

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Aspectos celulares novedosos en los mecanismos de embriogénesis Novel cellular aspects in embryogenesis' mechanisms

Dra. Sara Elena Panizo Bruzón*, Dra. Lourdes Bouza Piard**, Lic. Yanmila Falcón Diéguez***

*Especialista de Primer Grado en Embriología. Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Máster en Urgencias Estomatológicas. Investigador Agregado. Profesora Asistente. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Cuba. **Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Cuba. ***Licenciada en Enfermería. Especialista de Primer Grado en Anatomía Humana. Profesora Asistente. Filial de Ciencias Médicas de Puerto Padre. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Dra. Sara Elena Panizo Bruzón, correo electrónico: sarapan@ltu.sld.cu.

RESUMEN

La decodificación del genoma humano inició una nueva era en la investigación científica, sobre todo en aquellos campos que involucran eventos celulares y, por consiguiente, a los mecanismos morfogénéticos básicos. Por su importancia, se realiza una revisión bibliográfica, con el objetivo de actualizar en aspectos relacionados con los fundamentos de los mecanismos morfogénéticos básicos. Para la revisión se emplearon los recursos disponibles en la red Infomed, se consultaron las bases de datos Medline y PubMed. En el estudio se indica que los mecanismos morfogénéticos son eventos celulares o fenómenos biológicos, cuya investigación actual intenta explicar, desde un nivel celular, subcelular o molecular, por qué se desencadenan las transformaciones expuestas por la embriología. Se describen los mecanismos morfogénéticos, teniendo en cuenta los últimos conocimientos generados al respecto, evidenciándose que cuando existen deficiencias en ellos, aparecen los defectos en el desarrollo. Se hace referencia a investigaciones que utilizan estos conocimientos a nivel celular, para comprender la génesis de enfermedades y desarrollar novedosos tratamientos.

Palabras clave: MECANISMOS MORFOGENÉTICOS BÁSICOS; EMBRIOGÉNESIS; GENOMA.

Descriptores: MORFOGÉNESIS.

SUMMARY

The decoding of the human genome started a new era in scientific investigation, mainly in the fields dealing with cellular events and therefore, the basic morphogenetic mechanisms. Given the importance of this matter, a bibliographical review is carried out to update the aspects related to the basic morphogenetic mechanisms. The review was made using the resources available at the Infomed network, as well as the Medline and PubMed data bases. The study indicates that morphogenetic mechanisms are cellular events or biological phenomena whose present investigation attempts at explaining the unleashing of the transformations exposed by embryology from a cellular, subcellular or molecular level. This investigation describes morphogenetic mechanisms taking into account the last findings about the topic, proving that the existence of deficiencies in such mechanisms cause development defects. The study refers to other investigations using this knowledge at cellular levels in order to understand the genesis of illnesses and developing new treatments.

Key words: BASIC MORPHOGENETIC MECHANISMS; EMBRYOGENESIS; GENOME.

Descriptors: MORPHOGENESIS.

INTRODUCCIÓN

La Morfogénesis (del griego "morphê", que significa forma y "génesis" creación, literalmente, el "origen de la forma") es el proceso biológico, que lleva a que un organismo desarrolle su forma. Este es uno de los

tres aspectos fundamentales del desarrollo biológico, junto con el control del crecimiento celular y la diferenciación celular. Por otra parte, controla la distribución espacial organizada de las células durante el desarrollo embrionario de un organismo. (1)



Un estudio en México encontró la acetabularia seleccionada para la investigación acerca de los mecanismos morfogenéticos. Hasta hace un siglo, no se había comprobado que el núcleo celular contuviese información hereditaria o sobre el desarrollo. El control nuclear de la morfogénesis y la interacción del núcleo con el citoplasma fueron demostrados por J. Hämmerling en la década de los 30, utilizando dos especies distintas de *Acetabularia* (*A. acetabulum* y *A. crenulata*) y con esto logró que se formara la cabeza característica de aquella que había donado el núcleo, aquí se evidenció que el núcleo desempeñaba un papel en el control del desarrollo de la acetabularia. (2, 3)

