



Diferenciación de células troncales mesenquimales de tejido adiposo de la bola de Bichat y de mucosa oral del área retromolar a linaje adipogénico.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A (N)

Mauricio Facio Reyes

Director Dr. Raúl Rosales Ibáñez

Dictaminadores Mtra. Arely Montserrat González González

C.D. Jesús Giovanni Rodríguez Martínez





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A mi director de tesis, por guiarme, permitirme desarrollar profesional y personalmente, por su apoyo, disposición y conocimiento que me brindo no solo en la realización de este trabajo si no también durante parte de mi trayectoria como estudiante: Dr. Raúl Rosales Ibáñez.

A mis dictaminadores, por haber brindado parte de su conocimiento y tiempo, agradezco la disposición y empeño que dedicaron para realizar este trabajo: Dr. Álvaro Edgar González Aragón Pineda, Dra. Arely Montserrat González González, Mtra. Amairany Rodríguez Navarrete, C. D. Jesús Jiovanni Rodríguez Martínez.

A mi compañero Erick Norberto Vázquez González por la fraternidad y compañerismo que me otorgo, junto a quien curse la pasantía de servicio social en el laboratorio académico de ingeniería tisular y medicina traslacional FESI-UNAM.

A mis padres por la educación, el apoyo y las oportunidades que me siguen brindando: María del Carmen Reyes Morales y Federico Facio Delgado.

A mis familiares, amigos y pareja, por apoyarme durante diferentes etapas en la elaboración de este trabajo: Dulce Eugenia Santamaria Castro, Sofía Facio Reyes, Fernando Facio Reyes, Francisco Arturo Monroy Carvallo y Aranza Paulina Ruiz Najera.

Agradezco a los docentes que marcaron en beneficio mi formación académica desde el inicio: Mtro. Ávila Villegas Salvador, Dr. Perdomo Muñoz Francisco, C. D. Diana Navarrete Anaya, C. D. Alejandro González Malacara, C. D. Alberto Galindo González, C. M. F. Berenice Osorio Orozco y a la Esp. Laura Zaldívar Vázquez Q.E.P.D.

Finalmente, y no por eso menos importante, agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Iztacala que me brindo la oportunidad de desarrollarme dentro de sus instalaciones.

Índice

Abreviaturas	1
1.Introducción.....	2
2. Marco teórico.....	2
2.1. Cáncer.....	2
2.2. Cáncer de mama.....	3
2.3. Glándula mamaria	5
2.4. Tratamientos	4
2.5. Reconstrucción Mamaria	8
2.6. Ingeniería Tisular.....	13
2.7. Células troncales.....	15
2.8. Células troncales orales	18
2.9. Células troncales derivadas de mucosa (GMSCs por sus siglas en inglés)	22
2.10. Células troncales de tejido adiposo (ASCs)	25
2.11. Sustancias inductoras.	26
2.12. Andamios o Scaffolds.	29
3. Planteamiento del problema	31
4. Pregunta de investigación	32
5. Justificación.....	32
6. Hipótesis	32
7. Objetivo general	32
8. Objetivos específicos.....	32
9. Metodología	33
9.1. Sembrado.....	33
9.2. Viabilidad.....	34
9.3. Diferenciación.....	35
9.4. Tinción Oil Red O.....	37
9.5. Análisis estadístico	38
10. Resultados	38
10.1. Viabilidad.....	38
10.2. Tinción Oil red O	39
11. Discusión.....	41
12. Conclusión.	43
13. Bibliografía	45

Abreviaturas

AH	Ácido hialuronato
BFP-ASCs	Células troncales de tejido adiposo de la bola adiposa de Bichat
BMP	Proteínas Morfogénicas Oseas
CAL	Lipotransferencia asistida por células
CD	Antígenos de diferenciación
ECM	Matriz extracelular
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
ESC	Las células troncales embrionarias
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
GMSCs	Células troncales derivadas de la encía
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina
iPSC	Células troncales pluripotentes inducidas
MSC	Células troncales mesenquimales
NGF	Factor de crecimiento nervioso
NSF	Fundación Nacional de Ciencias
OMS	Organización Mundial de la salud
PCL	Policaprolactona
PDGF	Factores de crecimiento derivado de plaquetas
PGA	Ácido poliglicólico
PLA	Ácido poliláctico
PLGA	Ácido poliláctico glicólico
SC	Células troncales
TGF	Factor de crecimiento transformante
TRAM	Colgajo miocutáneo transversal del recto abdominal
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial

1.Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en la que intervienen factores genéticos y ambientales (Barzaman, 2020).

Aproximadamente el 40% de las pacientes con cáncer de mama requieren mastectomía para lograr el control de la enfermedad (Albornoz, 2016), sin embargo, se asocia problemas estéticos y psicosociales, que mejoran con la reconstrucción mamaria. Los enfoques reconstructivos actuales siguen estando limitados por la posibilidad de complicaciones (O'Halloran, 2017).

Las células troncales derivadas de tejido adiposo, específicamente de la bola adiposa de Bichat (BFP-ASCs por las siglas en inglés de Bichat fat pad adipose stem cells) y las derivadas de mucosa oral (GMSCs por las siglas en inglés de gum mesenchymal stem cells) son un subconjunto de las células troncales mesenquimales (MSCs del inglés, Mesenchymal stem cells) que pueden ser una opción para mejorar o superar los métodos ya existentes de reconstrucción mamaria.

2. Marco teórico

2.1. Cáncer

En escritos hipocráticos se menciona unas lesiones ulcerosas crónicas, algunas veces endurecidas, que se desarrollan progresivamente y sin control semejando las patas de un cangrejo, por lo que las denominó con la palabra griega *καρκίνος* (karkinos=Cangrejo) dándole un significado técnico a la palabra griega cangrejo que se escribe igual. De allí, el término pasa al latín como “*cancer*” (en latín sin acento) con ambos significados, el del animal y el de úlcera maligna o cáncer en el sentido moderno. Siglos después, al formarse el castellano se derivan de la palabra latina dos términos separados. Por una forma la palabra cangrejo para denominar al crustáceo y, por otra parte, se consolida el término “cáncer” como un término médico para un tipo determinado de lesión(Nuevo Diccionario Latino-Español Etimológico: Raimundo de Miguel & Marqués de Morante : Borrow, and Streaming : Internet Archive, n.d.; Salaverry, 2013).

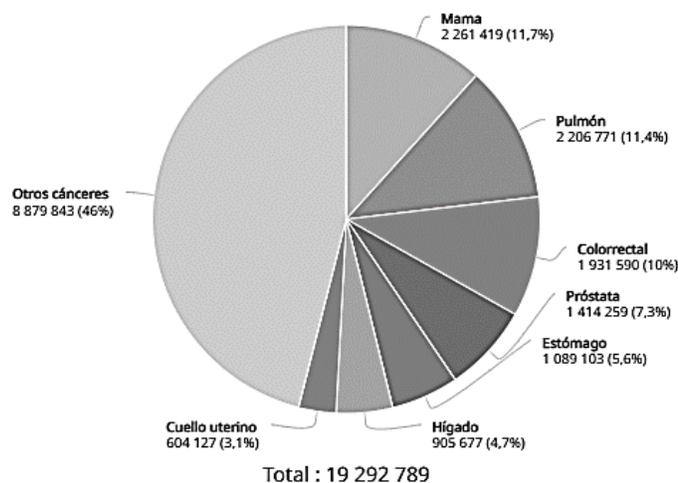
Según la OMS, el término “Cáncer” se usa para nombrar a un grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del organismo. Una característica que define el cáncer es la rápida multiplicación y extensión de células anormales más allá de sus límites habituales, pueden invadir

otras partes del cuerpo y propagarse a otros órganos, en un proceso llamado “metástasis” y es esto la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial (OMS, 2023).

El mecanismo de desarrollo del cáncer está asociado con un aumento de número de células y las alteraciones en los sistemas que regulan la proliferación celular. Una reducida tasa de muerte celular o apoptosis también contribuye a ciertos tipos de cáncer (Löbrich & Jegou, 2007).

El número estimado de casos en el año 2020 fue de 19 292 789 siendo el cáncer de mama el de mayor incidencia en el mundo (*Figura 1*).

Número estimado de nuevos casos en 2020, Mundo, ambos sexos, todas las edades



Fuente de datos: GLOBOCAN 2020
Producción gráfica: Observatorio Mundial del Cáncer (<http://gco.iarc.fr/>)
© Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer 2023

Figura 1. Número estimado de nuevos casos en el mundo 2020, ambos sexos y todas las edades. Tomado de OMS-GLOBOCAN (2020).

2.2. Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer que afecta a más números de mujeres en todo el mundo. Los factores de riesgo generales del cáncer de mama en las mujeres son la edad, la infertilidad, la edad del primer embarazo a tiempo completo, la edad de la menopausia, una mutación hereditaria en el gen del cáncer de mama BRCA1/BRCA2 y el uso de hormonas como estrógeno o progestina (Makhoul et al., 2018; Donepudi et al., 2014).

También se utilizan sustancias indicadoras del estado biológico (marcadores) para para diagnosticar el cáncer en etapa inicial y también para determinar el tratamiento. En general, se

pueden clasificar en marcadores tisulares, marcadores genéticos y marcadores séricos (*Tabla 1*) (Donepudi et al., 2014).

Marcadores tisulares	Marcadores genéticos	Marcadores séricos
Receptores de Hormonas El receptor de estrógeno (ER) y receptores de progesterona (PR).	BRCA1 y BRCA2	CA 15.3, BR 27.29 MCA Familia CA 549-MUC-1 antígeno carcinoembrionario
Gen del factor de crecimiento epidérmico humano-2(HER-2)	La ploidía del ADN como marcador pronóstico. La amplificación del cromosoma 11q13 es más frecuente en el carcinoma de mama primario.	Oncoproteínas (p. ej., HER2/c-erbB-2)
Catepsina D		Citoqueratinas (p. ej., antígeno polipeptídico tisular y antígeno específico de polipéptido tisular)
Gen supresor de tumores p53	-----	-----

Tabla 1. Clasificación de los marcadores moleculares que se utilizan para diagnosticar el cáncer.

2.3. Tratamientos

Dentro de los tratamientos más comunes se encuentra la quimioterapia tradicional. Estos medicamentos atacan todas las células en crecimiento incluidas las células inmunes (J. Wu & Waxman, 2018; Donepudi et al., 2014). La quimioterapia también puede tener efectos en el ambiente tumoral y promueve respuestas inmunes contra tumores (J. Wu & Waxman, 2018).

Uno de los efectos más importantes de la quimioterapia esta relaciona con el microambiente tumoral. Algunas células inmunes en el microambiente tumoral (“Células Treg” o “Células T reguladoras”) promueve el crecimiento de células tumorales. Los agentes quimioterapéuticos pueden dirigir a estas células y disminuirlas en número, por lo tanto, en ausencia de células Treg,

los linfocitos T citotóxicos pueden atacar las células tumorales (Barzaman et al., 2020).

El tratamiento quirúrgico también se vuelve una opción, la quimioterapia combinada con la mastectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo de reincidencia de cáncer de mama hasta en un 95%. Sin embargo, es un tratamiento que se asocia con una morbilidad estética y psicosocial significativa, que mejora con la reconstrucción mamaria (Rossi et al., 2018; Heneghan et al., 2011).

2.4. Glándula mamaria

Las glándulas mamarias son apéndices epidérmicos que evolucionaron hace más de 300 millones de años. Se desarrollan después del nacimiento a partir de un pequeño número de células derivadas del ectodermo (Sting et al., 2006, Oftedal, 2002). Anatómicamente, la mama consta de 15-20 lóbulos y cada lóbulo consta de 20-40 lóbulillos, que están conectados por conductos y comprenden las glándulas mamarias (Banani et al., 2021).

Una capa de tejido conectivo permite el movimiento libre de la mama sobre la fascia profunda, mientras que el ligamento suspensorio (ligamento de Cooper) (*Figura 2*) une la mama a la piel y las estructuras subyacentes. El tamaño y el peso de la mama difieren significativamente entre las personas, van desde ≤ 500 g hasta senos de 750-1000 g (Banani et al., 2021; Patrick, 2004; Ramião et al., 2016).

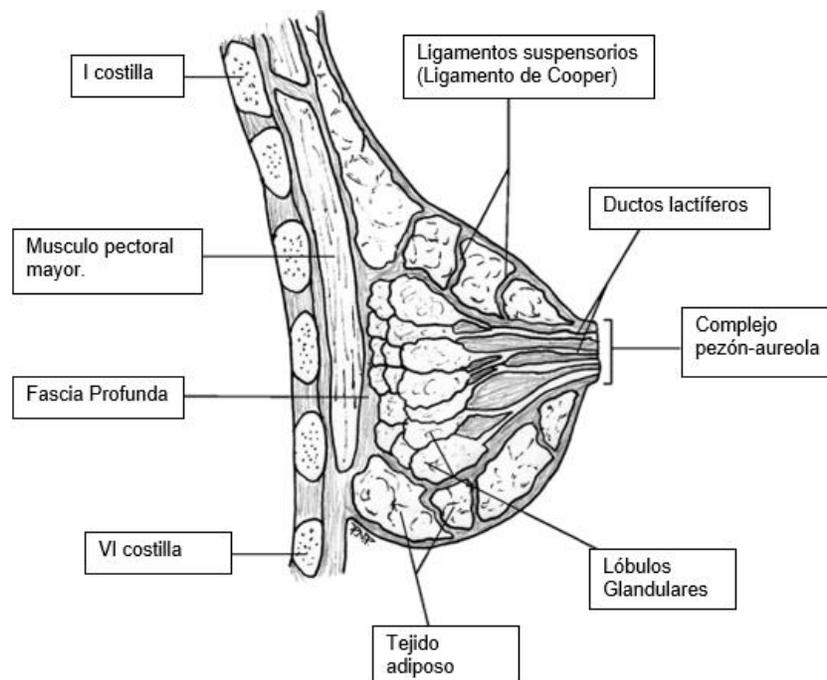


Figura 2. Anatomía de la glándula mamaria. Imagen tomada de: [Ingeniería de Tejidos Mamarios | Revisión Anual de Ingeniería Biomédica \(annualreviews.org\)](#).

La glándula mamaria está compuesta por tejido secretor y tejido conectivo. La leche es secretada por las células secretoras, las cuales están organizadas como una capa simple sobre una membrana basal, en una estructura esférica llamada alveolo (DeLaval,2006). Los alveolos mamarios son considerados las unidades estructurales y funcionales de la glándula mamaria (Hens y Wysolmerski, 2005; Mustafa, 2001; Kordon and Smith, 1998).

Los cambios morfológicos después del desarrollo embrionario que ocurren en la glándula mamaria se dan durante tres etapas bien establecidas; la pubertad, la adultez y la lactancia (Anderson et al., 2007). Una estructura ductal mamaria primitiva se establece durante la gestación embrionaria, el alargamiento ductal y la ramificación ocurren principalmente después de la pubertad bajo la influencia del estrógeno, EGF e IGF-1 (Hens & Wysolmerski, 2005; Keller et al., 2011; Sternlicht, 2005).

Durante la embriogénesis, su desarrollo es dirigido por señales de la mesénquima, pero durante la pubertad y en la edad adulta, las hormonas circulantes liberadas de la hipófisis y el ovario proporcionan información instructiva adicional, la glándula mamaria está compuesta por una red ramificada de conductos y estructuras lobuloalveolares que surgen durante el embarazo (Shackleton et al., 2006).

Dos linajes celulares principales están presentes dentro del epitelio mamario: células luminales que recubren el interior de los conductos y alvéolos y expresan receptores hormonales y citoqueratinas, y células basales/mioepiteliales contráctiles (**Figura 3**), estas se localizan entre las células luminales y la membrana basal y actina del músculo liso. El linaje luminal también abarca las células terminalmente diferenciadas de las unidades lobuloalveolares, que secretan leche durante la lactancia (Keller et al., 2011).

El epitelio luminal forma conductos y alvéolos secretores y contiene poblaciones de células definidas por su estado de receptor hormonal. Junto con el mioepitelio, el epitelio luminal genera una estructura tubular de dos capas que permite que la forma cumpla con la función durante la

lactancia cuando las células mioepiteliales externas se contraen para secretar la leche de las células lumbinales alveolares internas (Macias & Hinck, 2012).

Al igual que con la mayoría de los tejidos glandulares, la glándula mamaria adulta se compone de múltiples tipos de células; epiteliales, adiposas, fibroblastos, inmunes, linfáticas y vasculares, estas trabajan juntas para esculpir y mantener un órgano funcional (Inman et al., 2015).

Las células epiteliales se encuentran en una bicapa ubicadas recubriendo los conductos y células mioepiteliales orientadas en la membrana basal, las células lumbinales expresan queratinas 8 y 18 mientras que las células epiteliales expresan queratinas 5 y 14, así como actinas del musculo liso para su función contráctil (Visvader & Stingl, 2014; Shackleton et al., 2006).

Los adipocitos comprenden una gran proporción de la almohadilla grasa estromal en la glándula adulta y no lactante. Durante el embarazo y la lactancia se observan adipocitos con contenido reducido de lípidos, esto sugiere que este reservorio de grasa es necesario para el proceso metabólico de producción de leche (Gregor et al., 2013; Hovey & Aimo, 2010).

De igual forma los adipocitos cumplen una función endocrina en la glándula, se dice que regula el crecimiento epitelial, así como la función del epitelio mamario. Como ejemplo los adipocitos secretan VEGF y probablemente regula la angiogénesis en la glándula mamaria (Hovey et al, 2001; Bartley et al., 1981).

Los múltiples fibroblastos estromales están incrustados dentro de la almohadilla de grasa y se encuentran muy cerca del lado basal de los acinos epiteliales. Cumplen la función de comunicarse bidireccionalmente con el epitelio durante la morfogénesis de ramificación proporcionando instrucciones en forma de factores de crecimiento, proteasas y otros elementos (Makarem et al., 2013; X. Liu et al., 2012).

La glándula mamaria esta intercalada con extensas redes vasculares y linfáticas presentes en toda la almohadilla grasa. Durante la morfogénesis de la glándula, la red linfática se desarrolla en estrecha asociación con el árbol epitelial mamario y vasculatura sanguínea. Las células inmunes,

como macrófagos y eosinófilos, también son necesarias para la morfogénesis y se reclutan en las puntas ramificadas del epitelio para mediar la invasión de la almohadilla grasa (Betterman et al., 2012; Lilla & Werb, 2010; Gouon-Evans et al., 2000). Durante y después de la menopausia, la disminución de los niveles de estrógeno y progesterona causada por la disminución de la función ovárica conduce a la involución mamaria posmenopáusica. En consecuencia, los lóbulos mamarios disminuyen en número y se reducen de tamaño, lo que resulta en una menor densidad mamaria (Banani et al., 2021).

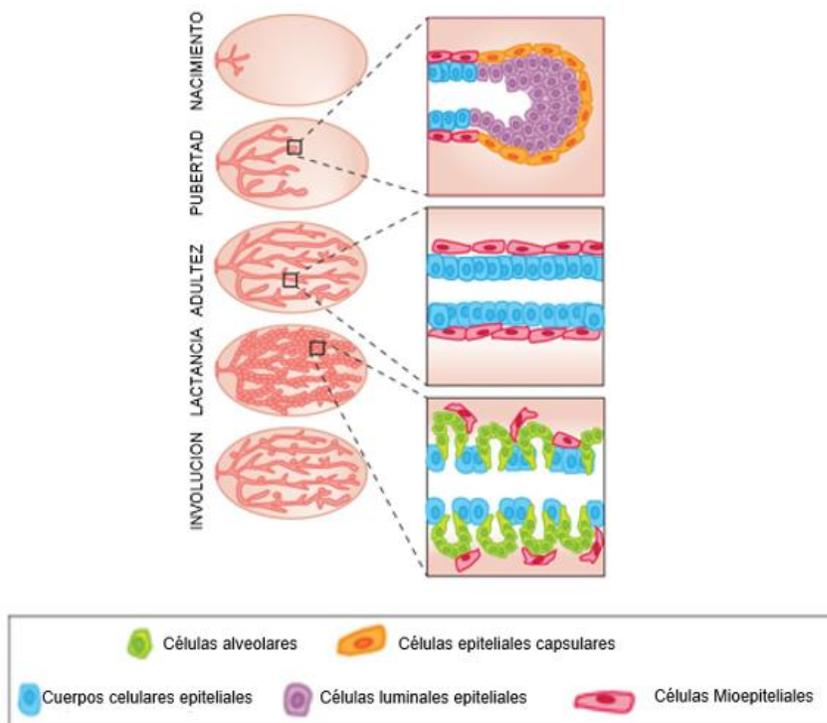


Figura 3. Evolución e involución de la histología mamaria durante el desarrollo. Imagen tomada de: [Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment | Development | The Company of Biologists.](#)

2.5. Reconstrucción Mamaria

Los enfoques reconstructivos actuales incluyen la transferencia de tejido autólogo, los implantes protésicos y las matrices biológicas, la capacidad médica para reconstruir la mama ha aumentado en los últimos 100 años con el objetivo de mantener la simetría natural, la sensación y la estética (O'Halloran et al., 2017; Champaneria et al., 2012).

