estimular a las CMPD para la secreción de factores solubles como TGF- $\beta$ .

**El Factor de crecimiento transformante beta [TGF- $\beta$ ]** es una citoquina que se produce en altas concentraciones en las células madre de la pulpa dental, generando un microambiente supresor que favorece la regeneración del tejido celular<sup>(20)</sup>. El TGF- $\beta$  pertenece a un gran grupo de polipéptidos extracelulares con características

estructurales comunes. Esta citoquina participa en procesos de crecimiento, desarrollo, diferenciación y homeostasis a través de su interacción con receptores en la membrana celular. El TGF-beta puede inducir fuertemente la formación de hueso, cartílago y tejido conjuntivo, la reepitelización, el remodelado y la inflamación. Es secretado por plaquetas, macrófagos, linfocitos y fibroblastos. Dentro de esta gran familia se puede citar la proteína morfogénica ósea (BMP), las cuales presentan propiedades osteoinductoras<sup>(22)</sup>.

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) son moléculas diméricas compuestas por aproximadamente 120 aminoácidos muy estables, con capacidad de inducir formación de hueso, cartílago y el tejido conectivo<sup>(19)</sup>.

Las células osteoprogenitoras, osteoblastos, condrocitos, plaquetas y células endoteliales producen BMP. Luego de su formación, la BMP, se almacena temporalmente en la matriz extracelular para ser utilizada cuando es requerida, siendo su actividad biológica sensible a la producción de estímulos desencadenados por formación ósea endocondral<sup>(19)</sup>. Las BMP inician su acción a partir de la llegada de los monocitos, los cuales liberan TGF- $\beta$ , promoviendo la quimiotaxis y proliferación de células mesenquimáticas. Las BMP inducen la diferenciación de las células mesenquimáticas a condrocitos<sup>(23)</sup>. Posteriormente ocurre una hipertrofia de los condrocitos, con calcificación de la matriz ósea, diferenciación hacia osteoblastos y culmina con la formación ósea<sup>(22)</sup>.

## CONCLUSIÓN

Los procesos de señalización, corresponden a funciones biológicas indispensables que permiten coordinar sucesos para la formación de células y tejidos desde el comienzo de la formación del individuo, hasta células más especializadas originadas por la estimulación de células madre como sucede en la pulpa dental. Habiendo analizado diferentes factores de señalización que inciden en la formación de las estructuras del organismo y su acción en adultos sobre células madre multipotenciales, se han seleccionado aquellos con posibilidad de actuar durante la diferenciación hacia células especializadas de tejidos duros sobre estructuras de soporte denominadas andamios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Giraldo M, Parra S, Rojas M. Señalización Celular. En: Patiño PJ, editor. Biología de la célula. Antioquia: Fondo Editorial Biogénesis; 2014. p.219-31.
- 2- Atari M, Gil-Recio C, Fabregat M, García-Fernández D, Barajas M, Carrasco MA, Jung HS, Alfaro FH, Casals N, Prosper F, Ferrés-Padró E, Giner L. Dental pulp of the third molar: a new source of pluripotent-like stemcells. J Cell Sci. 2012 Jul 15; 125(Pt 14): 3343-56.
- 3- Dissanayaka WL, Hargreaves KM, Jin L, Samaranyake LP, Zhang C. The interplay of dental pulp stem cells and endothelial cells in an injectable peptide hydrogel on angiogenesis and pulp regeneration in vivo. Tissue Eng Part A. 2015; 21 (3-4): 550-563.
- 4- Kim S, Shin SJ, Song Y, Kim E. In vivo experiments with dental pulp stem cells for pulp-dentin complex regeneration. Mediators Inflamm. 2015; 2015: 409347.
- 5- Nakashima M, Iohara K, Murakami M, Nakamura H, Sato Y, Arijiy et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. Stem Cell Res Ther. 2017; 8.
- 6- Guadarrama O, Guadarrama LJ, Robles NL. Aplicaciones odontológicas de las células madre pulpare de dientes tempora-