El progreso en la genética molecular ha permitido conocer cómo la información contenida en el ADN controla la estructura de las proteínas, lo cual ha facilitado la comprensión de los procesos de la diferenciación celular. Sin embargo, son mucho más restringidos los conocimientos que hoy se posee acerca de cómo ese mismo tipo de información puede controlar la forma y el tamaño. (4, 5)

El desarrollo paulatino que ha tenido el estudio de la embriogénesis, que ha permitido el conocimiento actual de la relación entre el funcionamiento de la célula y la aparición de defectos congénitos, a partir del descubrimiento del genoma humano y del desarrollo de la ingeniería genética, ha logrado esclarecer que los trastornos de órganos y estructuras en muchos casos son producidos por alteraciones genéticas y causas multifactoriales. (4, 5)

La comprensión y asimilación de aspectos esenciales de los mecanismos morfogenéticos básicos permitirá realizar el análisis experimental de los factores que inician y regulan el desarrollo de la embriogénesis, (4, 5) por lo que resulta de vital importancia un material actualizado, que facilite el razonamiento y el desarrollo del pensamiento lógico sobre el tema.

DESARROLLO

Para la realización de esta revisión bibliográfica se utilizaron los servicios disponibles desde infomed y se revisaron las bases de datos Medline y PubMed.

Diversos tipos de moléculas son particularmente importantes durante la morfogénesis. Los morfógenos, son moléculas solubles que se pueden difundir y llevar señales que controlan las decisiones en la diferenciación celular en un modo dependiente de la concentración. Una importante clase de moléculas involucradas en la morfogénesis son los factores de transcripción, que son proteínas que determinan el destino de las células, al interactuar con enzimas que transcriben el ADN. Estas pueden ser codificadas por genes regulatorios principales, o bien pueden activar o desactivar la transcripción de otros genes. Otra clase de moléculas involucradas en la morfogénesis son aquellas que controlan la adhesión celular. (6, 7)

La morfogénesis surge debido a cambios en la estructura celular, o cómo las células interactúan en los tejidos. La clasificación de las células significa que cuando estas interactúan físicamente, se mueven con el fin de formar grupos que maximicen el contacto entre las células del mismo tipo. Hay dos tipos de células bien estudiadas, que se clasifican en células epiteliales y células mesenquimales. La habilidad de éstas para realizar surge a raíz de la adhesión celular diferencial. Siguiendo la transición epitelial-mesenquimal pueden migrar lejos del epitelio y luego asociarse con otras similares en una nueva locación. (6, 7) Las moléculas responsables de la adherencia son llamadas moléculas de adhesión celular (CAM). Se conocen diversos tipos de moléculas de adhesión celular y una clase importante de estas moléculas son cadherinas. Las cadherinas se unen a otras cadherinas de manera similar, de modo: E-cadherina (se encuentra en muchas células epiteliales) se une preferentemente a otras moléculas de E-cadherina. Mientras que las células mesenquimales suelen expresar otros tipos de cadherina, como la N-cadherina. (6, 7) La matriz extracelular (ECM del inglés extracellular matrix) está involucrada con la separación de los tejidos, proporcionando un soporte estructural, para que las células migren en ella. El colágeno, la laminina y la fibronectina son las principales moléculas ECM, que son secretadas y ensambladas en láminas, fibras, y geles. Los receptores transmembrana de multisubunidades, llamados integrinas, se utilizan para enlazar la ECM. (6, 7)

En investigación realizada por Vila Morales recientemente, titulada "Propuesta de teorías integradoras para la cefalogénesis y sus malformaciones", le atribuye gran importancia al concepto de "citodiferenciación", la célula genética del conocimiento en la embriogénesis y, consecuentemente, en la explicación de la cefalogénesis a nivel de la biología celular, este concepto deviene en clave para la comprensión fisiopatológica cefalogénica. (8)

Los mecanismos morfogenéticos básicos son eventos celulares o fenómenos biológicos, de cuya investigación se pretende obtener conocimientos para explicar, desde un nivel celular, subcelular o molecular, por qué se desencadenan las transformaciones expuestas por la embriología descriptiva. (1, 9-11) La embriología experimental ha demostrado que todos los procesos morfogenéticos pueden ser enmarcados en sólo cinco tipos de fenómenos básicos, todos los cuales constituyen actividades celulares concretas. Estos fenómenos son los siguientes: diferenciación celular, crecimiento, migración celular, inducción y muerte celular o apoptosis.