Cronin y Gerow desarrollaron prótesis de silicona en 1961 y la usaron clínicamente para la primera mamoplastia de aumento con implantes en 1962. Desde el comienzo de su uso se han fabricado

gran cantidad de tipos de diferentes implantes (B. Kaya, 2013)

La reconstrucción protésica basada en implantes se realiza bajo un procedimiento de 2 etapas, donde primero se coloca un expansor de tejido que posteriormente se reemplaza con un implante permanente en otra cirugía o bien la reconstrucción con un implante permanente en una sola etapa, directa con un volumen fijo y sin una matriz dérmica (O'Halloran et al., 2017).

La reconstrucción con expansor tisular/implante es una de las formas más comunes de reconstrucción debido a su rápido potencial de recuperación. El implante o expansor se coloca debajo del musculo pectoral para camuflar su polo superior y ayudar a proteger la piel suprayacente (DellaCroce & Wolfe, 2013a).

La reconstrucción con implantes puede presentar complicaciones como la contractura capsular o rotura del implante, además, existe una relación entre los implantes mamarios texturizados, la presencia de linfoma anaplásico de células grandes y la recurrencia de cáncer de mama (K. T. Lee et al., 2020; Martínez-Ramos et al., 2018).

La reconstrucción autóloga permite utilizar el propio tejido de la paciente para reconstruir su seno. El colgajo miocutáneo transversal del recto abdominal (TRAM, por sus siglas en inglés) pediculado, desarrollado hace más de 30 años, fue el paso más significativo en la reconstrucción autóloga. En la actualidad, la reconstrucción mamaria de tejido autólogo ha evolucionado permitiendo el trasplante de tejido libre para recrear la mama. Estas técnicas ya no requieren el uso o la pérdida del recto u otra musculatura (DellaCroce & Wolfe, 2013).

En cuanto a la reconstrucción autóloga, históricamente inicio mediante colgajos. El primer colgajo muscular se realizó en 1896 a manos del profesor Ignio Tansini, introdujo el colgajo miocutáneo del dorsal ancho para la reconstrucción mamaria posterior a la mastectomía y posteriormente Louis Ombredanne, 10 años más tarde describió el uso del pectoral menor para la reconstrucción mamaria inmediata después de la mastectomía (B. Kaya, 2013).

Las preocupaciones con la reconstrucción del expansor tisular / implante incluyen contractura

capsular, infección, deflación y la necesidad de cirugía adicional resultante. Mientras que la reconstrucción autóloga está sujeta a la aceptación del injerto (DellaCroce & Wolfe, 2013).

La mayoría de las complicaciones de los colgajos de un sitio donante abdominal están relacionadas con la herida. Estas son infecciones simples, seromas, hematomas, necrosis del colgajo de la piel y retraso en la cicatrización de heridas del sitio donante o receptor. Las tasas de complicaciones relacionadas con la herida varían del 30 al 50 % en la serie más grande. La pérdida total del colgajo, que ocurre del 1 al 4%, es una entidad rara (L. C. Wu et al., 2008; Selber et al., 2006).

Algunos estudios han concluido que la reconstrucción con colgajo tiene significativamente menos morbilidad en el sitio donante y más satisfacción del paciente. La morbilidad del sitio donante se relaciona principalmente con la debilidad de la pared abdominal (Sullivan et al., 2008; L. C. Wu et al., 2008).

Los procedimientos de colgajo autólogo eran el enfoque reconstructivo más común. Las tendencias contemporáneas han hecho que la reconstrucción basada en implantes se vuelva más común en los Estados Unidos y Europa, probablemente por ser procedimientos más cortos y sencillos y un mayor uso de matriz dérmica acelular que han demostrado mejorar los resultados cosméticos al permitir una mejor definición de los pliegues mamarios infra y laterales, reducir las tasas de contractura capsular y proporcionar una capa biocompatible adicional entre la prótesis y la piel suprayacente (O'Halloran et al., 2017; Kwok et al., 2015; Jagsi et al., 2014).

La transferencia de grasa autóloga para la reconstrucción mamaria ha ganado popularidad. Czerny fue la primera, que utilizó un lipoma grande del flanco dorsal para la reconstrucción mamaria, en 1895 (Hinderer & del Rio, 1992).

Las técnicas de injerto de grasa se han convertido en un método utilizado para la reconstrucción mamaria. El concepto de injerto de grasa es que la grasa debe insertarse en pequeñas cantidades utilizando múltiples túneles, en muchas capas y direcciones, de modo que el mayor número posible de adipocitos esté en contacto con el tejido huésped para recibir una nutrición adecuada para su supervivencia (Jackson, 2005).

El procedimiento se utiliza principalmente para la reconstrucción parcial de la mama y / o la corrección de las deformidades mamarias seguidas de la reconstrucción mamaria total con otras técnicas. También el injerto de grasa autóloga se utiliza para la terapia de radiodermatitis posterior a la radioterapia (Marcos-Quispe, 2017; Panettiere et al., 2009).

Ha habido un creciente interés en el potencial de la grasa autóloga como fuente de donantes para la reconstrucción mamaria efectiva. Se cree que la grasa autóloga es un método superior de aumento de tejidos blandos debido a una gama de propiedades que incluyen biocompatibilidad y versatilidad; No es inmunogénico, tiene propiedades mecánicas similares al tejido mamario, parece más natural que los implantes o colgajos pediculados y se asocia con una morbilidad mínima en el sitio donante. El interés científico reciente se ha centrado en el potencial de la ingeniería de tejido adiposo para generar volúmenes suficientes de grasa para la reconstrucción mamaria. (O'Halloran et al., 2017; Sterodimas et al., 2010). El injerto de grasa autóloga se ha utilizado con éxito en el entorno clínico para el aumento de senos, llenando defectos de pequeño volumen después de la terapia conservadora del seno y defectos de contorno en reconstrucciones mamarias basadas en implantes (De Blacam et al., 2011; Illouz & Sterodimas, 2009; Zheng et al., 2008).

A pesar de sus exitosos resultados la reconstrucción total del volumen mamario la cantidad de tejido supone un reto. El injerto de grasa autóloga ha tenido un éxito limitado en la reconstrucción mamaria total, con tasas de reabsorción que oscilan entre el 25% y el 80% y complicaciones como necrosis grasa, formación de quistes oleosos y microcalcificaciones en pacientes que reciben transferencia de grasa autóloga además de un procedimiento reconstructivo primario, por ejemplo, colgajo del musculo dorsal ancho o como relleno para defectos de pequeño volumen posterior a una cirugía conservadora de mama (Agha et al., 2013; Sinna et al., 2010). Matsumoto y sus colaboradores en 2006 propusieron el enriquecimiento de lipoaspirados autólogos con células troncales de tejido adiposo como un intento por reducir la tasa de reabsorción (Matsumoto et al., 2006).

El enriquecimiento de lipoaspirados grasos autólogos con células troncales de tejido adiposo que se han expandido *ex vivo* ha tenido resultados más exitosos en términos de retención de volumen, probablemente como resultado de un mantenimiento superior del injerto debido al aumento de la

vascularización y la síntesis de colágeno dentro del injerto (Bielli et al., 2014).

Kolle et al., realizaron un estudio en 10 pacientes durante 121 días utilizando lipoaspirado abdominal enriquecido con células troncales de tejido adiposo que se habían expandido ex vivo durante 14 días antes del reimplante en la parte superior posterior del brazo. En comparación con los controles, hubo mayores cantidades de tejido adiposo, menos tejido necrótico y tejido conectivo recién formado en injertos enriquecidos con células troncales de tejido adiposo, demostrando un volumen de grasa residual >80% (Kølle et al., 2013).

Yoshimura et al., realizaron un estudio en 40 pacientes sanas sometidas a un aumento cosmético de senos, donde se inyectó un volumen medio de 270 ml de grasa enriquecida con células troncales derivadas de tejido adiposo en el seno. Informaron una atrofia postoperatoria mínima de la grasa inyectada que no cambió significativamente después de 2 meses del procedimiento. En algunos casos se observaron pequeñas formaciones quísticas y microcalcificaciones; sin embargo, las microcalcificaciones se distinguieron fácilmente como benignas radiológicamente. Las imágenes de resonancia magnética y tomografía computarizada postoperatorias mostraron que el tejido graso trasplantado sobrevivió y el volumen mamario se estabilizó de 2 a 3 meses después de la operación (*Figura 4*). Estos datos indican que la lipotransferencia asistida por células troncales derivadas de tejido adiposo es eficaz para defectos mamarios de pequeño volumen (Yoshimura et al., 2008).

Vale la pena resaltar que dentro del estudio realizado por Yoshimura y colaboradores se obtuvieron resultados visuales de relevancia, en particular el aumento mamario por CAL que se realizó a una mujer de 30 años a la cual se le colocaron 310 ml de tejido aspirado en cada mama, a los 24 meses sus senos incrementaron dramáticamente, la diferencia en circunferencia después de 24 meses del aumento fue de 8 cm.

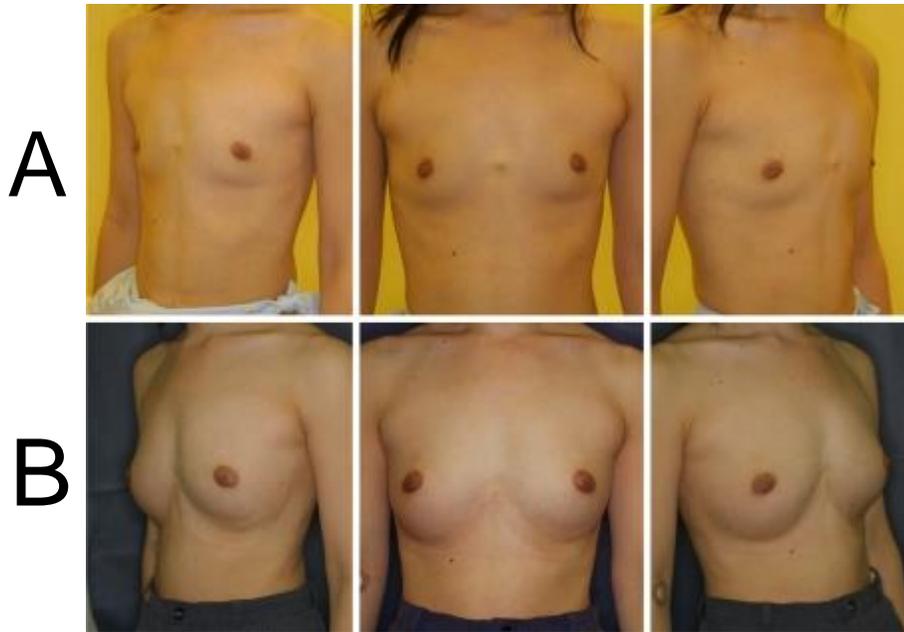


Figura 4. Lipotransferencia en una mujer de 30 años. Vistas preoperatorias (*fila superior "A"*) y postoperatorias (*fila inferior "B"*) a los 24 meses de la Lipotransferencia. Los montículos mamarios eran blandos sin induraciones subcutáneas. Un pliegue inframamario original en el seno izquierdo es ligeramente visible, pero las cicatrices de inyección no son visibles. Imagen tomada de (Yoshimura et al., 2008).

Dentro de la reconstrucción mamaria surge una propuesta a partir de una investigación hecha por el Doctor Marcos Shackleton en 2006 en su artículo titulado "Generation of a functional mammary gland from a single stem cell" donde se plantea la generación de una glándula mamaria a partir de estroma mamario y una población celular aislada del mismo tejido mamario, al concluir los ensayos se detectaron estructuras epiteliales que conductos que surgían de un punto central con lóbulos y/o brotes terminales finales (Shackleton et al., 2006).

2.6. Ingeniería Tisular

El término "Ingeniería tisular" se originó en 1987 en una reunión del panel de bioingeniería celebrada en la Fundación Nacional de Ciencias (NSF). A principios de 1988 la primera reunión de ingeniería de tejidos se llevó a cabo en Lake Tahoe, California. En esta reunión se formuló una definición:

“La ingeniería de tejidos es la aplicación de los principios y métodos de la ingeniería y las ciencias de la vida hacia la comprensión fundamental de las relaciones estructura-función en tejidos de mamíferos con salud y patológicos y el desarrollo de sustitutos biológicos para restaurar, mantener o mejorar las funciones.” (Robert M. Nerem, 1991).

Más adelante Langer y Vacanti retoman esta definición: “Campo multidisciplinario que aplica los principios de la ingeniería y las ciencias de la vida con el objetivo de desarrollar y/o construir sustitutos biológicos que restauran, mantienen o mejoran la función de los tejidos.” (Langer & Vacanti, 1993).

La ingeniería de tejidos se basa en la obtención de células apropiadas para la implantación; dirigir el desarrollo de esas células en una vía de diferenciación usando factores de crecimiento y/o citoquinas y sostener las células en crecimiento en una matriz tridimensional biocompatible de manera óptima. (Kessler & Grande, 2008). De manera general la ingeniería tisular está formada por tres componentes elementales (*figura 5*): células troncales, andamios o *scaffold* y sustancias inductoras (factores de crecimiento o citoquinas) (Langer & Vacanti, 2016; Rezwani et al., 2006).

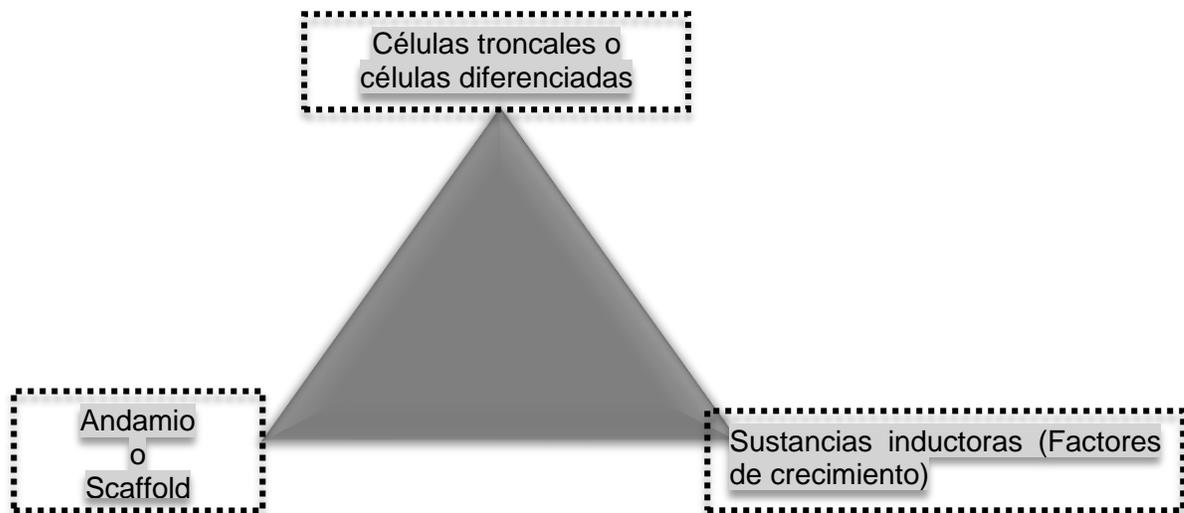


Figura 5. Triada de la ingeniería tisular.

2.7. Células troncales

Las células troncales fueron descritas por primera vez en 1974 por A.J. Friedenstein como poblaciones de células hematopoyéticas con capacidad para formar colonias de fibroblastos. Actualmente se conocen como células progenitoras, troncales o *stem cells* (SC, por sus siglas en inglés); son células indiferenciadas capaces de autorrenovarse y diferenciarse en células de alguna o de las tres capas embrionarias (ectodermo, endodermo y mesodermo) a esto se le denomina pluripotencia o potencial de diferenciación además, tienen capacidad inmunomoduladora; se pueden utilizar para controlar la inflamación mediada por el sistema inmune y el rechazo de los tejidos (Laplane & Solary, 2019; Miki, 2018; Kolios & Moodley, 2013).

En 2006 Dominici, et al junto a la sociedad internacional de terapia celular crearon criterios definitorios para una célula troncal ya que la gran cantidad de protocolos de aislamiento, expansión y caracterización que surgieron a partir de la terapia celular volvían contrastantes los resultados en el campo dificultando el progreso en el mismo (Dominici et al., 2006).

Los criterios mínimos que se establecieron son los siguientes:

- La adherencia al plástico: Las células troncales deben de ser adherentes al plástico, cuando se mantiene en condiciones de cultivo estándar (Colter et al., 2000; Dominici et al., 2006).
- Expresión específica de antígenos de superficie: El $\geq 95\%$ de la población de células troncales debe expresar CD105, CD73 Y CD90 analizados por citometría de flujo. Además, estas células deben carecer de expresión de antígenos CD45, CD34, CD14 O CD11b, CD79 α o CD19 y HLA clase II (Dominici et al., 2006).
- Diferenciación a tres linajes: las células deben ser capaces de diferenciarse a osteoblastos, adipocitos y condroblastos en condiciones estándar de diferenciación *in vitro* (Dominici et al., 2006).

Clasificación de las células troncales

Las células troncales se pueden clasificar de acuerdo a su potencial de diferenciación en 5 grupos:

totipotentes u omnipotentes, pluripotentes, multipotente, oligopotente y unipotente y basadas en su origen: Adultas o somáticas, embrionarias e iPSC (**Tabla 2.**)(Kolios & Moodley, 2013; Smith, 2006).

Clasificación basada en potencial de diferenciación.	Clasificación basada en su origen.
Células troncales embrionarias	Células troncales totipotentes
Células troncales adultas o somáticas	Células pluripotentes
Células troncales pluripotentes inducidas (iPSC)	Células troncales multipotentes
	Células troncales oligopotentes
	Células troncales unipotentes

Tabla 2. Clasificación de las células troncales basada en su potencial de diferenciación y en su origen.

Células troncales embrionarias

Las células troncales embrionarias (ESC, por sus siglas en inglés) son células pluripotentes, derivadas de la masa celular interna del blastocisto, una etapa del embrión previo a la implantación, 5–6 días después de la fecundación. Estas células pueden diferenciarse en linajes de las tres capas germinales primarias, pero también pueden mantenerse en un estado indiferenciado durante un tiempo prolongado. El blastocisto tiene dos capas de células, es decir, la masa celular interna, que formará el embrión, y la masa celular externa, llamada trofoblastos, que formará la placenta. Las células de la capa celular interna se separan de trofoblastos y transferidos a una placa de cultivo (Young, 2011; Baharvand et al., 2004; Evans & Kaufman, 1981).

Células troncales adultas o somáticas

Las células troncales adultas se encuentran en diferentes tejidos adultos y tienen un alto potencial proliferativo y la capacidad de diferenciarse en varios tipos de células, dependiendo de su tejido de origen. En el cuerpo, las células troncales adultas son responsables de generar tejido *de novo* en respuesta a una lesión, enfermedad o mantenimiento regular. Estas células tienen capacidad de diferenciación limitada, aunque estas pueden diferenciarse en tejidos de las 3 capas germinales *in vitro*. Las células troncales adultas son una ventaja ya que las células autólogas no representan

temas de rechazo o controversias éticas (Cable et al., 2020; Kolios & Moodley, 2013; Chimutengwende-Gordon & S. Khan, 2012).

Células troncales pluripotentes inducidas (iPSC)

Las células troncales pluripotentes inducidas o iPSC por sus siglas en inglés, se producen a partir de células diferenciadas que son reprogramadas genéticamente y regresadas a un estadio similar a una ESC. Las células troncales pluripotentes inducidas de ratón fueron reportadas por primera vez por Takahashi y Yamanaka en 2006. Un año después, en 2007 Yamanaka et al., describieron la generación de iPSC humanas a partir de fibroblastos dérmicos humanos adultos. Las iPSC son similares a las ESC humanas en términos de morfología, proliferación, antígenos de superficie, expresión génica además podrían diferenciarse en células de las 3 capas germinales *in vitro*. Las células troncales inducidas podrían tener un uso limitado ya que para su regresión se utilizan vectores retrovirales y oncogenes llevándonos a cuestionar su seguridad (Kolios & Moodley, 2013; Okita, 2011; Okita et al., 2011; Takahashi et al., 2007).