- les y permanentes. Revisión de estudios in vivo. Revista ADM. 2018;75(3):127-34.
- 7- David Maury López C. Ingeniería de tejidos, generalidades y actualidad en Odontología.
- 8- Astudillo-Ortiz E. Regeneración de la pulpa dental. Una revisión de la literatura Revista ADM 2018; 75 (6): 350-357.
- 9- Chen G, Sun Q, Xie L, Jiang Z, Feng L. Comparison of the odontogenic differentiation potential of dental follicle, dental papilla, and cranial neural crest cells. Journal of Endodontics. 2015;3 (3): 1-9.
- 10- Wise GE, Frazier-Bowers S, D`Souza RN. Cellular molecular and genetic determinants of tooth eruption. Crit Rev Oral Biol Med. 2000; 13: 323-334.
- 11- Ohazama A, Sharpe PT. TNF signalling in tooth development. Curr Opin Genet Devel 2004; 14:513-9.
- 12- Munévar Niño Juan Carlos, Becerra Calixto Andrea del Pilar, Bermúdez Olaya Claudia. Aspectos celulares y moleculares de las células madres involucrados en la regeneración de tejidos con aplicaciones en la práctica clínica odontológica. Acta odontol. venez [Internet]. 2008 Dic [citado 2020 Ago 27]; 46(3): 361-369.
- 13- Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. J Cell Sci 2003; 116:1647-8.
- 14- Sastre Perona A M. Funcion de la via de senalizacion wnt en la proliferacion, diferenciacion y transformacion celular tiroidea. Tesis doctoral. Universidad Autonoma de Madrid. Departamento de Bioquimica. Madrid, 2013
- 15- Ngan, E. S.; Kim, K. H. & Hui, C. C. Sonic Hedgehog signaling and vacterl association. Mol. Syndromol., 4(1-2):32-45, 2013.
- 16- Wu, F.; Zhang, Y.; Sun, B.; McMahon, A. P. & Wang, Y. Hedgehog signaling: From basic biology to cancer therapy. Cell Chem. Biol., 24(3):252-80, 2017.
- 17- Conei, D.; Saint-Pierre, G.; Fierro, R.; del Sol, M. & Rojas, R. M. Inmunolocalización de Sonic hedgehog en el desarrollo embrio-fetal de ratones (*Mus musculus*). Int. J. Morphol., 36(2):693-698, 2018.
- 18- Zagorski, M.; Tabata, Y.; Brandenberg, N.; Lutolf, M. P.; Tkacik, G.; Bollenbach, T.; Briscoe, J. & Kicheva, A. Decoding of position in the developing neural tube from antiparallel morphogen gradients. Science, 356(6345):1379-83, 2017.
- 19- Carreira, A. C.; Lojudice, F. H.; Halcsik, E.; Navarro, R. D.; Sogayar, M. C., & Granjeiro, J. M. Bone morphogenetic proteins: Facts, challenges, and future perspectives. J. Dent. Res., 93(4):335-45, 2014b.
- 20- Kyurkchiev D, Bochev I, Ivanova-Todorova E, Mourdjeva M, Oreshkova T, Belemezova K, Kyurkchiev S. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. World J Stem Cells. 2014 Nov 26; 6[5]:552-70.
- 21- Arenas, M. A., et al. (2019). Evaluación de la secreción de TGF- $\beta$  de las células troncales de pulpa dental, estimuladas con IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Recuperado de: <http://hdl.handle.net/20.500.12495/2437>.
- 22- Uribe Francisca, Cantín Mario, Alister Juan Pablo, Vilos Cristián, Fariña Rodrigo, Olate Sergio. Proteína Morfogenética Ósea y su Opción como Tratamiento de la Fisura Alveolar. Int. J. Morphol. [Internet]. 2017 Mar [citado 2020 Ago 27]; 35(1): 310-318.
- Wozney, J. M.; Rosen, V.; Celeste, A. J.; Mitscock, L. M.; Whitters, M. J.; Kriz, R. W.; Hewick, R. M. & Wang, E. A. Novel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. Science, 242(4885):1528-34, 1988.