Diferenciación celular: proceso, mediante el cual una célula o grupo de células adquiere nuevas propiedades morfológicas y funcionales, que la

diferencian de la célula que le dio origen y del resto. (1, 5, 9)

Es el conjunto de cambios en la expresión genética, que comienza en las células primitivas y que resulta de la adquisición de un nuevo patrón práctico, que se traduce en la obtención de una estructura específica. Cuando la célula alcanza un máximo de diferenciación, guarda memoria y no altera la forma ni la función, esta memoria se hereda a las células hijas, este mecanismo está implícito en los demás. Como ejemplos del mismo se puede citar: diferenciación de huevo a blastómeras, del embrioblasto en epiblasto e hipoblasto, células del trofoblasto en citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto y diferenciación del ectodermo en sistema nervioso y del mesodermo en músculo. (1, 9)

Investigadores mexicanos refieren que una célula madre (CM) es capaz de dividirse indefinidamente y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas no sólo morfológicamente, sino también de forma funcional; dentro de sus aplicaciones, puede citarse como el vehículo terapéutico de genes para enfermedades monogénicas, o como vehículo de terapias antitumorales, además de la tecnología de CM pluripotentes inducidas (iPSC) que ha permitido evaluar la toxicidad en diversos fármacos. (12)

Autores en Costa Rica hacen alusión a que las CM han sido denominadas con diferentes términos, entre los que se encuentran: ítem cells, células troncales, células precursoras, células progenitoras, entre otros; aunque parece ser que el de CM es el más universal. Estas células tienen la capacidad de dividirse indefinidamente y diferenciarse a distintos tipos de células especializadas no solo desde el punto de vista morfológico, sino también de forma funcional. (13) Las células madre constituyen la unidad natural de generación durante la embriogénesis y regeneración en la vida adulta. Según su estado evolutivo, pueden clasificarse en embrionarias y adultas o postnatales. Actualmente, las células madre hematopoyéticas (CMH) de la médula ósea son las más conocidas y empleadas en la clínica, debido a la capacidad de diferenciarse a células maduras de la línea hematopoyética y a tejidos no hematopoyéticos, como músculo, hígado, vasos, tejido nervioso y piel. (14) Se demostró que las células madre juegan un importante papel en la regeneración de diferentes estructuras del complejo bucofacial y tienen su mecanismo de acción a nivel del complejo pulpo-dentinal y en la regeneración de deficiencias esqueléticas cráneo-faciales. (15) Importantes los resultados obtenidos con la aplicación de células madre adultas en la enfermedad periodontal. (16)

En investigaciones realizadas en Costa Rica infieren que el alcohol atraviesa la placenta rápidamente y llega al feto. El etanol y su metabolito acetaldehído pueden alterar el desarrollo del feto mediante la interrupción de la diferenciación celular y el

crecimiento, alteración del ADN y la síntesis de proteínas y la inhibición de la migración celular. Además, ambos modifican el metabolismo intermediario de hidratos de carbono, proteínas y grasas, disminuyen la transferencia de aminoácidos, glucosa, ácido fólico, zinc y otros nutrientes a través de la membrana de la placenta, afectando indirectamente el crecimiento del feto, debido a la falta de nutrientes intrauterinos. (17)

Crecimiento: aumento de las dimensiones espaciales y el peso. (5, 9-11)

Existen tres tipos diferentes de poblaciones celulares: poblaciones estáticas, en expansión y en renovación. Por otra parte, existen tres tipos de crecimiento: por multiplicación celular, aposición y auxético. El crecimiento del embrión es un aspecto que comienza con las primeras divisiones celulares, aún no diferenciadas. (5, 9-11)

Existe un gran número de factores de crecimiento (proteínas) que tienen funciones en el crecimiento y la diferenciación celular, entre ellos están: (5, 9-11) el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento neuronal (NGF) (crecimiento de los axones), el factor de crecimiento de insulina I (IGF-1), los factores de crecimiento fibroblástico (EGF) y los factores de crecimiento eritropoyetina (EPO).