Células totipotentes

Las células totipotentes u omnipotentes son las células menos diferenciadas y se encuentran en las primeras etapas del desarrollo. Un ovocito fertilizado y las células de las dos primeras divisiones son células totipotentes, ya que se diferencian tanto en tejidos embrionarios como extraembrionarios, formando así el embrión y la placenta (Hu et al., 2022; Kolios & Moodley, 2013; Rossant, 2001).

Células pluripotentes

Las células pluripotentes son capaces de diferenciarse en células que surgen de las 3 capas germinales: ectodermo, endodermo, y mesodermo, a partir del cual se desarrollan todos los tejidos y órganos. Las células troncales pluripotentes son derivadas de la masa celular interna del blastocisto (Hu et al., 2022; Kolios & Moodley, 2013).

Células troncales multipotentes

Las células multipotentes se encuentran en la mayoría de los tejidos y son capaces de diferenciarse en células de una sola capa germinal. Las células troncales mesenquimales (MSC) son las células troncales multipotentes más reconocidas. Pueden aislarse de una gran variedad de tejidos,

incluyendo médula ósea, tejido adiposo, hueso, gelatina de Wharton, cordón umbilical y sangre periférica. Las MSC son capaces de diferenciarse en tejido derivado del mesodermo, como tejido adiposo, hueso, cartílago y músculo. Adicionalmente, se ha demostrado que las MSC presentan plasticidad celular es decir: tiene la capacidad de diferenciarse a tejidos de otras capas embrionarias por ejemplo a tejido neuronal que se deriva del ectodermo. Esto es un ejemplo de es decir, cuando una célula de una capa germinal (mesodermo) se diferencia en tejido neuronal (ectodermo) (Kolios & Moodley, 2013; Mamidi et al., 2012; Augello et al., 2010; Barzilay et al., 2009).

Células troncales oligopotentes

Las células troncales oligopotentes son capaces de autorrenovarse y diferenciarse en dos o más linajes dentro de un tejido específico. Las células troncales hematopoyéticas son un ejemplo típico de células troncales oligopotentes, ya que pueden diferenciarse en linajes mieloides y linfoides (Kolios & Moodley, 2013; Augello et al., 2010; Majo et al., 2008).

Células troncales unipotentes

Las células unipotentes pueden autorrenovarse y diferenciarse en un solo tipo de célula específica y formar un solo linaje como las células troncales musculares o las células en el pulmón, los neumocitos tipo II de los alvéolos dan lugar a los neumocitos tipo I (Kolios & Moodley, 2013; Beck & Blanpain, 2012; de Rooij & Grootegoed, 1998).

2.8. Células troncales orales

Dentro de la cavidad oral existen diferentes fuentes de células troncales somáticas o adultas se han identificado muchas fuentes en la región oral y maxilofacial (**Figura 6**) (Egusa et al., 2012; Harada et al., 1999).

Se describen dentro de la región oral y maxilofacial las siguientes células troncales mesenquimales:(Egusa et al., 2012)

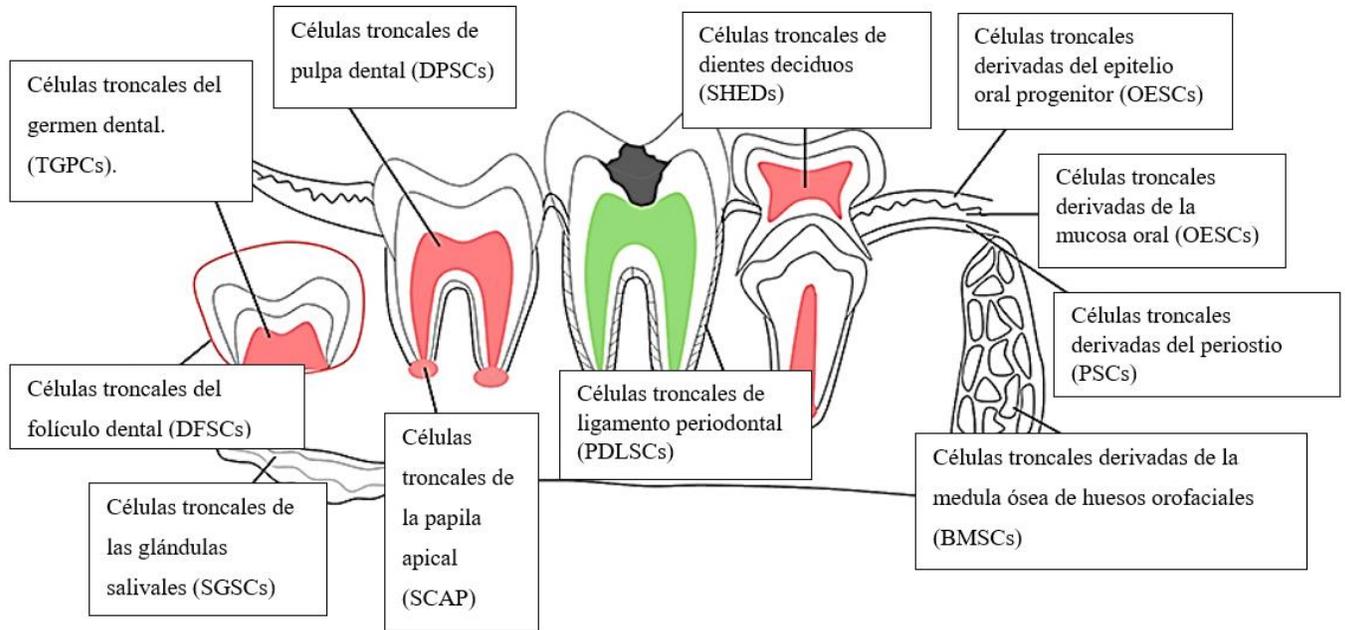


Figura 6. Células troncales dentro de la cavidad oral y maxilofacial. Imagen tomada de : (B. Yang et al., 2017).

Células troncales del folículo dental (DFSCs)

El folículo dental se origina a partir de las células de la cresta neural craneal y es un saco de tejido conectivo suelto que desempeña un papel crítico en múltiples etapas del desarrollo dental. El folículo dental se rodea el germen dental en desarrollo como una esfera. El folículo coordina la erupción dental regulando la osteoclastogénesis y la osteogénesis. Las tienen la capacidad de diferenciarse en osteoblastos, fibroblastos del ligamento periodontal y cementoblastos (X. Wu et al., 2018; Honda et al., 2010).

Células troncales del germen dental (TGPCs)

El germen dental es una acumulación de células precursoras que generan tejidos dentarios. Hasta este momento, Durante el período embrionario los tejidos son indiferenciados y por esta razón, la capacidad de proliferación de estas células es muy alta. Los gérmenes dentales humanos son capaces de obtenerse de los terceros molares de adultos jóvenes. Las células obtenidas del germen dental del tercer molar representan características de células troncales NCD90, CD73 y CD29, que son antígenos de superficie específicos para las células troncales mesenquimales (Aydin & Şahin, 2019; D'Aquino et al., 2008; H. Liu et al., 2005).

Células troncales de las glándulas salivales (SGSCs)

Las glándulas salivales como su nombre lo dicen son las encargadas de secretar saliva en el aparato estomatológico, está compuesta de células con gran capacidad de renovación y se ha estudiado ampliamente su uso para corregir la xerostomía provocada por la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello (Aydin & Şahin, 2019; Maimets et al., 2015; Nanduri et al., 2013).

Células troncales de la papila apical (SCAPs)

Estas células se encuentran en la papila apical de los órganos dentales, es básicamente la parte apical de la papila dental involucrada en el proceso de formación de la raíz. Histológicamente, la papila apical se puede ver con precisión apical al diafragma epitelial, como una zona rica en células que la separa de la pulpa dental. A pesar de que tanto la pulpa dental como la papila apical son básicamente una continuidad entre sí, cuando la necrosis afecta la pulpa, la papila apical difiere de la pulpa y tiende a sobrevivir debido a su accesibilidad a una circulación colateral apical (Aydin & Şahin, 2019; Antonio Nanci, 2018; Nada & el Backly, 2018 Egusa et al., 2012; G. T. J. Huang et al., 2008).

Células troncales de la pulpa dental (DPSCs)

DPSC). Numerosos estudios han proporcionado evidencia de la capacidad de diferenciación de las DPSC, como en neurogénesis, adipogénesis, osteogénesis, condrogénesis, angiogénesis y dentinogénesis. Además, han demostrado tener una alta capacidad de diferenciación y la capacidad de regenerar el complejo dentina/pulpar. Las DPSC tienen una alta capacidad de proliferación. Expresan antígenos de superficie como CD146, CD105, CD90, CD73, CD59, CD44, CD29, CD13 y STRO-1, para las células troncales mesenquimales. Sin embargo, no expresan antígenos de superficie como CD45, CD34, CD24, CD19 y CD14 que son marcadores de células troncales hematopoyéticas. Son capaces de diferenciarse en células odontogénicas, miogénicas, adipogénicas, osteogénica y neurogénicas (Karaöz et al., 2010; Armiñán et al., 2009; Carinci et al., 2008; Lindroos et al., 2008; Nör, 2006; W. Zhang et al., 2006).

Células troncales del ligamento periodontal (PDLSCs)

El periodonto es un tejido complejo compuesto principalmente por dos tejidos blandos y dos tejidos duros; el primero incluye el tejido del ligamento periodontal y el tejido gingival, y el segundo incluye hueso alveolar y cemento que cubre la raíz del diente. Las células troncales del ligamento periodontal (PDLSCs) son capaces de diferenciarse en células osteoblásticas y adipogénicas sin embargo, el porcentaje de células residentes en el ligamento periodontal positivo para marcadores de células troncales es bajo, siendo indicativo de la dificultad de adquirir un número suficiente de estas células de un paciente para uso clínico (Maeda et al., 2011; Chadipiralla et al., 2010; C. Y. C. Huang et al., 2009; Seo et al., 2004).

Células troncales de dientes deciduos exfoliados (SHED)

La transición de dientes deciduos a dientes permanentes adultos es un proceso muy singular y dinámico en el que el desarrollo y la erupción de los dientes permanentes se coordinan con la reabsorción de las raíces de los dientes deciduos. Puede tomar >7 años en humanos completar el reemplazo ordenado de 20 dientes deciduos (Miura et al., 2003).

Se identificó a partir de la pulpa remanente de dientes deciduos exfoliados una población de células troncales clonogénicas altamente proliferativas capaces de diferenciarse en una variedad de tipos de células, incluidas células neurales, adipocitos y odontoblastos (Miura et al., 2003; Parner et al., 2017; X. Shi et al., 2020).

Células troncales derivadas de la médula ósea de huesos orofaciales (BMSCs)

Las MSC derivadas de la médula ósea fueron las primeras MSC descritas. En 1996, las BM-MSC presentar morfología fibroblastoide con capacidad de formación de colonias y potencial de diferenciación (AJ et al., 1987).

Las BM-MSC humanas, además de cumplir con el estándar ISCT, expresaban otros marcadores de superficie de MSC como CD10, CD29, CD44, CD133, HLA-ABC, MSCA-1 y SSEA-4. La capacidad multipotencia de los BM-MSC derivados de fuentes humanas, caninas, felinas, de ratas y murinas son capaces de diferenciarse en linajes osteogénicos, adipogénicos, condrogénicos y neurogénicos (Petrenko et al., 2020; Purwaningrum et al., 2021).

Células troncales derivadas del periostio (PSCs)

El periostio es un tejido conectivo especializado que cubre la superficie externa del tejido óseo y se compone de dos capas. El área externa contiene principalmente fibroblastos y fibras elásticas, y el área interna contiene MSCs capaces de diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condrocitos, y expresar los marcadores mesenquimales típicos. Además, las poblaciones clonales derivadas de una sola célula perióstica humana, poseen multipotencialidad (Allen et al., 2004; Arnsdorf et al., 2009; Egusa et al., 2012).

Células troncales derivadas del epitelio oral progenitor (OESCs)

La mucosa oral está compuesta por epitelio escamoso estratificado y tejido conectivo subyacente que consiste en la lámina propia, que es una zona de tejido bien vascularizado, y la submucosa, que puede contener glándulas salivales menores, tejido adiposo, haces neurovasculares y tejidos linfáticos dependiendo del sitio. Las células troncales epiteliales orales, son una subpoblación de pequeños queratinocitos orales (menores de 40 μm). Estas células parecen ser células troncales unipotentes, es decir, solo pueden convertirse en células epiteliales, poseen clonogenicidad y la capacidad de regenerar un injerto de mucosa oral altamente estratificado y bien organizado ex vivo (Izumi et al., 2007, 2016; Scopus - Oral Mucosa, 2003).

2.9. Células troncales derivadas de mucosa (GMSCs por sus siglas en inglés)

Se han identificado células troncales en la mucosa oral en la lámina propia de la encía, que se adhiere directamente al periostio del hueso subyacente sin submucosa intermedia. La encía que recubre las crestas alveolares y la región retromolar se reseca con frecuencia durante los tratamientos dentales generales y, a menudo, se puede obtener como una muestra biológica considerada como desecho. En 2009, Zhang et al. caracterizaron por primera vez las MSC derivadas de la encía humana (GMSCs), que exhibían clonogenicidad, autorrenovación y una capacidad de diferenciación multipotente similar a la de las BMSCs (Q. Zhang et al., 2009a).

Las GMSCs presentan una tasa de proliferación más alta que las BMSCs, muestran una morfología estable y no pierden sus características de MSC con el paso del tiempo. La multipotencia de las GMSCs y su facilidad de aislamiento, abundancia clínica y rápida expansión

ex vivo proporcionan una gran ventaja como fuente de células troncales para posibles aplicaciones clínicas (Egusa et al., 2012; Garant: Electron-Microscopic Observations On Neutrophil, n.d).

Fueron aisladas y caracterizadas poblaciones de células troncales derivadas de la encía por varios autores:(D. Kim et al., 2021) (*Tabla 3*)

Método de aislamiento	Marcadores de superficie expresados	Linaje	Referencias
Enzimático	CD73, CD90, CD105, SSEA4, STRO-1, CD146	Osteocitos, adipocitos, neural, células neuronales, células endoteliales	(Q. Zhang et al., 2009a)
Enzimático	CD29, CD44, CD90, CD73	Osteocitos, adipocitos, condroblastos.	(Tomar et al., 2010a))
Explante	CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, STRO-1	Osteocitos, adipocitos, condroblastos.	(Fournier et al., 2010)
Explante	CD13, CD44, CD73, CD90, CD105	Osteocitos, adipocitos, condroblastos.	(Mitrano et al., 2010)
Enzimático	CD29, CD44, CD90, CD105,	Osteocitos, adipocitos, condroblastos.	(Tang et al., 2011))

Método de aislamiento	Marcadores de superficie expresados	Linaje	Referencias
	CD146, STRO-1		
Enzimático	CD29, CD90, CD105, STRO-1	Osteocitos, adipocitos, condroblastos.	(Wang et al., 2011)
Enzimático	CD44, CD73, CD90, CD105, CD166	Osteocitos, adipocitos, condroblastos.	(Ge et al., 2012)
Enzimático	CD29, CD90, CD105, CD146, STRO-1	Osteocitos, adipocitos, condroblastos.	(H. Yang et al., 2013)
Enzimático	CD29, CD90, CD105, CD146, STRO-1	Osteocitos, adipocitos, condroblastos.	(Gao et al., 2014a)

Tabla 3. células troncales derivadas de la encía caracterizadas y aisladas por varios autores.

Además de sus capacidades de diferenciación multipotentes, las GMSC también poseen potentes funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias a través de la modulación del fenotipo y la activación de una variedad de células inmunes innatas y adaptativas tanto *in vitro* como *in vivo* (D. Kim et al., 2021).

Las GMSC poseen potentes efectos inmunomoduladores sobre las células inmunes innatas, particularmente los macrófagos, las células dendríticas y los mastocitos (Q. Z. Zhang et al., 2012).

2.10. Células troncales de tejido adiposo (ASCs)

El tejido adiposo es una fuente abundante de células troncales mesenquimales y ha sido estudiado ampliamente en la medicina regenerativa como fuente de células troncales. Estas células troncales se pueden obtener fácilmente mediante lipoaspirados o lipectomía (Egusa et al., 2012).

Las ASC se pueden cosechar con relativa facilidad en cantidades más altas, y con menos molestias y menos daño al sitio donante (Bacakova et al., 2018; Frölich et al., 2014; Varghese et al., 2017).

Las ASC se han aplicado ampliamente clínicamente en pacientes humanos, particularmente con fines reconstructivos, correctivos, estéticos y cosméticos. Estas aplicaciones han incluido la llamada lipotransferencia asistida por células (CAL). Esta técnica se ha utilizado, por ejemplo, para el aumento cosmético de los senos y para el contorno facial. En forma de inyecciones locales, se han aplicado ASC para el rejuvenecimiento de la piel y para curar heridas causadas por radioterapia (Hanson et al., 2010; Nae et al., 2013; Tobita et al., 2011).

Dentro de la caracterización de estas células, los siguientes marcadores para caracterizar este tipo de células deben ser positivos: CD90, CD44, CD29, CD105, CD13, CD34, CD73, CD166, CD10, CD49e y CD59. Los siguientes marcadores deben ser negativos: CD31, CD45, CD14, CD11b, CD19, CD56 y CD146. Además de esto, la expresión positiva de HLA-ABC y STRO-1 debe coincidir con la expresión negativa en HLA-DR. Esta revisión, sin embargo, también se encontró que hay una serie de desacuerdos sobre la expresión de varios marcadores, como: CD31, CD34, c-Kit (CD117) y STRO-1 (Mildmay-White & Khan, 2017).

Los depósitos de tejido adiposo están dispersos en varias regiones anatómicas diferentes, como grasa subcutánea y visceral. Los sitios habituales de los que se recogen muestras de tejido adiposo con fines de medicina regenerativa son el abdomen, la mama, la rodilla y el muslo. Las aplicaciones maxilofaciales han surgido la posibilidad de utilizar la almohadilla de grasa bucal (BFP) de Bichat como fuente de MSC (Broccaioli et al., 2013).

Las Células troncales humanas aisladas de la almohadilla de grasa bucal, generalmente llamada

almohadilla de grasa de Bichat (BFP por sus siglas en inglés), una de las masas de grasa encapsuladas en la mejilla una almohadilla de grasa profunda ubicada a ambos lados de la cara entre el músculo buccinador y varios músculos más superficiales, incluidos el masetero, el cigomático mayor y el cigomático menor (Gassner et al., 2008).

Este tejido se puede obtener fácilmente con molestias y complicaciones mínimas para los pacientes y se utiliza en la reconstrucción facial. También se han utilizado para el cierre de comunicaciones oro-antrales y tratamiento de la fibrosis submucosa oral, defectos malignos intraorales y defectos de la mucosa de las mejillas (Abuabara et al., 2006; Broccaioli et al., 2013a; Jain et al., 2012; Poeschl et al., 2009).

Se ha demostrado mediante estudios *in vitro* que las células troncales de tejido adiposo de la bola adiposa de Bichat (**BFP-ASCs** por sus siglas en inglés) tienen un desempeño similar a las células troncales de tejido adiposo (ASCs por sus siglas en inglés) (Broccaioli et al., 2013).

2.11. Sustancias inductoras

Dentro de la ingeniería tisular las sustancias inductoras como lo son los factores de crecimiento (GF por sus siglas en inglés) juegan un papel importante al dirigir el linaje destino de las células y permitir la formación de tejidos. Los factores de crecimiento son agentes bioactivos o moléculas que tienen un efecto sobre un organismo vivo, tejido o célula. El papel de estas moléculas es impulsar diferentes linajes celulares (Caballero Aguilar et al., 2019; Silva et al., 2008).

El papel de las biomoléculas, como GF y citocinas, dentro de los organismos vivos, es crucial y, a menudo, muy específico.

La mayoría de GF sólo puede regular ciertos tipos de células; sin embargo, algunos GF pueden tener funciones pleiotrópicas que influyen en la formación de diversos tejidos, actuando así sobre múltiples tipos de células. En algunos casos, diferentes GF pueden tener funciones superpuestas (Caballero Aguilar et al., 2019).

Proteínas Morfogénicas Oseas (BMP)

Las proteínas morfogenéticas óseas se descubrieron en 1965 cuando el Dr. Urist descubrió que las BMP puede inducir el crecimiento óseo en el músculo. Las BMP son miembros importantes de la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β por sus siglas en inglés), un grupo de proteínas de señalización homologas altamente conservadas que desempeñan un papel importante en la embriogénesis, la organogénesis, la proliferación celular y la diferenciación de células troncales (Miyazawa et al., 2002; Urist, 1965; Zhu et al., 2022).