El factor de crecimiento epidérmico fue el primer miembro en ser identificado de una familia de factores de crecimiento, inicialmente se denominó así por el papel que desempeñaba sobre la capa epidérmica cutánea, aunque, con el advenimiento del descubrimiento de otras funciones sobre la mayoría de las células epidérmicas, se ha preferido y difundido su nominación como factor de crecimiento epidérmico. El promotor epidérmico maestro fue descrito en 1962 por Cohen y, posteriormente, en 1982, por Smith et al, encontrando que era homólogo a la urogastrona; este polipéptido hormonal se expresó predominantemente en el duodeno y en las glándulas salivares. El factor de crecimiento epidérmico es producido por la glándula submandibular, y hay evidencias para incluir la glándula en las redes neuroinmunológicas y neuroendocrinas de la homeostasis. (18)

Se demostró por investigadores mexicanos que el uso de plasma, rico en factores de crecimiento, durante el cierre de fístulas nasopalatinas es eficaz, seguro y de bajo costo para el paciente. (19)

En estudios realizados por chilenos se demostró que el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) es un factor clave en el inicio y la progresión del daño renal. El CTGF participa en procesos biológicos como la regulación del ciclo celular, la migración, la adhesión y la angiogénesis. Su expresión está regulada por diversos factores implicados en el daño renal. (20)

La especialización de cada célula finalmente regula los mecanismos de diferenciación, división, destino, crecimiento e inducción embrionaria, así como

algunas hormonas también actúan sobre el crecimiento, como la hormona del crecimiento y la lactógeno placentaria. (5)

Migración celular: traslado o movimiento de grupos celulares del lugar de origen a donde van a cumplir su función definitiva. Es el mecanismo responsable de que muchas estructuras corporales se distribuyan y ordenen. (5, 9-11)

Existen estructuras orgánicas, cuyas células se originan en distintos puntos del embrión y tienen un destino específico, por lo que están obligadas a migrar. Se reconocen dos mecanismos biológicos para que ocurra este fenómeno: el reconocimiento celular y la adhesividad celular. Generalmente, en la embriogénesis las células migran en grupos. La migración celular no ocurre sin rumbo, sino regulada genéticamente. La fibronectina es una proteína extracelular, que se conoce que marca su camino y el colágeno parece ser una proteína extracelular, que marca hasta donde debe migrar la célula. (5, 9-11)

Las células que migran cambian su estructura citoplasmática en su lado frontal, como evaginaciones anchas y aplanadas, llamadas lamelipodios, en la formación de las mismas están involucradas proteínas del citoesqueleto. De cada una de estas estructuras aparecen otras en forma de púas como finos pseudópodos, denominadas micropúas, que en su interior poseen filamentos de actina. Estas micropúas se adhieren a las zonas marcadas por la fibronectina y se contraen, avanzando de este modo hasta sitios específicos por reconocimiento de las moléculas de proteínas, hasta su destino. Le siguen en propiedad, la adhesividad, determinada por glicoproteínas, denominadas moléculas de adhesión celular o CAM (células de adhesión celular). Estas proteínas desaparecen en

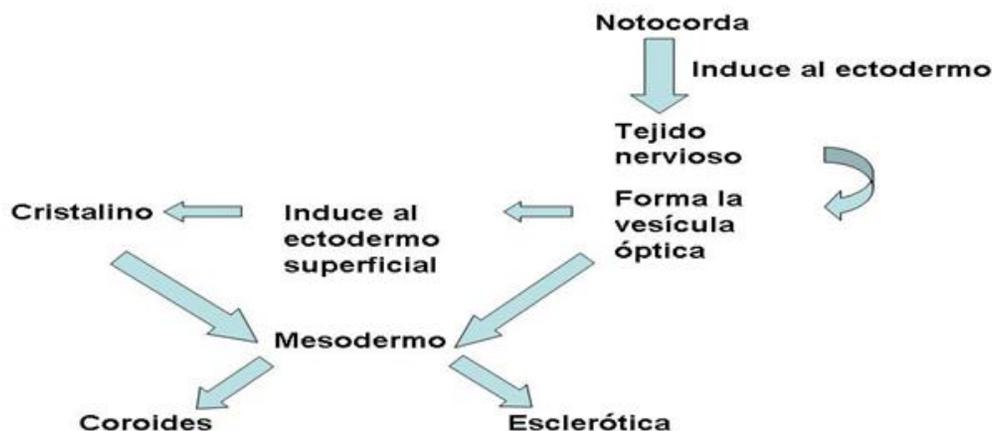
cuanto las células comienzan a migrar y reaparecen al llegar a su punto de destino, donde se ensamblan con otras células, para formar el tejido determinado. (5, 9-11)

A inicios del siglo XX, Pohlmann y Veau plantearon la Teoría de la migración mesodérmica, ellos explicaron que las alteraciones en la cefalogénesis ocurrían por la ausencia de migración y penetración mesodérmica, lo que generaba el colapso del ectodermo, causado por la ausencia de soporte mesodérmico, este colapso es el que finalmente produce la fisura. (21) Ejemplos de este mecanismo morfogénico son: las células germinativas primordiales, que se forman en el saco vitelino y migran hacia las gónadas en desarrollo, y las células de las crestas neurales, que migran para formar varias estructuras. (22)

Inducción: mecanismo, mediante el cual un tejido embrionario induce o incita a las células de otro tejido a que se diferencie, es decir, se transforme en otro tipo de célula o a que mueran, adquieran motilidad o cambien su ritmo de crecimiento. De esta definición surge el concepto de que el tejido inductor determina la identidad (significado evolutivo) del otro tejido. Es un fenómeno en cascada, donde el destino de una región embrionaria depende de recibir una señal extracelular de una segunda región, generalmente adyacente. La primera región debe de ser competente, para responder a las señales de la segunda región, hay situaciones en que un tejido es inductor y en otras es inducido. (5, 9-11)

Los fenómenos inductivos suelen producirse en cadena. En la **figura 1** se muestra un esquema como ejemplo ilustrativo. (5, 9-11)

FIGURA 1. Esquema de inducción



En investigaciones recientes sobre la morfogénesis de los túbulos dentinales se ha planteado que la diferenciación de las células dentales es inducida por distintas señales químicas. Esta influencia puede estimular a las células a diferenciarse en una célula

especializada en un sitio específico o, simplemente, escogen su sitio de diferenciación estocásticamente y las señales químicas solo soportan su supervivencia y proliferación. (21) Las respuestas morfogénicas podrían ser inducidas en los

organismos por las hormonas endógenas, químicos en el ambiente, que van desde sustancias producidas por otros organismos, hasta químicos tóxicos y radioisótopos, liberados como contaminantes, o por el estrés mecánico, inducido por un patrón espacial de células. (1)

Apoptosis o muerte celular programada: es una forma diferenciada de muerte celular. Desaparecen células previamente formadas para que sobrevivan las restantes células del organismo. Las células en apoptosis sufren cambios, hasta convertirse en fragmentos de derivados nucleares y organoides citoplasmáticos que quedan incluidos en vesículas, que finalmente son fagocitadas por macrófagos y células vecinas que producen su degradación final. (5, 9-11)

Entre los ejemplos en la vida prenatal existen: las desapariciones del piso de la notocorda, las membranas buco faríngeas e interdigitales y la cola en el embrión. Por otra parte, en la vida postnatal se puede citar: la renovación de la epidermis de la piel, los glóbulos rojos y la mucosa gástrica. En la apoptosis existe disminución del tamaño de la célula, se requiere síntesis de proteínas, no hay ruptura celular, no hay reacción inflamatoria y las células son ingeridas por los macrófagos. En la necrosis hay un aumento del tamaño de la célula, ruptura celular, reacción inflamatoria y fibrosis, no existe actividad de macrófagos y no se requiere de síntesis de proteína. (5, 9-11)

En el mecanismo molecular que controla la apoptosis actúan varios agentes, de los cuales uno de los más importantes y mejor estudiados es el complejo de cisteinil-aspartato proteasas (caspasas). Se han descrito caspasas en células humanas que provocan una degradación proteica bien definida, hasta llegar a la formación de cuerpos apoptóticos. Algunas caspasas son "iniciadoras" y otras "efectoras" del proceso catalítico, actuando sobre endonucleasas, que son las responsables directas de la

fragmentación del ADN. La cadena de degradación proteica tiene sucesivos clivajes, dependientes de la ubicación del ácido aspártico que se repite en la estructura de la enzima. (23)