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

El factor de crecimiento endotelial vascular representa un factor de crecimiento con importante actividad angiogenica, teniendo un efecto mitogénico y efecto anti apoptótico en células endoteliales, aumentando la permeabilidad vascular, promoviendo la migración celular. (Stanca Melincovici et al., 2018).

Factor de crecimiento epidérmico (EGF)

El factor de crecimiento epidérmico es sintetizado de manera natural por los mamíferos, este factor de crecimiento promueve, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular mediante el ligando en su receptor de membrana (Esquirol Causa & Herrero Vila, 2015; Zeng & Harris, 2014).

El EGF se ha detectado en una variedad de fluidos corporales como; leche, saliva, orina, plasma, liquido intersticial, líquido amniótico y otros. Es producido de manera local por la glándula mamaria, la glándula submaxilar, el riñón, las glándulas Brunner del duodeno y la placenta, respectivamente (Fisher et al., 1989; Fisher & Lakshmanan, 1990; Hofmann & Abramowicz, 1990; Nair et al., 2008; Read et al., 1984; Xu et al., 2018).

Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)

El factor de crecimiento fibroblástico es una familia de proteínas FGF diferentes que regulan las vías fundamentales del desarrollo, regula la angiogénesis, la reparación de heridas y proliferación (Gasser et al., 2022; Turner & Grose, 2010).

Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)

En 1976, Riderknecht y Humbel aislaron dos sustancias activas del suero humano que, debido a su parecido estructural con la proinsulina, pasaron a denominarse factores de crecimiento similares a la insulina (Miller et al., 2022). Es producida por el hígado cuando es estimulada por la hormona del crecimiento. En muchos aspectos, las acciones de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) reflejan las de la insulina en la regulación metabólica. Sin embargo, a diferencia de la insulina, la bioactividad de los IGF está regulada por una familia de siete proteínas de unión de alta afinidad (IGFBP por sus siglas en inglés) es un factor de crecimiento encargado de la homeostasis y reparación de los tejidos (Caballero Aguilar et al., 2019b; Haywood et al., 2019).

Factor de crecimiento nervioso (NGF)

El factor de crecimiento nervioso es el primer miembro descubierto de una familia de factores neurotróficos, Se ha demostrado una acción protectora, regulación de la síntesis de los neurotransmisores y neuropéptidos de las células nerviosas simpáticas y sensoriales (Rocco et al., 2018).NGF ejerce su acción sobre el crecimiento y la supervivencia de las neuronas sensoriales y simpáticas periféricas y sobre una serie de neuronas cerebrales además de promover la diferenciación y crecimiento o reparación neuronal (Bradshaw et al., 2017; Caballero Aguilar et al., 2019c; Rocco et al., 2018).

Factor de crecimiento neurotrófico derivado de cerebro (BDNF)

El factor neurotrófico derivado del cerebro es una de las neurofinas más estudiadas en el cerebro sano y enfermo. BDNF induce mecanismos de señalización relacionados con la respuesta neuronal, inhibir la cascada de apoptosis inflamatoria dependiente, promueve la supervivencia y plasticidad celular (Lima Giacobbo et al., 2019).

Factores de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

Los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF) regulan el crecimiento y división celular, son sintetizados por plaquetas, células musculares lisas, macrófagos activados y células endoteliales, además, juegan un papel significativo en la formación de vasos sanguíneos durante la embriogénesis. (Shen et al., 2020). Estimulan la migración de células mesenquimales y otros tipos de células, se encarga de funciones importantes durante el desarrollo embrionario y del

control de la homeostasis tisular en la etapa adulta, proliferación, osteogénesis y reparación tisular.(Caballero Aguilar et al., 2019b; Heldin et al., 2018).

Factor de crecimiento transformante (TGF)

La superfamilia del factor de crecimiento transformante coordina varios procesos celulares, incluyendo la proliferación celular, la diferenciación celular, la adhesión celular y la deposición de colágeno (Gentry & Nash, 1990; Li et al., 2022).

Tiene funciones de osteogénesis, condrogénesis y reparación de tejidos, se ha estudiado ampliamente en infecciones por rinovirus y glaucoma, además, estudios han demostrado que el TGF- α podría servir como un marcador tumoral y como un marcador para el potencial maligno de un tumor. Hasta ahora, los tipos de carcinomas con los que se ha asociado la expresión anormal de TGF- α incluyen cáncer de hígado, gastrointestinal, mama, piel, pulmón, cerebro y ovario.(Bjorge et al., 1989; Gentry & Nash, 1990; Li et al., 2022; Lin & Kuo, 2018; Mehta et al., 2018; Yeh & Yeh, 1989).

2.12. Andamios o Scaffolds

Los andamios son una estructura de soporte de 3 dimensiones para el crecimiento y la diferenciación celular (Caballero Aguilar et al., 2019). Desempeñan un papel clave en la dirección del destino de las células troncales, afectando funciones como la supervivencia, proliferación, diferenciación y migración (Rahmati et al., 2018; Rana et al., 2017; Ahadian et al., 2016; Howard et al., 2008).

Los andamios deben ser porosos para facilitar el transporte de nutrientes y biomoléculas que apoyan la supervivencia celular. La tasa de biodegradabilidad del biomaterial también debe tenerse en cuenta cuidadosamente al considerar la tasa de degradación de los tejidos para que desaparezca totalmente cuando se regenere el mismo. Los productos de degradación no deben ser tóxicos y deben eliminarse fácilmente del organismo (Howard et al., 2008).

Para la elaboración de andamios los biomateriales desempeñan un papel importante y es cada vez más destacado en la ingeniería de tejidos, ya que busca mejorar el potencial regenerativo innato en los tejidos u órganos humanos en un estado de deterioro y restaurar o restablecer la función

corporal normal (Chen & Liu, 2016).

En la primera Conferencia de Consenso de la Sociedad Europea de Biomateriales (ESB) en 1976, un biomaterial se definió como "un material no viable utilizado en un dispositivo médico, destinado a interactuar con sistemas biológicos"; sin embargo, la definición actual es un "material destinado a interactuar con sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo". Por lo general, los biomateriales se dividen en tres grupos individuales; cerámica, polímeros sintéticos y polímeros naturales los cuales se utilizan en la fabricación de andamios para la ingeniería de tejidos (O'Brien, 2011).

Los biomateriales sintéticos se basan en polímeros sintéticos degradables que se fabrican utilizando diversos enfoques de ensamblaje para producir estructuras con propiedades físicas y mecánicas controladas, como rigidez, degradación y porosidad. Una de las ventajas del uso de biomateriales sintéticos es la capacidad de producir andamios específicos para el paciente que coincidan con la anatomía del objetivo, así como para adaptarse a las propiedades físicas y químicas requeridas del tejido lesionado (Iqbal et al., 2018; ; O'Brien, 2011; Magnusson et al., 2010).

Dentro del grupo de polímeros sintéticos biodegradables utilizados en la ingeniería de tejidos se encuentran los poliésteres alifáticos como el ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA) y su copolímero el ácido polilactico glicólico (PLGA). Estos polímeros sintéticos sufren degradación, involucrando la hidrólisis de los grupos éster en sus cadenas (Iqbal et al., 2018; Magnusson et al., 2010).

Los polímeros naturales son derivados de polisacáridos y proteínas, son tipos de biomateriales que tienen excelentes propiedades biodegradables y biocompatibles, así como otras características que imitan la matriz extracelular (ECM), lo que los convierte en una opción muy atractiva (Xia et al., 2018; O'Brien, 2011).

Los polímeros naturales populares a base de polisacáridos que se han utilizado ampliamente para la regeneración de tejidos *in situ* incluyen fibrina, alginato, ácido hialurónico y quitosano. El

quitosano, que se deriva de la quitina, es el segundo biomaterial biosintetizado más abundante. Otro ejemplo es el ácido hialurónico (AH), que se encuentra en la ECM de muchos tejidos, es ampliamente utilizado en estudios de laboratorio de reparación de cartílago debido a sus respuestas inmunes y biológicas, incluida la proliferación, la morfogénesis y la reparación de heridas (Croisier & Jérôme, 2013; Burdick & Prestwich, 2011; K. Y. Lee et al., 2009; Khor & Lim, 2003).

Las proteínas, como el colágeno, la fibrina, la gelatina y la seda, forman la otra clase de polímeros de origen natural. El colágeno, el tipo más abundante de proteínas en humanos, es un biomaterial aprobado por la FDA debido a su facilidad de procesamiento y respuestas inflamatorias e inmunes mínimas, por lo que se usa con frecuencia en aplicaciones biomédicas como apósitos para heridas y piel artificial (Sheikh et al., 2015; Ko et al., 2013; C. Shi et al., 2011; Cen et al., 2008).

Por otro lado, las cerámicas o biocerámicas son una clase de materiales utilizados específicamente para la reparación y reconstrucción de tejidos dañados del cuerpo. se clasifican en los siguientes grupos: casi inertes (basadas en alúmina y zirconia), bioactivas (basadas en vidrio bioactivo) y cerámicas reabsorbibles (basadas en fosfato β y α -tricálcico. Las biocerámicas más comúnmente empleadas para la TE *in situ* son las utilizadas para la regeneración del tejido óseo, como la hidroxiapatita (HAp), los fosfatos de calcio (CP) y el fosfato tricálcico (TCP) con diferente relación calcio a fosfato (Abdulghani & Mitchell, 2019; Dorozhkin, 2010; Cao & Hench, 1996).

La elección del material para un andamio está determinada en gran medida por el requisito de tejido equivalente. Al fabricar andamios híbridos y combinar biocerámicas con polímeros, existe una mayor flexibilidad para lograr la equivalencia tisular y mejorar las propiedades mecánicas generales (Abdulghani & Mitchell, 2019).

3. Planteamiento del problema

El cáncer de mama representa una carga significativa de atención médica. Se ha mostrado una tendencia donde un gran número de mujeres deciden optar por la mastectomía para extirpar tumores o de manera profiláctica, pero es un procedimiento que se asocia con una morbilidad estética y psicosocial significativa.

Dentro de los tratamientos reconstructivos actuales se incluye la transferencia de tejido autólogo

e implantes protésicos; sin embargo, estos tratamientos están limitados por la posibilidad de complicaciones de los sitios donantes y de reconstrucción. Esto ha impulsado a la ingeniería tisular en la investigación para la búsqueda de una mejor opción en la reconstrucción de mama; en este trabajo se busca proponer las células troncales de tejido adiposo y mucosa como nichos para su desarrollo en la reconstrucción mamaria por la cantidad de tejido que se puede obtener y por su fácil obtención, respectivamente.

4. Pregunta de investigación

- ¿Las células troncales mesenquimales de tejido adiposo de la bola de Bichat y células de mucosa oral del área retromolar son una opción viable para la ingeniería tisular de linaje adipogénico?

5. Justificación

- La propuesta de las células troncales mesenquimales de tejido adiposo de la bola de Bichat y células de mucosa oral del área retromolar surge en la búsqueda de optimizar y desarrollar un tratamiento poco invasivo con grandes ventajas y pocas o nulas desventajas como alternativa a los tratamientos reconstructivos ya existentes después de la mastectomía; basándonos en la cantidad de tejido que se puede obtener y la accesibilidad de los procedimientos para obtener dichos tejidos.

6. Hipótesis

- Las BFP-ASCs y GMSCs serán una opción viable para proponerse como una opción en ingeniería tisular de tejido graso sobre reconstrucción mamaria.

7. Objetivo general

- Evaluar la diferenciación de células troncales mesenquimales de tejido adiposo de la bola de Bichat y de mucosa oral del área retromolar a linaje adipogénico.

8. Objetivos específicos

- Analizar la viabilidad de las células troncales mesenquimales de tejido adiposo de la bola de Bichat y de mucosa oral del área retromolar.
- Analizar el potencial de diferenciación adipogénico de células troncales mesenquimales de tejido adiposo de la bola de Bichat y de mucosa oral del área

retromolar mediante tinción de aceite rojo Oil red O.

- Observar la morfología de las células troncales después de la diferenciación a través del microscopio.

9. Metodología

9.1. Sembrado

Se trabajo a partir de células troncales aisladas de la bola adiposa de Bichat y mucosa oral, las cuales se trabajan de manera rutinaria en el Laboratorio de ingeniería Tisular y Medicina Traslacional de la FES Iztacala – UNAM y se encuentran caracterizadas.

- Las células sembradas en cajas de cultivo tipo T se encontraban en mantenimiento con Medio de cultivo DMEM (Sigma-aldrich) (**Figura 7**), enriquecido con 10% de Suero Fetal Bovino y 1% de Penicilina (1000U/ml) /Estreptomicina (1mg/ml) /Anfotericina (2.5mg/ml) Sigma-Aldrich) el cual fue retirado, se lavó con solución buffer fosfato salina (PBS) y se agregaron 3 ml de tripsina (TrypLE™ Express, Gibco™) (**Figura 8**) durante 4 minutos a 37°C.



Figura 7. Medio de cultivo Eagle's Modificado por Dulbecco (DMEM), biowest. Tomada de biowest.



Figura 8. TrypLE™ Express, Gibco™. Tomada de ThermoFisher Scientific.

- Se observó por el microscopio invertido de campo claro (LEICA®) que la morfología de las células cambió de fibroblastoide a redondeada, indicando que ya no estaban adheridas a la caja de cultivo, se inactivó la acción de la tripsina agregando medio suplementado 1:1, se colocaron en un tubo de punta cónica de 15 ml y se centrifugó a 200 gravedades durante 10 minutos a 25°C. Terminado el tiempo de centrifugación se retiró el medio, se

resuspendió el botón celular en 1ml de medio DMEM y se realizó un conteo celular en una cámara de Neubauer para determinar el volumen necesario para sembrar 5000 células ± por pozo en un ensayo por quintuplicado (*Figura 9*). Finalmente se agregaron 300µL medio de cultivo suplementado por pozo.

La fórmula empleada para determinar la concentración celular es:

$$\text{Concentracion celular} = \frac{\text{numero TOTAL de células contadas}}{\text{número de cuadrantes}} \times 10000$$

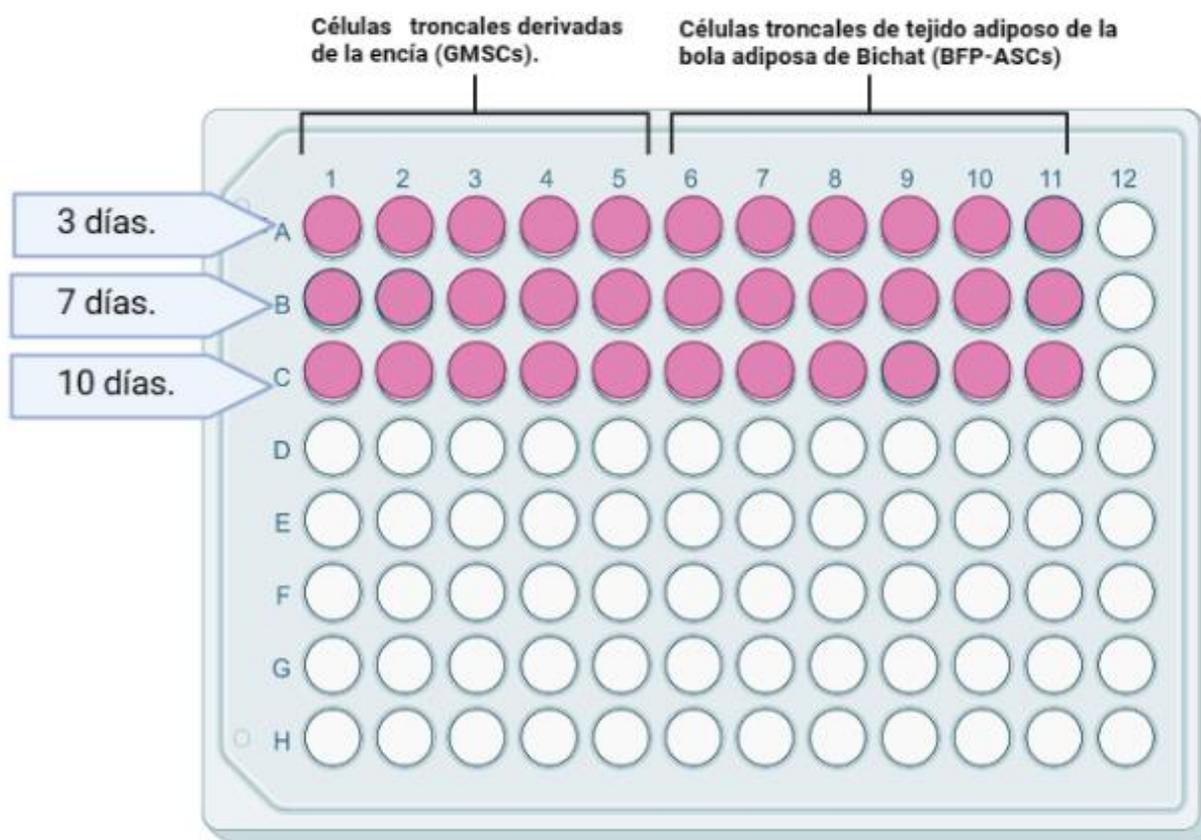


Figura 9. Ensayo por quintuplicado de GMSCsBFP-ASCs evaluados en un periodo de 3, 7 y 10 días.

9.2. Viabilidad

La evaluación de la viabilidad celular con alamar blue (AB) es un método rápido y sensible al metabolismo celular. Su ingrediente activo es la resazurina, de color azul no fluorescente que al entrar en las células se reduce por el metabolismo celular por una reacción de oxido-reducción

creado por la aceptación de electrones de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, generando así la resorufina, un compuesto color rosa altamente fluorescente esto es medible por absorbancia en un lector de placas (Rampersad, 2012).

Para este ensayo se usó alamarBlue™ Cell Viability Reagent (**Figura 10**). Cada pozo contenía 90 μ l de medio DMEM sin rojo fenol y se agregaron 10 μ l de alamar blue.



Figura 10. alamarBlue™ Cell Viability Reagent. Tomada de ThermoFisher Scientific.

- Una vez agregado el AB se incubó durante 4 horas a 37°C y transcurrido este tiempo se transfirió el alamar blue de cada pozo a una nueva placa de 96 pozos para su lectura en el espectrofotómetro. Los datos numéricos obtenidos fueron graficados y analizados estadísticamente con el software GraphPad versión 5.

9.3. Diferenciación

- Las células sembradas en cajas de cultivo tipo T se mantenían con medio de cultivo Eagle's Modificado por Dulbecco (DMEM), suplementado con 10% de suero (Gibco, Merelbeek, Belgium), y 1% de antibiótico/antimicótico (PAA, the cell culture company) el cual se retiró, se lavó con PBS y se agregaron 3 ml de tripsina (TrypLE™ Express, Gibco™)

durante 4 minutos a 37°C, transcurrido este tiempo Se observaron por el microscopio invertido de campo claro (LEICA®) comprobando que la morfología de las células cambiara de fibroblastoide a redondeada, indicando que ya no están adheridas a la caja de cultivo, se inactivaron mediante la acción del Tryple express agregado medio suplementado 1:1, se colocarán en un tubo de punta cónica de 15 ml y se centrifugaron a 200 gravedades durante 10 minutos a una temperatura de 25°C.

- Se sembraron $8000 \pm$ células en una placa de 24 pozos, por duplicado con pozos de control (*figura 11*). Se agregaron 2ml de Medio de cultivo DMEM (Sigma-Aldrich), enriquecido con 10% de Suero Fetal Bovino y 1% de Penicilina (1000U/ml) /Estreptomicina (1mg/ml) /Anfotericina (2.5mg/ml) Sigma-Aldrich).