Existen dos vías de inducción de la apoptosis: la vía extrínseca o de los "receptores de muerte" y la vía mitocondrial. La primera establece conexiones con el espacio extracelular, recibiendo señales proapoptóticas desde el exterior y de las células vecinas; dos familias de receptores se han identificado con estas características: la proteína Fas y el factor de necrosis tumoral (TNF). En la otra vía de inducción las proteínas de la familia de Bcl-2 regulan la apoptosis, ejerciendo su acción sobre la mitocondria. La activación de proteínas proapoptóticas de la familia de Bcl-2 produce un poro en la membrana externa de las mitocondrias, que permite la liberación de numerosas proteínas del espacio intermembrana; entre ellas, el citocromo c. (24)

Las células presentes en el cáncer de mama después de un tratamiento secuencial de AT- 102, seguido por Trail, resultó dar muestras de una significativa apoptosis, por lo que estos resultados evidencian que este puede ser un candidato a tratamiento novel combinado para el cáncer de mama. (25)

CONCLUSIONES

En la última década abundan en la literatura científica investigaciones relacionadas con diferentes aspectos de los mecanismos morfogenéticos básicos. Resaltan aquellas que incursionan en la búsqueda de las bases celulares, que expliquen el origen de diferentes enfermedades y las relacionadas con novedosos tratamientos, como el empleo de las células madres y los factores de crecimiento. Otras investigaciones en curso centran su atención en la apoptosis, de cuyo mejor conocimiento pueden surgir tratamientos efectivos contra el cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Zerguera C y col. Embriología Humana. Editorial Pueblo y Educación.1985. p. 9-33.
2. Aguilar-Rosas LE, Ochoa-Izaguirre MJ, Aguilar-Rosas R. Nuevos registros de *Acetabularia scbenckii* y *Acetabularia fariowü* (Chlorophyta) para la costa del Pacífico de México. *Hidrobiológica* [revista en la Internet] 2006 [citado 2014 Ene 17]; 16(1-3): 267. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57816307>.
3. Herkovits J. Capacidad de recuperación de embriones deformados experimentalmente: etapas de la organogénesis. *Medicina. B. Aires* [revista en la Internet] 1977 [citado 2014 Ene 17]; 38: 60-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57816307>.
4. Reina CM, Lara AR, Clavijo SR. Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto-renovación. *Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia)*. 2007 [citado 2014 Ene 17]; 5(1): 67-89.
5. Roben López R, et al. Mecanismos morfogenéticos básicos. (Spanish). *Multimedia. Revista Médica de salud*. [revista en la Internet]. (2007, Oct), [citado Enero 15, 2014]; 11(4). Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/2007/V11-4/5.html>.
6. Lantigua Cruz A. Introducción a la genética médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2006. p.222-5.

7. Valdés Valdés A et al. Embriología Humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2010. p. 20- 2.
8. Vila Morales D. Propuesta de teorías integradoras para la cefalogénesis y sus malformaciones. Rev Cubana Estomatol [revista en la Internet]. 2013 Mar [citado 2014 Ene 17]; 50(1): 70-93. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072013000100006&lng=es.
9. Colectivo de autores. Morfofisiología Humana I. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 2007. p. 392-403.
10. Larsen WJ. Human embryology. Third edition. Baltimore: Churchill Livingstone; 2001. p. 1-33, 67-9.
11. Langman S. Embriología médica. 8^{va} edición. México: Editorial Médica Panamericana 2005. p. 81-98.
12. Mata-Miranda M, Vázquez-Zapién G, Sánchez-Monroy V. Generalidades y aplicaciones de las células madre. (Spanish). Perinatología y Reproducción Humana [revista en la Internet]. (2013, Julio) [citado Mayo 29, 2014]; 27(3): 194-9. Disponible en: [MedicLatina](http://www.MedicLatina.com).
13. Arreas C, Porras O, León Brati MP. Las células madre y su uso en seres humanos. Acta méd. costarric [Internet]. 2010 Dic [citado 19 Abr 2013]; 52(4): [aprox. 2 p.]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022010000400002&lng=es.
14. Macías-Abraham C, O del Valle-Pérez L, Hernández-Ramírez P, Ballester-Santovenia JM. Características fenotípicas y funcionales de las células madre mesenquimales y endoteliales. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2010 Oct-Dic [citado 2 Abr 2013]; 26(4): [aprox. 6 p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892010000400002&lng=es&nrm=iso&lng=es.
15. Betancourt Gamboa K, Barciela Calderón J, Guerra Menéndez J, Cabrera Carballo N. Uso de células madre en el complejo bucofacial. AMC [revista en la Internet]. 2012 Oct [citado 2014 Mar 20]; 16(5): 651-61. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552012000500015&lng=es.
16. Fuentes-Ayala E, de la C. Lourido-Pérez H, León-Amado L, Quintero-Pérez W, Fleitas-Vigoa D, Pérez-Hernández L. Uso terapéutico de células madre adultas en enfermedad periodontal. (Spanish). Revista Cubana De Hematología, Inmunología Y Medicina Transfusional [revista en la Internet]. (2013, Oct), [citado Mayo 29, 2014]; 29(4): 419-25. Disponible en: [MedicLatina](http://www.MedicLatina.com).
17. Montoya Salas K. Síndrome alcohólico fetal. Med. Leg. Costa Rica [revista en la Internet]. 2011 Sep [citado 2014 Feb 12]; 28(2): 51-5. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152011000200006&lng=es.
18. García G, Cobos C, Rey C, Tovar J, Casadiego C, Báez S, et al. Biología, patobiología, bioclínica y farmacoterapéutica del factor de crecimiento epitelial (EGF) y el estrés celular en la especie humana. (Spanish). Universitas Médica [revista en la Internet]. (2006, Julio, [citado Enero 14, 2014]; 47(3): 258-76. Disponible en: [MedicLatina](http://www.MedicLatina.com).
19. Barragán K, Sánchez J. Uso de plasma rico en factores de crecimiento para disminuir la recurrencia de fístulas nasopalatinas en pacientes con antecedente de paladar hendido. (Spanish). Anales De Otorrinolaringología Mexicana [revista en la Internet]. (2011 Marzo), [citado Mayo 29, 2014]; 56(2): 76-88. Disponible en: [MedicLatina](http://www.MedicLatina.com).
20. Sánchez-López E, Rodríguez Díez R, Rodríguez Vita J, Rayego Mateos S, Rodríguez Díez R, Selgas R, et al. El factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF): factor clave en el inicio y la progresión del daño renal. (Spanish). Nefrología [revista en la Internet]. (2009, Nov), [citado Mayo 29, 2014]; 29(5): 382-91. Disponible en: [MedicLatina](http://www.MedicLatina.com).
21. Rare Cranio-Facial Clefts. In: Plastic and Reconstructive Surgery. Cirujanos PlástiKosMundi. Bogotá: Editorial Alaire. [En línea]. 2012. [citado: 10 julio 2012]. Disponible en: http://www.cpmundi.org/adjuntos/manuales/es/rare_craniofacial_clefts -5.pdf.
22. Niño Barrera JL, Garzón-Alvarado DA. Morfogénesis de los túbulos dentinales: un modelo matemático. Rev Cubana Invest Bioméd [revista en la Internet]. 2012 Sep [citado 2014 Mar 20]; 31(3): 352-62. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002012000300009&lng=es.
23. Pavan ME, Pettinari MJ, Cairó F, Pavan EE, Cataldi AA. Bacillus anthracis: una mirada molecular a un patógeno célebre. Rev Argent Microbiol [Internet]. 2011 Oct-Dic [citado 12 feb 2013]; 43(4). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412011000400010.
24. Pérez Machado J, Lie Concepción AE. Apoptosis, mecanismo de acción. Revista de Ciencias Médicas La Habana [Internet]. 2012; 18(2). Disponible en: http://www.cpicmha.sld.cu/hab/vol18_2_12/hab15212.html.

25. Kisim A, Atmaca H, Cakar B, Karabulut B, Sezgin C, Karaca B, et al. Pretreatment with AT-101 enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis of breast cancer cells by inducing death receptors 4 and 5 protein levels. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* [revista en la Internet]. (2012, Julio), [citado Enero 14, 2014]; 138(7): 1155-63. Disponible en: MEDLINE Complete.