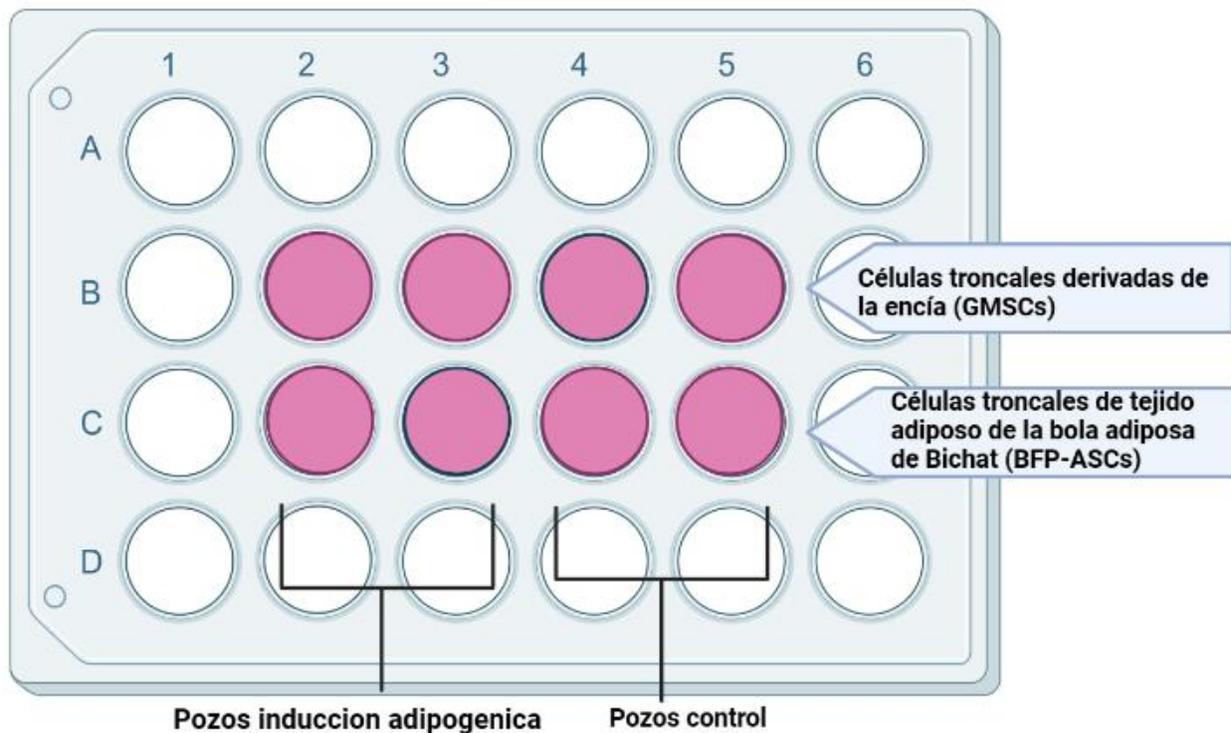


Figura 11. Ensayo duplicado con control en una placa de 24 pozos con GMSCs y BFP-ASCs para diferenciación a tejido adipogénico.

- La placa con las células se colocó en la incubadora en condiciones de cultivo estándar. Se cambió el medio de cultivo cada cuatro días, a los días 7 días se alcanzó el 50-60% de confluencia y se inició la inducción adipogénica agregando medio adipogénico (DMEM, 10 µg/ml de insulina). Este medio se cambió cada 7 días hasta cumplir 21 días. Durante

este periodo se evaluó la morfología con el microscopio invertido de campo claro (LEICA®) para monitorear los cambios morfológicos en las células. La diferenciación se evaluó mediante tinción Oil Red O al finalizar el periodo de diferenciación.

9.4. Tinción Oil Red O

La visualización de los lípidos es un desafío porque son relativamente inertes y tienen muy pocos sitios a los que las moléculas de tinción puedan unirse. El requisito previo para cualquier colorante utilizado para teñir lípidos es que debe ser liposoluble. La tinción Oil Red O (*Figura 12*) funciona como un colorante rojo brillante soluble en lípidos, tiñe eficazmente los lípidos más hidrófobos y neutros en las células (como triglicéridos, diacilgliceroles y ésteres de colesterol) (Bharati et al., 2022; Jesús Andrés-Manzano et al., 2015).



Figura 12. Solución Oil red O. Imagen tomada de sigmaaldrich.

- Para realizar la tinción se retiró el medio de diferenciación, se lavaron con PBS los pozos en donde estaban las células y se fijaron con paraformaldehído al 4% durante 20 minutos a temperatura ambiente, transcurrido este periodo de tiempo se retiró el paraformaldehído y se lavó con agua bidestilada, después del lavado, se añadió isopropanol al 60% lo suficiente para cubrir el fondo de los pozos y se dejó actuar por 25 minutos y se colocó el Oil Red O de acuerdo a la siguiente preparación:
 - Se disolvieron 0.003g de Oil Red por cada ml de isopropanol al 99%. Para tener la “solución madre”

La “solución madre” se mezcló en proporción 3:2 con agua bidestilada respectivamente y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla se filtró en una membrana de 0.70 μm y se colocó en un tubo de punta cónica de 15 ml protegido de la luz con papel aluminio para obtener la “solución de trabajo”.

- Después de dejar la solución de Oil red durante 20 minutos, se retiró y se lavó con agua bidestilada.
- Se observaron los resultados por el microscopio invertido de campo claro (LEICA®)

9.5. Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante la prueba U Mann-Whitney mediante el software GraphPad Prism versión 5 (California.EE.UU) los datos se expresaron como media \pm desviación estándar (SD) y se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$.

10. Resultados

10.1. Viabilidad

La lectura de la actividad celular mostró viabilidad de las GMSCs y las BFP-ASCs a los 3, 7 y 10 días. Los resultados estadísticos indican que no existen diferencias estadísticamente significativas si se comparan ambas fuentes en los diferentes periodos evaluados ($p < 0.05$) (*Figura 13*).

Viabilidad (Alamar Blue)

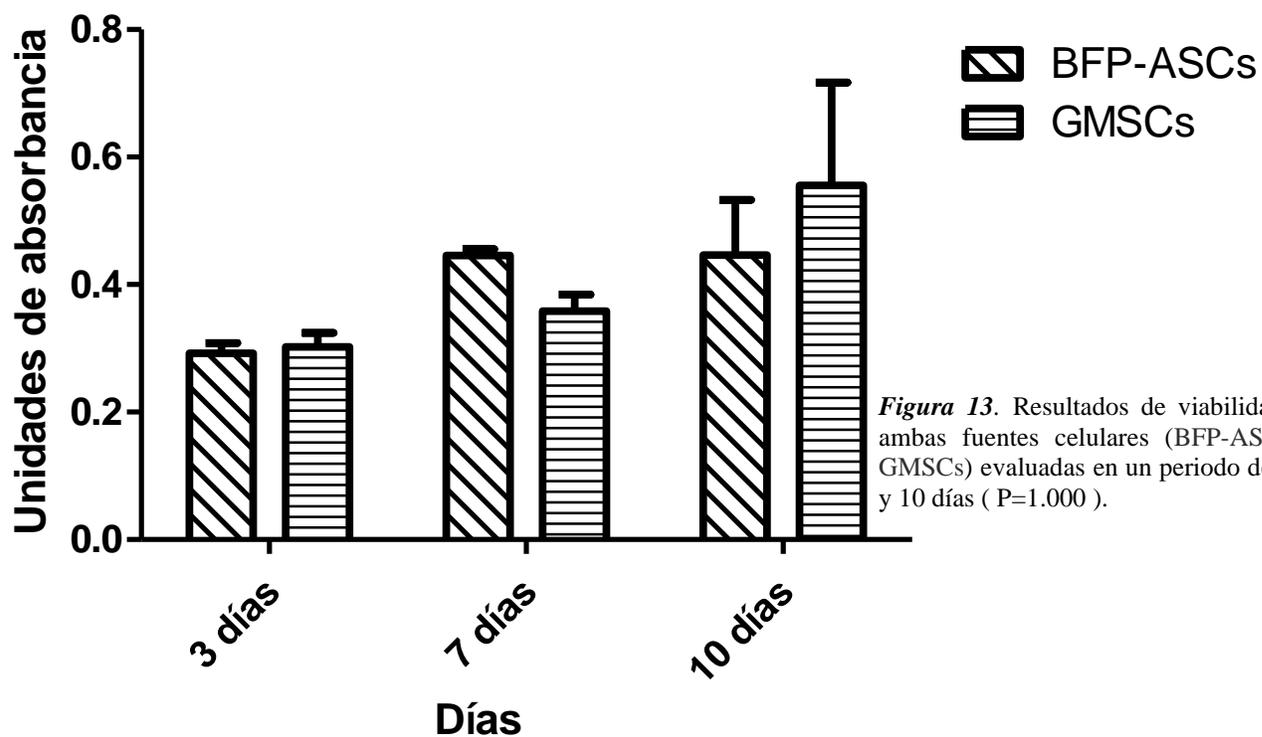


Figura 13. Resultados de viabilidad de ambas fuentes celulares (BFP-ASCs y GMSCs) evaluadas en un periodo de 3, 7 y 10 días ($P=1.000$).

10.2. Tinción Oil red O

Se observaron gotas lipídicas visibles gracias a la tinción de Oil red O. Las gotas lipídicas de las BFP-ASC se observaron cualitativamente más grandes si se comparan con las GMSC's (*Figura 14*).

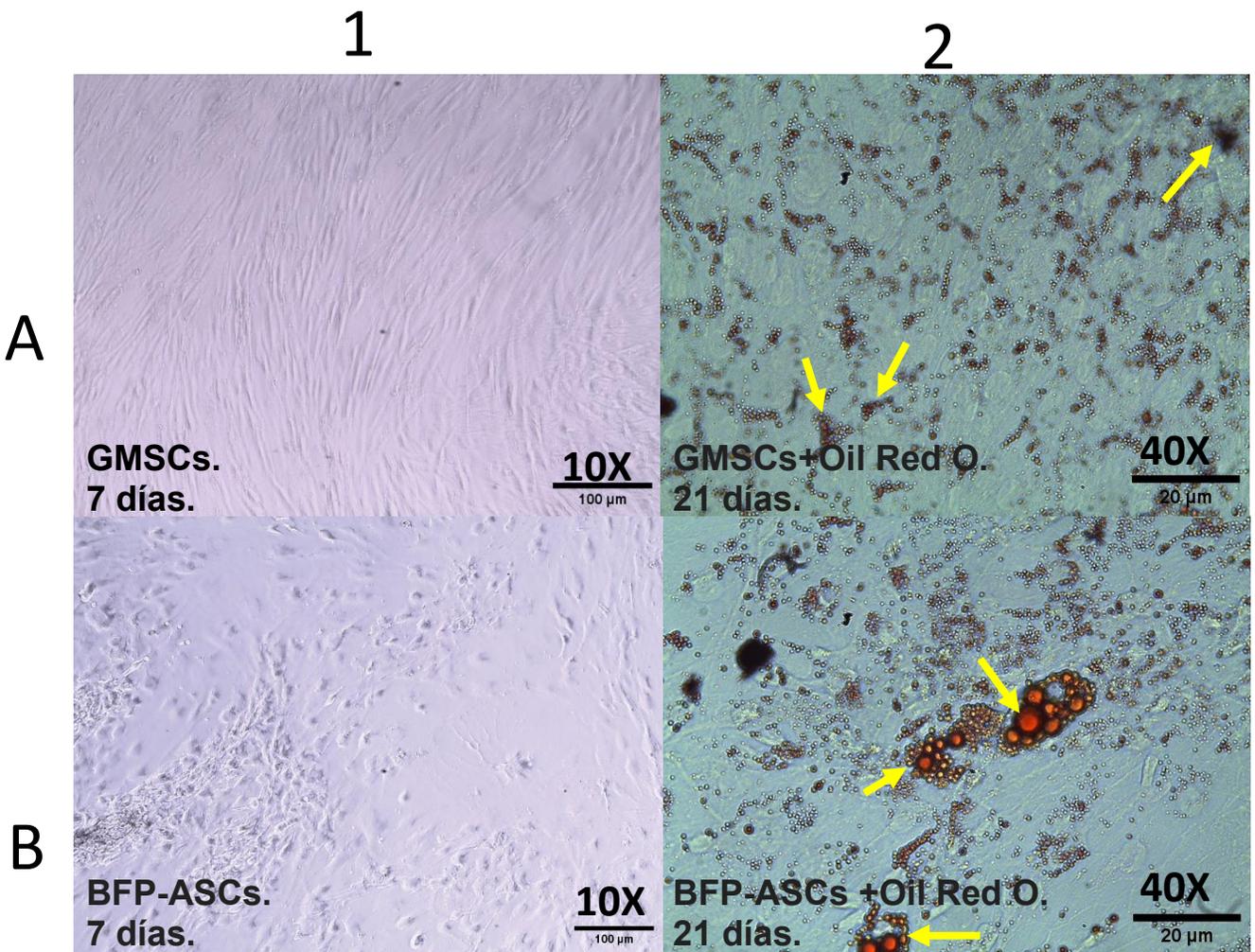


Figura 14. GMSCs y BFP-ASCs bajo inducción adipogénica. Con la tinción Oil red, se observan gotas lipídicas después de los 21 días de inducción. después con la tinción de gotas lipídicas con oil red O. A-1 imagen de las células troncales derivadas de la mucosa (GMSC'S) 7 días después de su incubación con un aumento de 10x A-2 corresponde a las células troncales derivadas de la mucosa (GMSC's) 21 días de inducción, fijadas y con tinción con Oil red, con un aumento de 40x, las flechas de color amarillo señalan gotas lipídicas positivas a la tinción. B-1 se muestran las células troncales de tejido adiposo de la bola adiposa de Bichat (BFP-ASCs) 7 días después de haber sido incubadas con un aumento de 10x. B-2 corresponde a las células troncales de tejido adiposo de la bola adiposa de Bichat (BFP-ASCs) con tinción Oil red O a 21 días del inicio de la inducción adipogénica las flechas amarillas señalan las gotas lipídicas positivas a la tinción. Imágenes observadas a través de un microscopio óptico de campo claro de contraste de fases (Leica DM IL LED).

La tinción se evaluó usando el software FIJI-ImageJ con el cual se hace cuantificable la cantidad de tinción sobre un campo, estos resultados se sometieron a un análisis estadístico en GraphPad

Prism© utilizando la prueba U de Mann-Whitney, los datos indicaron que la diferencia entre las dos fuentes celulares (GMSCs y BFP-ASCs) no es estadísticamente significativa ($P < 0.05$) (*Figura 15*).

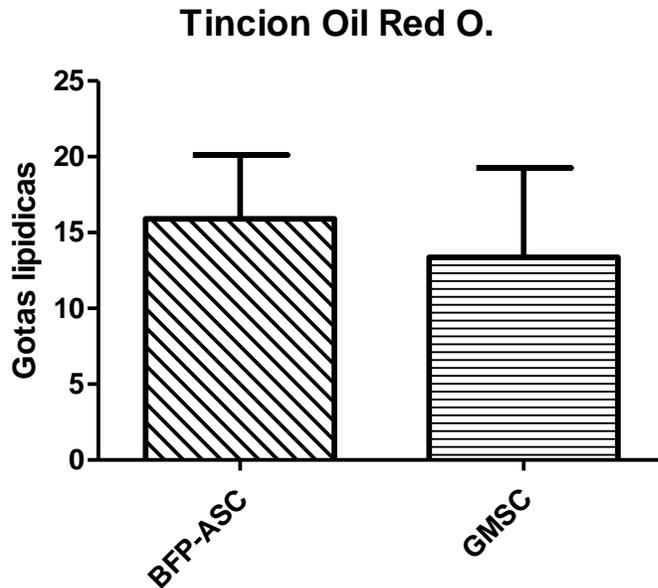


Figura 15. La gráfica muestra el resultado de la tinción de Oil red después de la inducción adipogénica por 21 días analizados en FIJI-ImageJ. ($P = 0.700$).

11. Discusión

El cáncer de mama afecta a 1 de cada 8 mujeres en estados unidos y es el cáncer que causa más muertes en México, falleciendo una mujer cada 2 horas. A menudo el plan de tratamiento incluye la mastectomía que conlleva problemas psicosociales y afectación en la autoestima de las pacientes por lo que el tratamiento no termina en la erradicación del cáncer si no también en la reconstrucción mamaria para generar una sensación de recuperación y plenitud física (IMSS, Cáncer de Mama, 2015.; DellaCroce & Wolfe, 2013).

La reconstrucción con implantes es uno de los métodos más utilizados después de la mastectomía y este método fue introducido desde 1961, sin embargo, se tienen datos que sugieren una reincidencia de cáncer de mama inducida por los implantes, así como la posibilidad de incidencia de linfoma anaplásico de células grandes (K. T. Lee et al., 2020; Martínez-Ramos et al., 2018; O'Halloran et al., 2017; Champaneria et al., 2012).

Las técnicas autólogas surgen como alternativa a la reconstrucción con implantes y ofrece algunos

beneficios para las mujeres con cáncer de mama. Lo más destacable es que este procedimiento permite usar el tejido propio para hacer una reconstrucción muy cercana al volumen mamario original, de manera general dentro de estos procedimientos se encuentran los colgajos y la lipotransferencia siendo esta última una opción que ofrece resultados muy aceptables para las pacientes si se realiza como una técnica asistida con células (CAL) (Kølle et al., 2013; de Blacam et al., 2011; Illouz & Sterodimas, 2009; Yoshimura et al., 2008 ; Zheng et al., 2008; Matsumoto et al., 2006). Es entonces donde la ingeniería tisular y la medicina regenerativa surgen como respuesta para la optimización de este tipo de tratamientos donde las fuentes de células troncales de origen bucal y maxilofacial se vuelven una opción por su fácil obtención y gran variedad. En este trabajo se proponen específicamente 2 fuentes celulares para la ingeniería de tejidos en la reconstrucción mamaria siendo estas las células troncales de tejido adiposo de la bola adiposa de Bichat (BFP-ASC) por la naturaleza de su tejido (tejido adiposo) y células troncales derivadas de la mucosa oral (GMSC) ya que es un tejido altamente proliferativo que se encuentra en constante recambio por su función (masticación) (Kim et al., 2021; Broccaioli et al., 2013; Egusa et al., 2012; Q. Zhang et al., 2009; Harada et al., 1999).

No hay estudios que comparen específicamente estas dos fuentes celulares (BFP-ASCs y GMSCs), sin embargo, varios autores han realizado el aislamiento, cultivo y diferenciación de ambas de manera separada. En el presente estudio a pesar de no existir una diferencia estadísticamente significativa se logran identificar diferencias visuales en la viabilidad y diferenciación ; Al observar la gráfica de viabilidad las GMSCs demostraron una mayor actividad en los días 3 y 10 si las comparamos con las BFP-ASCs además de mostrar tendencia a aumentar si alargáramos los días en los que se evalúan, por otro lado las BFP-ASCs mostraron un crecimiento casi nulo entre los días 7 y 10. Estos resultados se podrían atribuir al nicho tisular de donde provienen; la mucosa oral es un tejido que a lo largo de toda la vida se encuentra en constante recambio celular por el traumatismo al que se somete durante la masticación, por otro lado la bola adiposa de Bichat cumple funciones de sostén estructural y a lo largo de la vida disminuye la cantidad de tejido que las conforma , sin embargo, las BFP-ASCs mostraron un mejor desempeño al realizar la tinción con Oil red O ya que aunque las diferencia estadística no fue significativa formaron gotas lipídicas en mayor cantidad y de mayor tamaño, este resultado se pueden conferir a que las BFP-ASCs se obtienen de un tejido de origen adiposo. (Griffin et al., 2022; M.-K. Kim et al., 2017; Alonso-

González et al., 2015; Gómez de Ferraris & Campos Muñoz, 2009).

En 2021 Ke Yang et al. compararon células troncales mesenquimales adiposas obtenidas de tejido celular subcutáneo del área del cuello y células troncales mesenquimales de mucosa oral donde reportan los resultados de la inducción al trilineaje (osteogénico, adipogénico y condrogénico) en caso de la inducción a linaje adipogénico, que fue lo que se evaluó en el presente estudio, ambas fuentes celulares fueron positiva a la tinción Oil Red O, aparecieron gotas de lípidos de color rojo en forma de racimos, por lo que al contrastarlo con los resultados de esta tesis ambos estudios coinciden. Aunque el sitio de obtención de las células troncales mesenquimales de tejido adiposo no es el mismo al de esta tesis, autores como Broccaioli et al. en 2013 concluyen que las células troncales de la bola adiposa de Bichat tienen características y comportamiento bastante similares a las células troncales de tejido adiposo subcutáneo (K. Yang et al., 2021; Broccaioli et al., 2013; Tomar et al., 2010).

A pesar de que al momento de la realización de este trabajo de investigación solo Ke Yang et al. en 2021 han realizado una comparación similar a la de este estudio, otros investigadores han evaluado cada una de estas fuentes (BFP-ASCs y GMSCs) de manera individual; Las GMSCs han sido evaluadas por métodos similares a los realizados en este estudio, diferentes autores han reportado que esta fuente celular es viable y capaz de diferenciarse a células de linaje adipogénico (Griffin et al., 2022; Gao et al., 2014; Q. Zhang et al., 2009). Por otro lado, se ha reportado que las BFP-ASCs son células viables con gran capacidad de diferenciación adipogénica, incluso comparándolas con células de tejido adiposo celular subcutáneo de otras fuentes (Conti et al., 2018; Broccaioli et al., 2013).

12. Conclusión

Los resultados indican que las BFP-ASCs y las GMSCs son fuentes viables y capaces de diferenciarse en células de linaje adipogénico sugiriendo que ambas fuentes podrían usarse para la ingeniería tisular en la reconstrucción mamaria. Existen ligeras diferencias cualitativas en la viabilidad y la diferenciación entre ambos nichos celulares, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, los resultados de la viabilidad celular sugieren que las GMSCs podrían tener un mejor desempeño que las BFP-ASCs si extendemos el tiempo de evaluación por

lo que para continuar con esta línea de investigación se sugiere alargar los periodos de evaluación en la viabilidad, de igual manera, la diferenciación se puede mejorar en futuros estudios evaluando marcadores específicos de linaje adipogénico.

Para lograr desarrollar un tratamiento de reconstrucción mamaria con ingeniería tisular empleando estas fuentes celulares (BFP-ASCs y las GMSCs) se deberá evaluar su desempeño en andamios antes de poder realizar experimentos *in vivo*, tomando como pauta el presente trabajo de investigación.

13. Bibliografía

- Abdulghani, S., & Mitchell, G. R. (2019). Biomaterials for In Situ Tissue Regeneration: A Review. *Biomolecules*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/BIOM9110750>
- Abuabara, A., Cortez, A. L. V., Passeri, L. A., de Moraes, M., & Moreira, R. W. F. (2006). Evaluation of different treatments for oroantral/oronasal communications: Experience of 112 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(2), 155–158. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2005.04.024>
- Agha, R. A., Goodacre, T., & Orgill, D. P. (2013). Use of autologous fat grafting for reconstruction postmastectomy and breast conserving surgery: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 3(10), e003709. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2013-003709>
- Ahadian, S., Obregón, R., Ramón-Azcón, J., Salazar, G., Shiku, H., Ramalingam, M., & Matsue, T. (2016). Carbon Nanotubes and Graphene-Based Nanomaterials for Stem Cell Differentiation and Tissue Regeneration. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 16(9), 8862–8880. <https://doi.org/10.1166/JNN.2016.12729>
- AJ, F., RK, C., & UV, G. (1987). Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell and tissue kinetics*, 20(3). <https://doi.org/10.1111/J.1365-2184.1987.TB01309.X>
- Allen, M. R., Hock, J. M., & Burr, D. B. (2004). Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. *Bone*, 35(5), 1003–1012. <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2004.07.014>
- Aloe, L. (2004). Rita Levi-Montalcini: the discovery of nerve growth factor and modern neurobiology. *Trends in Cell Biology*, 14(7), 395–399. <https://doi.org/10.1016/J.TCB.2004.05.011>
- Alonso-González, R., Peñarrocha-Diago, M., Peñarrocha-Oltra, D., Aloy-Prósper, A., Camacho-Alonso, F., & Peñarrocha-Diago, M. (2015). Closure of oroantral communications with Bichat's buccal fat pad. Level of patient satisfaction. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 7(1), e28-33. <https://doi.org/10.4317/jced.51730>
- Anderson, S. M., Rudolph, M. C., McManaman, J. L., & Neville, M. C. (2007). Key stages in mammary gland development. Secretory activation in the mammary gland: it's not just about milk protein synthesis! *Breast Cancer Research : BCR*, 9(1), 204–204. <https://doi.org/10.1186/BCR1653>
- Antonio Nanci. (2018). *Ten Cate's Oral Histology : Development, Structure, and Function - Antonio Nanci - Google Libros*. https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=XR0xDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=bavo-1a-fN&sig=VeybUoUdXltNa1Yp8G5ZdZFvb6k&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- Armiñán, A., Gandía, C., Bartual, M., García-Verdugo, J. M., Lledó, E., Mirabet, V., Llop, M., Barea, J., Montero, J. A., & Sepúlveda, P. (2009). Cardiac Differentiation Is Driven by NKX2.5 and GATA4 Nuclear Translocation in Tissue-Specific Mesenchymal Stem Cells. <https://home.liebertpub.com/scd>, 18(6), 907–917. <https://doi.org/10.1089/SCD.2008.0292>
- Arnsdorf, E. J., Jones, L. M., Carter, D. R., & Jacobs, C. R. (2009). The Periosteum as a Cellular Source for Functional Tissue Engineering. <https://home.liebertpub.com/tea>, 15(9), 2637–2642. <https://doi.org/10.1089/TEN.TEA.2008.0244>
- Augello, A., Kurth, T. B., & de Bari, C. (2010). Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. *European cells & materials*, 20, 121–133. <https://doi.org/10.22203/ECM.V020A11>
- Aydin, S., & Şahin, F. (2019). Stem Cells Derived from Dental Tissues. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1144, 123–132. https://doi.org/10.1007/5584_2018_333/FIGURES/1
- B. Kaya, S. S. (2013). *Breast reconstruction | Experimental oncology*. BREAST RECONSTRUCTION. <https://exp-oncology.com.ua/article/6407>
- Bacakova, L., Zarubova, J., Travnickova, M., Musilkova, J., Pajorova, J., Slepicka, P.,

- Kasalkova, N. S., Svorcik, V., Kolska, Z., Motarjemi, H., & Molitor, M. (2018). Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells – a review. *Biotechnology Advances*, 36(4), 1111–1126. <https://doi.org/10.1016/J.BIOTECHADV.2018.03.011>
- Baharvand, H., Ashtiani, S. K., Valojerdi, M. R., Shahverdi, A., Taeae, A., & Sabour, D. (2004). Establishment and in vitro differentiation of a new embryonic stem cell line from human blastocyst. *Differentiation; research in biological diversity*, 72(5), 224–229. <https://doi.org/10.1111/J.1432-0436.2004.07205005.X>
- Banani, M. A., Rahmatullah, M., Farhan, N., Hancox, Z., Yousaf, S., Arabpour, Z., Moghaddam, Z. S., Mozafari, M., & Sefat, F. (2021). Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for breast tissue regeneration. *Regenerative Medicine*, 16(1), 47–70. <https://doi.org/10.2217/RME-2020-0045/ASSET/IMAGES/LARGE/FIGURE6.JPEG>
- Bartley, J. C., Emerman, J. T., & Bissell, M. J. (1981). Metabolic cooperativity between epithelial cells and adipocytes of mice. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1981.241.5.C204>, 10(3), 204–208. <https://doi.org/10.1152/AJPCCELL.1981.241.5.C204>
- Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., Safari, E., & Farahmand, L. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. En *International Immunopharmacology* (Vol. 84). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>
- Barzilay, R., Melamed, E., & Offen, D. (2009). Introducing transcription factors to multipotent mesenchymal stem cells: making transdifferentiation possible. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 27(10), 2509–2515. <https://doi.org/10.1002/STEM.172>
- Beck, B., & Blanpain, C. (2012). Mechanisms regulating epidermal stem cells. *The EMBO journal*, 31(9), 2067–2075. <https://doi.org/10.1038/EMBOJ.2012.67>
- Betterman, K. L., Paquet-Fifield, S., Asselin-Labat, M. L., Visvader, J. E., Butler, L. M., Stacker, S. A., Achen, M. G., & Harvey, N. L. (2012). Remodeling of the lymphatic vasculature during mouse mammary gland morphogenesis is mediated via epithelial-derived lymphangiogenic stimuli. *American Journal of Pathology*, 181(6), 2225–2238. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.08.035>
- Bharati, S., Anjaly, K., Thoidingjam, S., & Tikku, A. B. (2022). Oil Red O based method for exosome labelling and detection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 611, 179–182. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2022.04.087>
- Bielli, A., Scioli, M. G., Gentile, P., Agostinelli, S., Tarquini, C., Cervelli, V., & Orlandi, A. (2014). Adult adipose-derived stem cells and breast cancer: a controversial relationship. *SpringerPlus*, 3(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-345>
- Bjorge, J. D., Paterson, A. J., & Kudlow, J. E. (1989). Phorbol Ester or Epidermal Growth Factor (EGF) Stimulates the Concurrent Accumulation of mRNA for the EGF Receptor and Its Ligand Transforming Growth Factor- α in a Breast Cancer Cell Line. *Journal of Biological Chemistry*, 264(7), 4021–4027. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)84955-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)84955-4)
- Bradshaw, R. A., Mobley, W., & Rush, R. A. (2017). Nerve Growth Factor and Related Substances: A Brief History and an Introduction to the International NGF Meeting Series. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6). <https://doi.org/10.3390/IJMS18061143>
- Broccaioli, E., Niada, S., Rasperini, G., Ferreira, L. M., Arrigoni, E., Yenagi, V., & Brini, A. T. (2013a). Mesenchymal Stem Cells from Bichat's Fat Pad: In Vitro Comparison with Adipose-Derived Stem Cells from Subcutaneous Tissue. *BioResearch Open Access*, 2(2), 107. <https://doi.org/10.1089/BIORES.2012.0291>
- Broccaioli, E., Niada, S., Rasperini, G., Ferreira, L. M., Arrigoni, E., Yenagi, V., & Brini, A. T. (2013b). Mesenchymal Stem Cells from Bichat's Fat Pad: In Vitro Comparison with Adipose-Derived Stem Cells from Subcutaneous Tissue. *BioResearch Open Access*, 2(2), 107. <https://doi.org/10.1089/BIORES.2012.0291>
- Burdick, J. A., & Prestwich, G. D. (2011). Hyaluronic Acid Hydrogels for Biomedical

- Applications. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)*, 23(12), H41.
<https://doi.org/10.1002/ADMA.201003963>
- Caballero Aguilar, L. M., Silva, S. M., & Moulton, S. E. (2019a). Growth factor delivery: Defining the next generation platforms for tissue engineering. *Journal of Controlled Release*, 306, 40–58. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2019.05.028>
- Caballero Aguilar, L. M., Silva, S. M., & Moulton, S. E. (2019b). Growth factor delivery: Defining the next generation platforms for tissue engineering. *Journal of Controlled Release*, 306, 40–58. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2019.05.028>
- Caballero Aguilar, L. M., Silva, S. M., & Moulton, S. E. (2019c). Growth factor delivery: Defining the next generation platforms for tissue engineering. *Journal of Controlled Release*, 306, 40–58. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2019.05.028>
- Cable, J., Fuchs, E., Weissman, I., Jasper, H., Glass, D., Rando, T. A., Blau, H., Debnath, S., Oliva, A., Park, S., Passegué, E., Kim, C., & Krasnow, M. A. (2020). Adult stem cells and regenerative medicine—a symposium report. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1462(1), 27. <https://doi.org/10.1111/NYAS.14243>
- Cáncer. (s/f). Recuperado el 23 de enero de 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Cáncer de Mama. (s/f). Recuperado el 14 de mayo de 2023, de <https://imss.gob.mx/salud-en-linea/cancer-mama>
- Cao, W., & Hench, L. L. (1996). Bioactive materials. *Ceramics International*, 22(6), 493–507. [https://doi.org/10.1016/0272-8842\(95\)00126-3](https://doi.org/10.1016/0272-8842(95)00126-3)
- Carinci, F., Papaccio, G., Laino, G., Palmieri, A., Brunelli, G., D'Aquino, R., Graziano, A., Lanza, V., Scapoli, L., Martinelli, M., & Pezzetti, F. (2008). Comparison between genetic portraits of osteoblasts derived from primary cultures and osteoblasts obtained from human pulpar stem cells. *Journal of Craniofacial Surgery*, 19(3), 616–625. <https://doi.org/10.1097/SCS.0B013E31816AABC8>
- Cen, L., Liu, W., Cui, L., Zhang, W., & Cao, Y. (2008). Collagen tissue engineering: development of novel biomaterials and applications. *Pediatric research*, 63(5), 492–496. <https://doi.org/10.1203/PDR.0B013E31816C5BC3>
- Chadipiralla, K., Yochim, J. M., Bahuleyan, B., Huang, C. Y. C., Garcia-Godoy, F., Murray, P. E., & Stelnicki, E. J. (2010). Osteogenic differentiation of stem cells derived from human periodontal ligaments and pulp of human exfoliated deciduous teeth. *Cell and Tissue Research*, 340(2), 323–333. <https://doi.org/10.1007/S00441-010-0953-0/FIGURES/7>
- Champaneria, M. C., Wong, W. W., Hill, M. E., & Gupta, S. C. (2012). The evolution of breast reconstruction: A historical perspective. *World Journal of Surgery*, 36(4), 730–742. <https://doi.org/10.1007/S00268-012-1450-2/FIGURES/7>
- Chen, F. M., & Liu, X. (2016). Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. *Progress in polymer science*, 53, 86. <https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2015.02.004>
- Chimutengwende-Gordon, M., & S. Khan, W. (2012). Advances in the use of stem cells and tissue engineering applications in bone repair. *Current stem cell research & therapy*, 7(2), 122–126. <https://doi.org/10.2174/157488812799219036>
- Colter, D. C., Class, R., DiGirolamo, C. M., & Prockop, D. J. (2000). Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(7), 3213–3218. <https://doi.org/10.1073/PNAS.97.7.3213/ASSET/76165446-DAC9-41E7-8126-67D1003882A7/ASSETS/GRAPHIC/PQ0700340007.JPEG>
- Conti, G., Bertossi, D., Dai Prè, E., Cavallini, C., Scupoli, M. T., Ricciardi, G., Parnigotto, P., Saban, Y., Sbarbati, A., & Nocini, P. (2018). Regenerative potential of the Bichat fat pad determined by the quantification of multilineage differentiating stress enduring cells. *European Journal of Histochemistry : EJH*, 62(4), 2900.

- <https://doi.org/10.4081/EJH.2018.2900>
- Croisier, F., & Jérôme, C. (2013). Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. *European Polymer Journal*, 49(4), 780–792. <https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2012.12.009>
- D’Aquino, R., Papaccio, G., Laino, G., & Graziano, A. (2008). Dental pulp stem cells: A promising tool for bone regeneration. *Stem Cell Reviews*, 4(1), 21–26. <https://doi.org/10.1007/S12015-008-9013-5/METRICS>
- De Blacam, C., Momoh, A. O., Colakoglu, S., Tobias, A. M., & Lee, B. T. (2011). Evaluation of clinical outcomes and aesthetic results after autologous fat grafting for contour deformities of the reconstructed breast. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 128(5). <https://doi.org/10.1097/PRS.0B013E31822B669F>
- De Rooij, D. G., & Grootegoed, J. A. (1998). Spermatogonial stem cells. *Current opinion in cell biology*, 10(6), 694–701. [https://doi.org/10.1016/S0955-0674\(98\)80109-9](https://doi.org/10.1016/S0955-0674(98)80109-9)
- DellaCroce, F. J., & Wolfe, E. T. (2013a). Breast Reconstruction. *Surgical Clinics of North America*, 93(2), 445–454. <https://doi.org/10.1016/J.SUC.2012.12.004>
- DellaCroce, F. J., & Wolfe, E. T. (2013b). Breast Reconstruction. *Surgical Clinics of North America*, 93(2), 445–454. <https://doi.org/10.1016/J.SUC.2012.12.004>
- Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F. C., Krause, D. S., Deans, R. J., Keating, A., Prockop, D. J., & Horwitz, E. M. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- Donepudi, M. S., Kondapalli, K., Amos, S. J., & Venkanteshan, P. (2014). Breast cancer statistics and markers. *Journal of cancer research and therapeutics*, 10(3), 506–511. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.137927>
- Dorozhkin, S. V. (2010). Amorphous calcium (ortho)phosphates. *Acta Biomaterialia*, 6(12), 4457–4475. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2010.06.031>
- Egusa, H., Sonoyama, W., Nishimura, M., Atsuta, I., & Akiyama, K. (2012a). Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources. *Journal of Prosthodontic Research*, 56(3), 151–165. <https://doi.org/10.1016/J.JPOR.2012.06.001>
- Egusa, H., Sonoyama, W., Nishimura, M., Atsuta, I., & Akiyama, K. (2012b). Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources. *Journal of Prosthodontic Research*, 56(3), 151–165. <https://doi.org/10.1016/J.JPOR.2012.06.001>
- Esquirol Causa, J., & Herrero Vila, E. (2015). Factor de crecimiento epidérmico, innovación y seguridad. *Medicina Clínica*, 145(7), 305–312. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2014.09.012>
- Evans, M. J., & Kaufman, M. H. (1981). Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*, 292(5819), 154–156. <https://doi.org/10.1038/292154A0>
- Falcicchia, C., Paolone, G., Emerich, D. F., Lovisari, F., Bell, W. J., Fradet, T., Wahlberg, L. U., & Simonato, M. (2018). Seizure-Suppressant and Neuroprotective Effects of Encapsulated BDNF-Producing Cells in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Molecular Therapy - Methods and Clinical Development*, 9, 211–224. <https://doi.org/10.1016/J.OMTM.2018.03.001>
- Fisher, D. A., & Lakshmanan, J. (1990). Metabolism and effects of epidermal growth factor and related growth factors in mammals. *Endocrine reviews*, 11(3), 418–442. <https://doi.org/10.1210/EDRV-11-3-418>
- Fisher, D. A., Salido, E. C., & Barajas, L. (1989). Epidermal growth factor and the kidney. *Annual review of physiology*, 51, 67–80. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.PH.51.030189.000435>
- Fournier, B. P. J., Ferre, F. C., Couty, L., Lataillade, J. J., Gourven, M., Naveau, A., Coulomb, B., Lafont, A., & Gogly, B. (2010). Multipotent Progenitor Cells in Gingival Connective Tissue. <https://home.liebertpub.com/tea>, 16(9), 2891–2899.

- <https://doi.org/10.1089/TEN.TEA.2009.0796>
- Frölich, K., Hagen, R., & Kleinsasser, N. (2014). [Adipose-derived stromal cells (ASC) - basics and therapeutic approaches in otorhinolaryngology]. *Laryngo- rhino- otologie*, 93(6), 369–380. <https://doi.org/10.1055/S-0034-1367080>
- Gao, Y., Zhao, G., Li, D., Chen, X., Pang, J., & Ke, J. (2014a). Isolation and Multiple Differentiation Potential Assessment of Human Gingival Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(11), 20982. <https://doi.org/10.3390/IJMS151120982>
- Gao, Y., Zhao, G., Li, D., Chen, X., Pang, J., & Ke, J. (2014b). Isolation and Multiple Differentiation Potential Assessment of Human Gingival Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(11), 20982. <https://doi.org/10.3390/IJMS151120982>
- Garant: *Electron-Microscopic Observations On Neutrophil...* - Google Académico. (s/f). Recuperado el 25 de febrero de 2023, de https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Gingiva&publication_year=2003&author=P.R.%20Garant#d=gs_cit&t=1677457191043&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3AaAO5UcSbzQIJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Des
- Gasser, E., Sancar, G., Downes, M., & Evans, R. M. (2022). Metabolic Messengers: fibroblast growth factor 1. *Nature metabolism*, 4(6), 663. <https://doi.org/10.1038/S42255-022-00580-2>
- Gassner, H. G., Rafii, A., Young, A., Murakami, C., Moe, K. S., & Larrabee, W. F. (2008). Surgical anatomy of the face: implications for modern face-lift techniques. *Archives of facial plastic surgery*, 10(1), 9–19. <https://doi.org/10.1001/ARCHFACIAL.2007.16>
- Ge, S., Mroziak, K. M., Menicanin, D., Gronthos, S., & Bartold, P. M. (2012). Isolation and characterization of mesenchymal stem cell-like cells from healthy and inflamed gingival tissue: potential use for clinical therapy. <http://dx.doi.org/10.2217/rme.12.61>, 7(6), 819–832. <https://doi.org/10.2217/RME.12.61>
- Gentry, L. E., & Nash, B. W. (1990). The Pro Domain of Pre-Pro-Transforming Growth Factor β 1 When Independently Expressed Is a Functional Binding Protein for the Mature Growth Factor. *Biochemistry*, 29(29), 6851–6857. https://doi.org/10.1021/BI00481A014/ASSET/BI00481A014.FP.PNG_V03
- Gómez de Ferraris, M. E., & Campos Muñoz, A. (2009). *Histología, embriología e ingeniería tisular*. https://books.google.com.mx/books?id=L05LnysBesC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- Gouon-Evans, V., Rothenberg, M. E., & Pollard, J. W. (2000). Postnatal mammary gland development requires macrophages and eosinophils. *Development*, 127(11), 2269–2282. <https://doi.org/10.1242/DEV.127.11.2269>
- Gregor, M. F., Misch, E. S., Yang, L., Hummasti, S., Inouye, K. E., Lee, A.-H., Bieri, B., & Hotamisligil, G. S. (2013). The Role of Adipocyte XBP1 in Metabolic Regulation during Lactation. *Cell Reports*, 3(5), 1430–1439. <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2013.03.042>
- Griffin, M. F., Fahy, E. J., King, M., Guardino, N., Chen, K., Abbas, D. B., Lavin, C. V., Diaz Deleon, N. M., Lorenz, H. P., Longaker, M. T., & Wan, D. C. (2022). Understanding Scarring in the Oral Mucosa. *Advances in wound care*, 11(10), 537–547. <https://doi.org/10.1089/WOUND.2021.0038>
- Hanson, S. E., Gutowski, K. A., & Hematti, P. (2010). Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells in Soft Tissue Augmentation. *Aesthetic Surgery Journal*, 30(6), 838–842. <https://doi.org/10.1177/1090820X10386364>
- Harada, H., Kettunen, P., Jung, H. S., Mustonen, T., Wang, Y. A., & Thesleff, I. (1999). Localization of Putative Stem Cells in Dental Epithelium and Their Association with Notch and Fgf Signaling. *Journal of Cell Biology*, 147(1), 105–120.

- <https://doi.org/10.1083/JCB.147.1.105>
- Haywood, N. J., Slater, T. A., Matthews, C. J., & Wheatcroft, S. B. (2019). The insulin like growth factor and binding protein family: Novel therapeutic targets in obesity & diabetes. *Molecular Metabolism*, 19, 86. <https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2018.10.008>
- Heldin, C. H., Lennartsson, J., & Westermark, B. (2018). Involvement of platelet-derived growth factor ligands and receptors in tumorigenesis. *Journal of Internal Medicine*, 283(1), 16–44. <https://doi.org/10.1111/JOIM.12690>
- Heneghan, H. M., Prichard, R. S., Lyons, R., Regan, P. J., Kelly, J. L., Malone, C., McLaughlin, R., Sweeney, K. J., & Kerin, M. J. (2011). Quality of life after immediate breast reconstruction and skin-sparing mastectomy - A comparison with patients undergoing breast conserving surgery. *European Journal of Surgical Oncology*, 37(11), 937–943. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.08.126>
- Hens, J. R., & Wysolmerski, J. J. (2005). Key stages of mammary gland development: molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary gland. *Breast Cancer Research : BCR*, 7(5), 220–224. <https://doi.org/10.1186/BCR1306>
- Hinderer, U. T., & del Rio, J. L. (1992). Erich Lexer's mammoplasty. *Aesthetic Plastic Surgery*, 16(2), 101–107. <https://doi.org/10.1007/BF00450600/METRICS>
- Hofmann, G. E., & Abramowicz, J. S. (1990). Epidermal growth factor (EGF) concentrations in amniotic fluid and maternal urine during pregnancy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 69(3), 217–221. <https://doi.org/10.3109/00016349009028683>
- Honda, M. J., Imaizumi, M., Tsuchiya, S., & Morsczeck, C. (2010). Dental follicle stem cells and tissue engineering. *Journal of Oral Science*, 52(4), 541–552. <https://doi.org/10.2334/JOSNUSD.52.541>
- Hovey, R. C., & Aimo, L. (2010). Diverse and Active Roles for Adipocytes During Mammary Gland Growth and Function. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 15:3, 15(3), 279–290. <https://doi.org/10.1007/S10911-010-9187-8>
- Hovey, R. C., Goldhar, A. S., Baffi, J., & Vonderhaar, B. K. (2001a). Transcriptional Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Epithelial and Stromal Cells during Mouse Mammary Gland Development. *Molecular Endocrinology*, 15(5), 819–831. <https://doi.org/10.1210/MEND.15.5.0635>
- Hovey, R. C., Goldhar, A. S., Baffi, J., & Vonderhaar, B. K. (2001b). Transcriptional Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Epithelial and Stromal Cells during Mouse Mammary Gland Development. *Molecular Endocrinology*, 15(5), 819–831. <https://doi.org/10.1210/MEND.15.5.0635>
- Howard, D., Buttery, L. D., Shakesheff, K. M., & Roberts, S. J. (2008). Tissue engineering: strategies, stem cells and scaffolds. *Journal of Anatomy*, 213(1), 66. <https://doi.org/10.1111/J.1469-7580.2008.00878.X>
- Hu, Y., Yang, Y., Tan, P., Zhang, Y., Han, M., Yu, J., Zhang, X., Jia, Z., Wang, D., Li, Y., Ma, T., Liu, K., & Ding, S. (2022). Induction of mouse totipotent stem cells by a defined chemical cocktail. *Nature* 2022, 1–2. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04967-9>
- Huang, C. Y. C., Pelaez, D., Bendala, J. D., Garcia-Godoy, F., & Cheung, H. S. (2009). Plasticity of stem cells derived from adult periodontal ligament. <http://dx.doi.org/10.2217/rme.09.55>, 4(6), 809–821. <https://doi.org/10.2217/RME.09.55>
- Huang, G. T. J., Sonoyama, W., Liu, Y., Liu, H., Wang, S., & Shi, S. (2008). The Hidden Treasure in Apical Papilla: The Potential Role in Pulp/Dentin Regeneration and BioRoot Engineering. *Journal of endodontics*, 34(6), 645. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2008.03.001>
- Illouz, Y. G., & Sterodimas, A. (2009). Autologous fat transplantation to the breast: A personal technique with 25 years of experience. *Aesthetic Plastic Surgery*, 33(5), 706–715. <https://doi.org/10.1007/S00266-009-9377-1/FIGURES/18>
- Inman, J. L., Robertson, C., Mott, J. D., & Bissell, M. J. (2015). Mammary gland development:

- cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Development*, 142(6), 1028–1042. <https://doi.org/10.1242/DEV.087643>
- Iqbal, N., Khan, A. S., Asif, A., Yar, M., Haycock, J. W., & Rehman, I. U. (2018). Recent concepts in biodegradable polymers for tissue engineering paradigms: a critical review. <https://doi.org/10.1080/09506608.2018.1460943>, 64(2), 91–126. <https://doi.org/10.1080/09506608.2018.1460943>
- Izumi, K., Terashi, H., Marcelo, C. L., & Feinberg, S. E. (2016). Development and Characterization of a Tissue-engineered Human Oral Mucosa Equivalent Produced in a Serum-free Culture System. <http://dx.doi.org/10.1177/00220345000790030301>, 79(3), 798–805. <https://doi.org/10.1177/00220345000790030301>
- Izumi, K., Tobita, T., & Feinberg, S. E. (2007). Isolation of human oral keratinocyte progenitor/stem cells. *Journal of Dental Research*, 86(4), 341–346. https://doi.org/10.1177/154405910708600408/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_154405910708600408-FIG2.JPEG
- Jackson, I. T. (2005). S.R. Coleman: Structural Fat Grafting. *European Journal of Plastic Surgery* 2005 27:7, 27(7), 354–354. <https://doi.org/10.1007/S00238-004-0700-4>
- Jagsi, R., Jiang, J., Momoh, A. O., Alderman, A., Giordano, S. H., Buchholz, T. A., Kronowitz, S. J., & Smith, B. D. (2014). Trends and Variation in Use of Breast Reconstruction in Patients With Breast Cancer Undergoing Mastectomy in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 32(9), 919. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.2284>
- Jain, M. K., Ramesh, C., Sankar, K., & Lokesh Babu, K. T. (2012). Pedicled buccal fat pad in the management of oroantral fistula: A clinical study of 15 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(8), 1025–1029. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.02.014>
- Jesús Andrés-Manzano, M., Andrés, V., & Dorado, B. (2015). Oil red O and hematoxylin and eosin staining for quantification of atherosclerosis burden in mouse aorta and aortic root. *Methods in Molecular Biology*, 1339, 85–99. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2929-0_5/FIGURES/5
- Jo, D. W., Cho, Y. D., Seol, Y. J., Lee, Y. M., Lee, H. J., & Kim, Y. K. (2019). A randomized controlled clinical trial evaluating efficacy and adverse events of different types of recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivery systems for alveolar ridge preservation. *Clinical Oral Implants Research*, 30(5), 396–409. <https://doi.org/10.1111/CLR.13423>
- Karaöz, E., Doğan, B. N., Aksoy, A., Gacar, G., Akyüz, S., Ayhan, S., Genç, Z. S., Yürüker, S., Duruksu, G., Demircan, P. Ç., & Sarlboyaçlı, A. E. (2010). Isolation and in vitro characterisation of dental pulp stem cells from natal teeth. *Histochemistry and Cell Biology*, 133(1), 95–112. <https://doi.org/10.1007/S00418-009-0646-5/FIGURES/11>
- Keller, P. J., Arendt, L. M., & Kuperwasser, C. (2011). Stem Cell Maintenance of the Mammary Gland: It Takes Two. *Cell Stem Cell*, 9(6), 496–497. <https://doi.org/10.1016/J.STEM.2011.11.008>
- Kessler, M. W., & Grande, D. A. (2008). Tissue engineering and cartilage. *Tissue engineering and cartilage*, 4(1), 28–32. <https://doi.org/10.4161/org.6116>
- Khor, E., & Lim, L. Y. (2003). Implantable applications of chitin and chitosan. *Biomaterials*, 24(13), 2339–2349. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00026-7](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00026-7)
- Kim, D., Lee, A. E., Xu, Q., Zhang, Q., & Le, A. D. (2021). Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cells: Potential Application in Tissue Engineering and Regenerative Medicine - A Comprehensive Review. *Frontiers in Immunology*, 12, 667221. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.667221>
- Kim, M.-K., Han, W., & Kim, S.-G. (2017). The use of the buccal fat pad flap for oral reconstruction. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*, 39(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40902-017-0105-5>

- Ko, I. K., Lee, S. J., Atala, A., & Yoo, J. J. (2013). In situ tissue regeneration through host stem cell recruitment. *Experimental & Molecular Medicine*, 45(11), e57. <https://doi.org/10.1038/EMM.2013.118>
- Kolios, G., & Moodley, Y. (2013). Introduction to Stem Cells and Regenerative Medicine. *Respiration*, 85(1), 3–10. <https://doi.org/10.1159/000345615>
- Kølle, S. F. T., Fischer-Nielsen, A., Mathiasen, A. B., Elberg, J. J., Oliveri, R. S., Glovinski, P. V., Kastrup, J., Kirchhoff, M., Rasmussen, B. S., Talman, M. L. M., Thomsen, C., Dickmeiss, E., & Drzewiecki, K. T. (2013). Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 382(9898), 1113–1120. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61410-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61410-5)
- Kwok, A. C., Goodwin, I. A., Ying, J., & Agarwal, J. P. (2015). National trends and complication rates after bilateral mastectomy and immediate breast reconstruction from 2005 to 2012 Presented at the 2014 Surgical Forum at the American College of Surgeons Clinical Congress. *American Journal of Surgery*, 210(3), 512–516. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.03.019>
- Langer, R., & Vacanti, J. (2016). Advances in Tissue Engineering. *Journal of pediatric surgery*, 51(1), 8. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDIURG.2015.10.022>
- Langer, R., & Vacanti, J. P. (1993). Tissue engineering. *Science (New York, N.Y.)*, 260(5110), 920–926. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.8493529>
- Laplane, L., & Solary, E. (2019). Towards a classification of stem cells. *eLife*, 8. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.46563>
- Lee, K. T., Kim, S., Jeon, B. J., Pyon, J. K., Mun, G. H., Ryu, J. M., Lee, S. K., Yu, J., Kim, S. W., Lee, J. E., Nam, S. J., & Bang, S. I. (2020). Association of the Implant Surface Texture Used in Reconstruction With Breast Cancer Recurrence. *JAMA Surgery*, 155(12), 1132. <https://doi.org/10.1001/JAMASURG.2020.4124>
- Lee, K. Y., Jeong, L., Kang, Y. O., Lee, S. J., & Park, W. H. (2009). Electrospinning of polysaccharides for regenerative medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61(12), 1020–1032. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2009.07.006>
- Li, Y., Liu, X., Liu, X., Peng, Y., Zhu, B., Guo, S., Wang, C., Wang, D., & Li, S. (2022). Transforming growth factor- β signalling pathway in tendon healing. <https://doi.org/10.1080/08977194.2022.2082294>, 40(3–4), 98–107. <https://doi.org/10.1080/08977194.2022.2082294>
- Lilla, J. N., & Werb, Z. (2010). Mast cells contribute to the stromal microenvironment in mammary gland branching morphogenesis. *Developmental Biology*, 337(1), 124–133. <https://doi.org/10.1016/J.YDBIO.2009.10.021>
- Lima Giacobbo, B., Doorduyn, J., Klein, H. C., Dierckx, R. A. J. O., Bromberg, E., & de Vries, E. F. J. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Molecular Neurobiology*, 56(5), 3295. <https://doi.org/10.1007/S12035-018-1283-6>
- Lin, C. C., & Kuo, Y. H. (2018). A Framework for Task-Guided Virtual Machine Live Migration. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 11226 LNCS, 40–51. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02738-4_4/FIGURES/9
- Lindroos, B., Mäenpää, K., Ylikomi, T., Oja, H., Suuronen, R., & Miettinen, S. (2008). Characterisation of human dental stem cells and buccal mucosa fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 368(2), 329–335. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2008.01.081>
- Liu, H., Li, W., Shi, S., Habelitz, S., Gao, C., & DenBesten, P. (2005). MEPE is downregulated as dental pulp stem cells differentiate. *Archives of Oral Biology*, 50(11), 923–928. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2005.03.003>

- Liu, X., Ory, V., Chapman, S., Yuan, H., Albanese, C., Kallakury, B., Timofeeva, O. A., Nealon, C., Dakic, A., Simic, V., Haddad, B. R., Rhim, J. S., Dritschilo, A., Riegel, A., McBride, A., & Schlegel, R. (2012). ROCK inhibitor and feeder cells induce the conditional reprogramming of epithelial cells. *American Journal of Pathology*, *180*(2), 599–607. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.10.036>
- Liu, Y., Liu, Y., Deng, J., Li, W., & Nie, X. (2021). Fibroblast Growth Factor in Diabetic Foot Ulcer: Progress and Therapeutic Prospects. *Frontiers in Endocrinology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.744868>
- Löbrich, M., & Jeggo, P. A. (2007). The impact of a negligent G2/M checkpoint on genomic instability and cancer induction. *Nature Reviews Cancer* *2007 7:11*, *7*(11), 861–869. <https://doi.org/10.1038/nrc2248>
- Lou, Z. C., & Lou, Z. (2018). Efficacy of EGF and Gelatin Sponge for Traumatic Tympanic Membrane Perforations: A Randomized Controlled Study. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, *159*(6), 1028–1036. <https://doi.org/10.1177/0194599818792019>
- Macias, H., & Hinck, L. (2012). Mammary Gland Development. *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology*, *1*(4), 533. <https://doi.org/10.1002/WDEV.35>
- Maeda, H., Tomokiyo, A., Fujii, S., Wada, N., & Akamine, A. (2011). Promise of periodontal ligament stem cells in regeneration of periodontium. *Stem Cell Research & Therapy*, *2*(4), 33. <https://doi.org/10.1186/SCRT74>
- Magno, E. N. (2018). Proliferative hippocampal activity in a group of patients with Rasmussen's encephalitis: Neuronal, glial, and BDNF tissue expression correlations. *Epilepsy & Behavior*, *82*, 29–37. <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2018.02.022>
- Magnusson, J. P., Saeed, A. O., Fernández-Trillo, F., & Alexander, C. (2010). Synthetic polymers for biopharmaceutical delivery. *Polymer Chemistry*, *2*(1), 48–59. <https://doi.org/10.1039/C0PY00210K>
- Maimets, M., Bron, R., De Haan, G., Van Os, R., & Coppes, R. P. (2015). Similar ex vivo expansion and post-irradiation regenerative potential of juvenile and aged salivary gland stem cells. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *116*(3), 443–448. <https://doi.org/10.1016/J.RADONC.2015.06.022>
- Majo, F., Rochat, A., Nicolas, M., Jaoudé, G. A., & Barrandon, Y. (2008). Oligopotent stem cells are distributed throughout the mammalian ocular surface. *Nature*, *456*(7219), 250–254. <https://doi.org/10.1038/NATURE07406>
- Makarem, M., Kannan, N., Nguyen, L. V., Knapp, D. J. H. F., Balani, S., Prater, M. D., Stingl, J., Raouf, A., Nemirovsky, O., Eirew, P., & Eaves, C. J. (2013). Developmental Changes in the in Vitro Activated Regenerative Activity of Primitive Mammary Epithelial Cells. *PLOS Biology*, *11*(8), e1001630. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.1001630>
- Makhoul, I., Atiq, M., Alwbari, A., & Kieber-Emmons, T. (2018). Breast Cancer Immunotherapy: An Update. *Breast Cancer : Basic and Clinical Research*, *12*. <https://doi.org/10.1177/1178223418774802>
- Mamidi, M. K., Nathan, K. G., Singh, G., Thrichelvam, S. T., Mohd Yusof, N. A. N., Fakharuzi, N. A., Zakaria, Z., Bhonde, R., Das, A. K., & Majumdar, A. Sen. (2012). Comparative cellular and molecular analyses of pooled bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells during continuous passaging and after successive cryopreservation. *Journal of Cellular Biochemistry*, *113*(10), 3153–3164. <https://doi.org/10.1002/jcb.24193>
- Marcos-Quispe, J. L. (2017). Reconstrucción autóloga de mama con colgajo de latissimus dorsi y microinjerto graso. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, *43*(3), 293–301. <https://doi.org/10.4321/S0376-78922017000400011>
- Martínez-Ramos, D., Simón-Monterde, L., Suelves-Piqueres, C., Queralt-Martí, R., & Laguna-Sastre, M. (2018). Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants. Importance for the surgeon. *Cirugía y Cirujanos*, *86*(5), 408–413.

- <https://doi.org/10.24875/CIRUE.M18000070>
- Matsumoto, D., Sato, K., Gonda, K., Takaki, Y., Shigeura, T., Sato, T., Aiba-Kojima, E., Iizuka, F., Inoue, K., Suga, H., & Yoshimura, K. (2006). Cell-Assisted Lipotransfer: Supportive Use of Human Adipose-Derived Cells for Soft Tissue Augmentation with Lipoinjection. *https://home.liebertpub.com/ten*, 12(12), 3375–3382. <https://doi.org/10.1089/TEN.2006.12.3375>
- Mehta, A. K., Doherty, T., Broide, D., & Croft, M. (2018). Tumor necrosis factor family member LIGHT acts with IL-1 β and TGF- β to promote airway remodeling during rhinovirus infection. *Allergy*, 73(7), 1415–1424. <https://doi.org/10.1111/ALL.13390>
- Miki, T. (2018). Stem cell characteristics and the therapeutic potential of amniotic epithelial cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, 80(4), e13003. <https://doi.org/10.1111/AJI.13003>
- Mildmay-White, A., & Khan, W. (2017). Cell Surface Markers on Adipose-Derived Stem Cells: A Systematic Review. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 12(6). <https://doi.org/10.2174/1574888X11666160429122133>
- Miller, B. S., Rogol, A. D., & Rosenfeld, R. G. (2022). The History of the Insulin-Like Growth Factor System. *Hormone Research in Paediatrics*, 95(6), 619–630. <https://doi.org/10.1159/000527123>
- Mitrano, T. I., Grob, M. S., Carrión, F., Nova-Lamperti, E., Luz, P. A., Fierro, F. S., Quintero, A., Chaparro, A., & Sanz, A. (2010). Culture and Characterization of Mesenchymal Stem Cells From Human Gingival Tissue. *Journal of Periodontology*, 81(6), 917–925. <https://doi.org/10.1902/JOP.2010.090566>
- Miura, M., Gronthos, S., Zhao, M., Lu, B., Fisher, L. W., Robey, P. G., & Shi, S. (2003). SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(10), 5807. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0937635100>
- Miyazawa, K., Shinozaki, M., Hara, T., Furuya, T., & Miyazono, K. (2002). Two major Smad pathways in TGF- β superfamily signalling. *Genes to Cells*, 7(12), 1191–1204. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2443.2002.00599.X>
- Mondal, A. C., & Fatima, M. (2018). Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1527328>, 129(3), 283–296. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1527328>
- Nada, O. A., & El Backly, R. M. (2018). Stem Cells From the Apical Papilla (SCAP) as a Tool for Endogenous Tissue Regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6, 103. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2018.00103>
- Nae, S., Bordeianu, I., Stăncioiu, A. T., & Antohi, N. (2013). Human adipose-derived stem cells: definition, isolation, tissue-engineering applications. *Rom J Morphol Embryol*, 54(4), 919–924. <http://www.rjme.ro/>
- Nair, R. R., Warner, B. B., & Warner, B. W. (2008). Role of epidermal growth factor and other growth factors in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in perinatology*, 32(2), 107–113. <https://doi.org/10.1053/J.SEMPERI.2008.01.007>
- Nanduri, L. S. Y., Lombaert, I. M. A., Van Der Zwaag, M., Faber, H., Brunsting, J. F., Van Os, R. P., & Coppes, R. P. (2013). Salisphere derived c-Kit⁺ cell transplantation restores tissue homeostasis in irradiated salivary gland. *Radiotherapy and Oncology*, 108(3), 458–463. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.020>
- Nazemi, S., Rezapour, A., Moallem, S. M. H., Afshar, M., Elyasi, S., Hashemi, E., Golmohammadzadeh, S., Zaerzadeh, A., Jomezadeh, V., & Mohammadpour, A. H. (2018). Could BMP-2 and BMP-7 be biomarkers of coronary artery disease? A pilot clinical study. *Artery Research*, 23(C), 14–19. <https://doi.org/10.1016/J.ARTRES.2018.05.006>
- Nör, J. E. (2006). Buonocore Memorial Lecture Tooth Regeneration in Operative Dentistry.

- Operative Dentistry*, 31(6), 633–642. <https://doi.org/10.2341/06-000>
- Nuevo diccionario Latino-Español Etimológico : Raimundo de Miguel & Marqués de Morante : Free Download, Borrow, and Streaming : Internet Archive.* (s/f). Recuperado el 23 de enero de 2023, de <https://archive.org/details/de-miguel-diccionario-latino-espanol-1867-nometa>
- O'Brien, F. J. (2011). Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*, 14(3), 88–95. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(11\)70058-X](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(11)70058-X)
- O'Halloran, N., Courtney, D., Kerin, M. J., & Lowery, A. J. (2017a). Adipose-Derived Stem Cells in Novel Approaches to Breast Reconstruction: Their Suitability for Tissue Engineering and Oncological Safety. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 11. https://doi.org/10.1177/1178223417726777/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1178223417726777-FIG1.JPEG
- O'Halloran, N., Courtney, D., Kerin, M. J., & Lowery, A. J. (2017b). Adipose-Derived Stem Cells in Novel Approaches to Breast Reconstruction: Their Suitability for Tissue Engineering and Oncological Safety. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 11. https://doi.org/10.1177/1178223417726777/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1178223417726777-FIG1.JPEG
- O'Halloran, N., Courtney, D., Kerin, M. J., & Lowery, A. J. (2017c). Adipose-Derived Stem Cells in Novel Approaches to Breast Reconstruction: Their Suitability for Tissue Engineering and Oncological Safety. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 11. https://doi.org/10.1177/1178223417726777/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1178223417726777-FIG1.JPEG
- Okita, K. (2011). iPS cells for transplantation. *Current opinion in organ transplantation*, 16(1), 96–100. <https://doi.org/10.1097/MOT.0B013E32834252A2>
- Okita, K., Matsumura, Y., Sato, Y., Okada, A., Morizane, A., Okamoto, S., Hong, H., Nakagawa, M., Tanabe, K., Tezuka, K. I., Shibata, T., Kunisada, T., Takahashi, M., Takahashi, J., Saiji, H., & Yamanaka, S. (2011). A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nature methods*, 8(5), 409–412. <https://doi.org/10.1038/NMETH.1591>
- Panetti, P., Marchetti, L., & Accorsi, D. (2009). The serial free fat transfer in irradiated prosthetic breast reconstructions. *Aesthetic Plastic Surgery*, 33(5), 695–700. <https://doi.org/10.1007/S00266-009-9366-4/FIGURES/4>
- Parner, E. T., Heidmann, J. M., Kjær, I., Væth, M., & Poulsen, S. (2017). Biological Interpretation of the Correlation of Emergence Times of Permanent Teeth. <http://dx.doi.org/10.1177/154405910208100703>, 81(7), 451–454. <https://doi.org/10.1177/154405910208100703>
- Patrick, C. W. (2004). Breast Tissue Engineering. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140032>, 6, 109–130. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.BIOENG.6.040803.140032>
- Petrenko, Y., Vackova, I., Kekulova, K., Chudickova, M., Koci, Z., Turnovcova, K., Kupcova Skalnikova, H., Vodicka, P., & Kubinova, S. (2020). A Comparative Analysis of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells derived from Different Sources, with a Focus on Neuroregenerative Potential. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-020-61167-Z>
- Poeschl, P. W., Baumann, A., Russmueller, G., Poeschl, E., Klug, C., & Ewers, R. (2009). Closure of Oroantral Communications With Bichat's Buccal Fat Pad. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(7), 1460–1466. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.03.049>
- Purwaningrum, M., Jamilah, N. S., Purbantoro, S. D., Sawangmake, C., & Nantavisai, S. (2021). Comparative characteristic study from bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Journal of Veterinary Science*, 22(6), 1–13. <https://doi.org/10.4142/JVS.2021.22.E74>
- Rahmati, M., Pennisi, C. P., Mobasheri, A., & Mozafari, M. (2018). Bioengineered scaffolds for stem cell applications in tissue engineering and regenerative medicine. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1107, 73–89.

- https://doi.org/10.1007/5584_2018_215/FIGURES/4
- Ramião, N. G., Martins, P. S., Rynkevic, R., Fernandes, A. A., Barroso, M., & Santos, D. C. (2016). Biomechanical properties of breast tissue, a state-of-the-art review. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 15(5), 1307–1323. <https://doi.org/10.1007/S10237-016-0763-8/TABLES/3>
- Rampersad, S. N. (2012). Multiple Applications of Alamar Blue as an Indicator of Metabolic Function and Cellular Health in Cell Viability Bioassays. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 12(9), 12347. <https://doi.org/10.3390/S120912347>
- Rana, D., Zreiqat, H., Benkirane-Jessel, N., Ramakrishna, S., & Ramalingam, M. (2017). Development of decellularized scaffolds for stem cell-driven tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11(4), 942–965. <https://doi.org/10.1002/TERM.2061>
- Read, L. C., Francis, G. L., Ballard, F. J., Upton, F. M., Wallace, J. C., & Dahlenberg, G. W. (1984). Changes in the growth-promoting activity of human milk during lactation. *Pediatric research*, 18(2), 133–139. <https://doi.org/10.1203/00006450-198402000-00004>
- Reconstrucción mamaria inmediata en el cáncer de mama: morbilidad y resultado - ProQuest.* (s/f). Recuperado el 9 de febrero de 2023, de <https://www.proquest.com/docview/212775406?pq-origsite=gscholar&fromopenview=true>
- Rezwan, K., Chen, Q. Z., Blaker, J. J., & Boccaccini, A. R. (2006). Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 27(18), 3413–3431. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2006.01.039>
- Robert M. Nerem. (1991, abril). *Cellular engineering. Annals of Biomedical Engineering*, 19(5), 529–545 | [10.1007/BF02367396](https://doi.org/10.1007/BF02367396). <https://sci-hub.st/10.1007/BF02367396>
- Rocco, M. L., Soligo, M., Manni, L., & Aloe, L. (2018). Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Current Neuropharmacology*, 16(10), 1455. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180412092859>
- Rossant, J. (2001). Stem cells from the Mammalian blastocyst. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 19(6), 477–482. <https://doi.org/10.1634/STEMCELLS.19-6-477>
- Rossi, L., Mazzara, C., & Pagani, O. (2018). Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. *Current Treatment Options in Oncology*, 20(12), 1–14. <https://doi.org/10.1007/S11864-019-0685-7/FIGURES/1>
- Saitoh, K., Furihata, R., Kaneko, Y., Suzuki, M., Takahashi, S., & Uchiyama, M. (2018). Association of serum BDNF levels and the BDNF Val66Met polymorphism with the sleep pattern in healthy young adults. *PLOS ONE*, 13(6), e0199765. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0199765>
- Salaverry, O. (2013). La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 30(1), 137–141. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100026&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Scopus - Document details - Oral mucosa | Signed in.* (s/f). Recuperado el 25 de febrero de 2023, de <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-66249095753&origin=inward&txGid=13e674289de3e0bee84e5fedce39773f>
- Selber, J. C., Kurichi, J. E., Vega, S. J., Sonnad, S. S., & Serletti, J. M. (2006). Risk factors and complications in free TRAM flap breast reconstruction. *Annals of Plastic Surgery*, 56(5), 492–497. <https://doi.org/10.1097/01.SAP.0000210180.72721.4A>
- Seo, B. M., Miura, M., Gronthos, S., Bartold, P. M., Batouli, S., Brahim, J., Young, M., Robey, P. G., Wang, C. Y., & Shi, S. (2004). Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*, 364(9429), 149–155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16627-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16627-0)
- Shacham Shmueli, E., Geva, R., Yarom, N., Hubert, A., Keynan, R., Kedem, T. H., Eini, M., Tamarkin, D., & Shirvan, M. (2019). Topical doxycycline foam 4% for prophylactic

- management of epidermal growth factor receptor inhibitor skin toxicity: an exploratory phase 2, randomized, double-blind clinical study. *Supportive Care in Cancer*, 27(8), 3027–3033. <https://doi.org/10.1007/S00520-018-4600-8/TABLES/4>
- Shackleton, M., Vaillant, F., Simpson, K. J., Stingl, J., Smyth, G. K., Asselin-Labat, M. L., Wu, L., Lindeman, G. J., & Visvader, J. E. (2006a). Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* 2006 439:7072, 439(7072), 84–88. <https://doi.org/10.1038/nature04372>
- Shackleton, M., Vaillant, F., Simpson, K. J., Stingl, J., Smyth, G. K., Asselin-Labat, M. L., Wu, L., Lindeman, G. J., & Visvader, J. E. (2006b). Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature* 2006 439:7072, 439(7072), 84–88. <https://doi.org/10.1038/nature04372>
- Sheikh, Z., Najeeb, S., Khurshid, Z., Verma, V., Rashid, H., & Glogauer, M. (2015). Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications. *Materials*, 8(9), 5744. <https://doi.org/10.3390/MA8095273>
- Shen, S., Wang, F., Fernandez, A., & Hu, W. (2020). Role of platelet-derived growth factor in type II diabetes mellitus and its complications. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 17(4). <https://doi.org/10.1177/1479164120942119>
- Shi, C., Li, Q., Zhao, Y., Chen, W., Chen, B., Xiao, Z., Lin, H., Nie, L., Wang, D., & Dai, J. (2011). Stem-cell-capturing collagen scaffold promotes cardiac tissue regeneration. *Biomaterials*, 32(10), 2508–2515. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2010.12.026>
- Shi, X., Mao, J., & Liu, Y. (2020). Pulp stem cells derived from human permanent and deciduous teeth: Biological characteristics and therapeutic applications. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(4), 445. <https://doi.org/10.1002/SCTM.19-0398>
- Silva, E. A., Kim, E. S., Hyun, J. K., & Mooney, D. J. (2008). Material-based deployment enhances efficacy of endothelial progenitor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(38), 14347–14352. https://doi.org/10.1073/PNAS.0803873105/SUPPL_FILE/SM1.MOV
- Sinna, R., Delay, E., Garson, S., Delaporte, T., & Toussoun, G. (2010). Breast fat grafting (lipomodelling) after extended latissimus dorsi flap breast reconstruction: A preliminary report of 200 consecutive cases. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 63(11), 1769–1777. <https://doi.org/10.1016/J.BJPS.2009.12.002>
- Smith, A. (2006). A glossary for stem-cell biology. *Nature* 2006 441:7097, 441(7097), 1060–1060. <https://doi.org/10.1038/nature04954>
- Stanca Melincovici, C., Boşca, A. B., Şuşman, S., Mărginean, M., Mişu, C., Istrate, M., Moldovan, I.-M., Roman, A. L., & Mişu, C. M. (2018). Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*, 59(2), 455–467. <http://www.rjme.ro/>
- Sternlicht, M. D. (2005). Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Research : BCR*, 8(1), 201–201. <https://doi.org/10.1186/BCR1368>
- Sterodimas, A., De Faria, J., Nicaretta, B., & Pitanguy, I. (2010). Tissue engineering with adipose-derived stem cells (ADSCs): Current and future applications. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 63(11), 1886–1892. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.10.028>
- Sullivan, S. R., Fletcher, D. R. D., Isom, C. D., & Isik, F. F. (2008). True Incidence of All Complications following Immediate and Delayed Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 122(1), 19–28. <https://doi.org/10.1097/PRS.0B013E3181774267>
- Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., & Yamanaka, S. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131(5), 861–872. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.11.019>
- Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse

- embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126(4), 663–676.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2006.07.024>
- Tang, L., Li, N., Xie, H., & Jin, Y. (2011). Characterization of mesenchymal stem cells from human normal and hyperplastic gingiva. *Journal of Cellular Physiology*, 226(3), 832–842.
<https://doi.org/10.1002/JCP.22405>
- Thoma, D. S., Payer, M., Jakse, N., Bienz, S. P., Hüsler, J., Schmidlin, P. R., Jung, U. W., Hämmerle, C. H. F., & Jung, R. E. (2018). Randomized, controlled clinical two-centre study using xenogeneic block grafts loaded with recombinant human bone morphogenetic protein-2 or autogenous bone blocks for lateral ridge augmentation. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 265–276. <https://doi.org/10.1111/JCPE.12841>
- Tobita, M., Orbay, H., & Mizuno, H. (2011). Adipose-derived Stem Cells: Current Findings and Future Perspectives. *Discovery Medicine*, 11(57), 160–170.
- Tomar, G. B., Srivastava, R. K., Gupta, N., Barhanpurkar, A. P., Pote, S. T., Jhaveri, H. M., Mishra, G. C., & Wani, M. R. (2010a). Human gingiva-derived mesenchymal stem cells are superior to bone marrow-derived mesenchymal stem cells for cell therapy in regenerative medicine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393(3), 377–383.
<https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2010.01.126>
- Tomar, G. B., Srivastava, R. K., Gupta, N., Barhanpurkar, A. P., Pote, S. T., Jhaveri, H. M., Mishra, G. C., & Wani, M. R. (2010b). Human gingiva-derived mesenchymal stem cells are superior to bone marrow-derived mesenchymal stem cells for cell therapy in regenerative medicine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393(3), 377–383.
<https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2010.01.126>
- Turner, N., & Grose, R. (2010). Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nature Reviews Cancer* 2010 10:2, 10(2), 116–129. <https://doi.org/10.1038/nrc2780>
- Urist, M. R. (1965). Bone: Formation by Autoinduction. *Science*, 150(3698), 893–899.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.150.3698.893>
- Varghese, J., Griffin, M., Mosahebi, A., & Butler, P. (2017). Systematic review of patient factors affecting adipose stem cell viability and function: implications for regenerative therapy. *Stem cell research & therapy*, 8(1), 45. <https://doi.org/10.1186/S13287-017-0483-8>
- Visvader, J. E., & Stingl, J. (2014). Mammary stem cells and the differentiation hierarchy: current status and perspectives. *Genes & Development*, 28(11), 1143–1158.
<https://doi.org/10.1101/GAD.242511.114>
- Wanderman, N., Carlson, B., Robinson, W., Bydon, M., Yaszemski, M., Huddleston, P., & Freedman, B. (2018). Does Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2 Affect Perioperative Blood Loss after Lumbar and Thoracic Spinal Fusion? *Asian Spine Journal*, 12(5), 880–886. <https://doi.org/10.31616/ASJ.2018.12.5.880>
- Wang, F., Yu, M., Yan, X., Wen, Y., Zeng, Q., Yue, W., Yang, P., & Pei, X. (2011). Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cell-Mediated Therapeutic Approach for Bone Tissue Regeneration. <https://home.liebertpub.com/scd>, 20(12), 2093–2102.
<https://doi.org/10.1089/SCD.2010.0523>
- Wu, J., & Waxman, D. J. (2018). Immunogenic chemotherapy: Dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer Letters*, 419, 210–221.
<https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2018.01.050>
- Wu, L. C., Bajaj, A., Chang, D. W., & Chevray, P. M. (2008). Comparison of donor-site morbidity of SIEA, DIEP, and muscle-sparing TRAM flaps for breast reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 122(3), 702–709.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0B013E3181823C15>
- Wu, X., Hu, L., Li, Y., Li, Y., Wang, F., Ma, P., Wang, J., Zhang, C., Jiang, C., & Wang, S. (2018). SCAPs Regulate Differentiation of DFSCs During Tooth Root Development in Swine. *International Journal of Medical Sciences*, 15(4), 291.
<https://doi.org/10.7150/IJMS.22495>

- Xia, H., Li, X., Gao, W., Fu, X., Fang, R. H., Zhang, L., & Zhang, K. (2018). Tissue repair and regeneration with endogenous stem cells. *Nature Reviews Materials* 2018 3:7, 3(7), 174–193. <https://doi.org/10.1038/s41578-018-0027-6>
- Xu, J., Min, D., Guo, G., Liao, X., & Fu, Z. (2018). Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(6), 5365–5370. <https://doi.org/10.3892/ETM.2018.6131/HTML>
- Yang, B., Qiu, Y., Zhou, N., Ouyang, H., Ding, J., Cheng, B., & Sun, J. (2017). Application of stem cells in oral disease therapy: Progresses and perspectives. *Frontiers in Physiology*, 8(APR), 239704. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2017.00197/BIBTEX>
- Yang, H., Gao, L. N., An, Y., Hu, C. H., Jin, F., Zhou, J., Jin, Y., & Chen, F. M. (2013). Comparison of mesenchymal stem cells derived from gingival tissue and periodontal ligament in different incubation conditions. *Biomaterials*, 34(29), 7033–7047. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2013.05.025>
- Yang, K., Xie, D., Lin, W., Xiang, P., & Peng, C. (2021a). Adipose mesenchymal stem cells and gingival mesenchymal stem cells have a comparable effect in endothelium repair. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(6). <https://doi.org/10.3892/ETM.2021.10851>
- Yang, K., Xie, D., Lin, W., Xiang, P., & Peng, C. (2021b). Adipose mesenchymal stem cells and gingival mesenchymal stem cells have a comparable effect in endothelium repair. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(6). <https://doi.org/10.3892/ETM.2021.10851>
- Yeh, J., & Yeh, Y. C. (1989). Transforming growth factor- α and human cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 43(9), 651–659. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(89\)90083-8](https://doi.org/10.1016/0753-3322(89)90083-8)
- Yoshimura, K., Sato, K., Aoi, N., Kurita, M., Hirohi, T., & Harii, K. (2008). Cell-Assisted Lipotransfer for Cosmetic Breast Augmentation: Supportive Use of Adipose-Derived Stem/Stromal Cells. *Aesthetic Plastic Surgery*, 32(1), 48. <https://doi.org/10.1007/S00266-007-9019-4>
- Young, R. A. (2011). Control of the embryonic stem cell state. *Cell*, 144(6), 940–954. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.01.032>
- Zeng, F., & Harris, R. C. (2014). Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. *Seminars in cell & developmental biology*, 0, 2. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCDB.2014.01.011>
- Zhang, Q., Shi, S., Liu, Y., Uyanne, J., Shi, Y., Shi, S., & Le, A. D. (2009a). Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Gingiva Are Capable of Immunomodulatory Functions and Ameliorate Inflammation-Related Tissue Destruction in Experimental Colitis. *The Journal of Immunology*, 183(12), 7787–7798. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.0902318>
- Zhang, Q., Shi, S., Liu, Y., Uyanne, J., Shi, Y., Shi, S., & Le, A. D. (2009b). Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Gingiva Are Capable of Immunomodulatory Functions and Ameliorate Inflammation-Related Tissue Destruction in Experimental Colitis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 183(12), 7787. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.0902318>
- Zhang, Q. Z., Nguyen, A. L., Yu, W. H., & Le, A. D. (2012). Human Oral Mucosa and Gingiva: A Unique Reservoir for Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Dental Research*, 91(11), 1011. <https://doi.org/10.1177/0022034512461016>
- Zhang, W., Walboomers, X. F., Shi, S., Fan, M., & Jansen, J. A. (2006). Multilineage Differentiation Potential of Stem Cells Derived from Human Dental Pulp after Cryopreservation. <https://home.liebertpub.com/ten>, 12(10), 2813–2823. <https://doi.org/10.1089/TEN.2006.12.2813>
- Zheng, D. N., Li, Q. F., Lei, H., Zheng, S. W., Xie, Y. Z., Xu, Q. H., Yun, X., & Pu, L. L. Q. (2008). Autologous fat grafting to the breast for cosmetic enhancement: experience in 66 patients with long-term follow up. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 61(7), 792–798. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2007.08.036>

Zhu, L., Liu, Y., Wang, A., Zhu, Z., Li, Y., Zhu, C., Che, Z., Liu, T., Liu, H., & Huang, L. (2022). Application of BMP in Bone Tissue Engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2022.810880>