



**BUAP**

“INMUNOEXPRESION DE CITOQUERATINA 19 Y MUCINA COMO MARCADORES  
DE PROLIFERACION CELULAR EN FOLICULOS DENTARIOS EN EL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE PUEBLA”

FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
CIRUGIA ORAL Y MAXILOFACIAL

Presenta: Dr. JESÚS AARÓN MARIÑELARENA CARRILLO

CVU:1028224

Director: Dr. Saúl Hernández

ASESORES:

DR. VICTOR HUGO SANTOS ENRIQUEZ

DRA. SAMTHA RIVERA

DR. GUILLERMO MARTINEZ MATA

DR. MIGUEL CASILLAS SANTANA

H. PUEBLA DE Z. FEBRERO 2022





FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA

**BUAP**

“INMUNOEXPRESION DE CITOQUERATINA 19 Y MUCINA COMO MARCADORES  
DE PROLIFERACION CELULAR EN FOLICULOS DENTARIOS EN EL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE PUEBLA”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
CIRUGIA ORAL Y MAXILOFACIAL

Presenta: Dr. JESÚS AARÓN MARIÑELARENA CARRILLO

CVU:1028224

Director: Dr. Saúl Hernández

ASESORES:

DR. VICTOR HUGO SANTOS ENRIQUEZ

DRA. SAMTHA RIVERA

DR. GUILLERMO MARTINEZ MATA

DR. MIGUEL CASILLAS SANTANA

H. PUEBLA DE Z. FEBRERO 2022



## AUTORIZACION DE TESIS

## DEDICATORIA

## **AGRADECIMIENTOS**

## INDICE

Tabla de abreviaturas.....	7
Resumen.....	8
Introducción.....	10
Antecedentes generales.....	11
Antecedentes específicos.....	16
Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	19
Hipótesis.....	20
Objetivos.....	21
Material y métodos.....	22
Selección de la muestra.....	23
Definición de variables.....	24
Resultados.....	25
Discusión.....	28
Conclusión.....	29
Bibliografía.....	30

## TABLA DE ABREVIATURAS

<b>CK</b>	<b>Citoqueratinas</b>
<b>MUC</b>	<b>Mucinas</b>

## **Resumen**

### **Introducción**

La odontogénesis es el proceso de formación dental en el cual se activan células especializadas en diferentes etapas histológicas del germen dental.

La presencia de terceros molares impactados es de suma importancia dentro del estudio de patología maxilofacial, ya que pueden producir quistes y tumores derivados del folículo o saco dentario, por ejemplo, el quiste dentífero, queratoquiste, ameloblastoma entre otros. Sin embargo, la indicación profiláctica de remoción de los terceros molares impactados en México no está del todo clara.

### **Objetivo general**

Cuantificar la expresión de CK19 y Mucina en folículos histológicamente normales de terceros molares impactados asintomáticos en edad eruptiva.

### **Objetivos específicos**

- Identificar el porcentaje de aparición quística y neoplásica mediante el estudio histopatológico.
- Cuantificar la expresión de marcadores CK19/Mucina en folículos dentales de terceros molares en edad eruptiva.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

- Tipo de estudio observacional, transversal, analítico, unicéntrico.
- Ubicación espacio temporal

Se realizó de Marzo a Agosto del 2021 en el Hospital Universitario de Puebla.

- Muestreo

No probabilístico por conveniencia.

- Se realizó toma de muestra bajo protocolo común de cirugía de terceros molares impactados.
- Se envía muestras para proceso y estudio histopatológico.
- Dichas muestras se procesaron en laminillas silanizadas para pruebas inmunohistoquímicas con marcadores CK19 y Mucina.
- Se analizaron cada muestra para observar positividad de ellas.

## **RESULTADOS**

Se realizó una estadística descriptiva con los datos obtenidos de las tablas de recolección de los resultados de los experimentos por Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher.

## **CONCLUSIÓN**

Los folículos dentales asintomáticos aún sin datos radiográficos de patología, pueden presentar expresiones elevadas de CK19 y Mucina, por lo que la extracción profiláctica de los terceros molares en edad eruptiva está indicada para prevenir la formación de quistes y tumores odontogénicos.

## **Introducción**

La odontogénesis es el proceso de formación dental en el cual se activan células especializadas en diferentes etapas histológicas del germen dental.

La presencia de terceros molares impactados es de suma importancia dentro del estudio de patología maxilofacial, ya que pueden producir quistes y tumores derivados del folículo o saco dentario, por ejemplo, el quiste dentífero, queratoquiste, ameloblastoma entre otros. Sin embargo, la indicación profiláctica de remoción de los terceros molares impactados en México no está del todo clara.

El tratamiento de los quistes y tumores odontogénicos es quirúrgico y puede implicar lesiones sensitivas irreversibles, cirugías mutilantes como la resección en bloque del maxilar o la mandíbula, afectando severamente la estética facial, la función masticatoria y la función respiratoria.

Por lo que decidimos realizar este estudio tomando muestras en folículos de pacientes en edad eruptiva asintomáticos para estudiarlos de manera histopatológica, así como, aplicar marcadores inmunohistoquímicos para valorar datos de proliferación celular hacia que con el estímulo y cronicidad indicados lograran formar quistes y tumores odontogénicos.

## ANTECEDENTES GENERALES

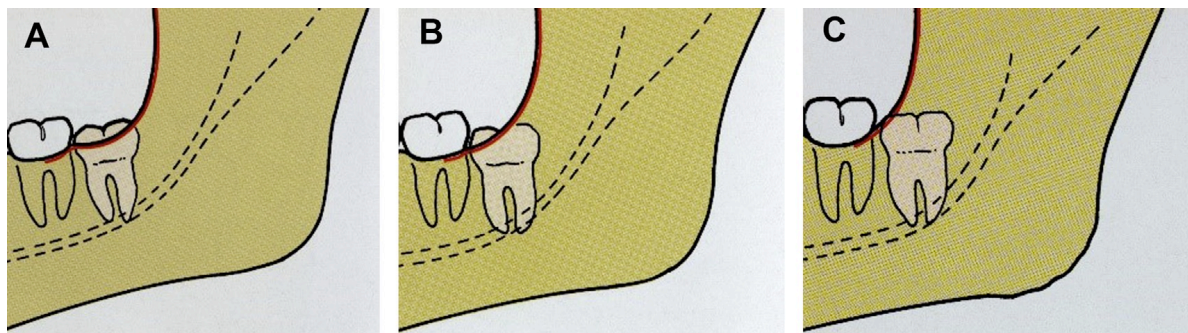
Terceros molares impactados.

La cirugía ambulatoria más frecuentemente realizada en la cirugía maxilofacial es la cirugía de terceros molares retenidos, existen diversas clasificaciones que sirven para determinar su grado de impactación y dificultad quirúrgica para su remoción.

Clasificación de Pell y Gogory:

Esta clasificación se basa en la relación de la distancia que se encuentra entre la cara distal del segundo molar con el borde anterior de la rama ascendente de la mandíbula, esta distancia se clasifica en tres tipos<sup>1</sup>: tipo I existe suficiente espacio entre la cara distal del segundo molar y el borde anterior de la rama mandibular donde la corona del tercer molar puede erupcionar sin problema, tipo II la corona del tercer molar en su porción media a distal se encuentra cubierta por el borde anterior de la rama mandibular, tipo III la corona del tercer molar se encuentra totalmente cubierta por el hueso de la rama ascendente de la mandíbula<sup>1</sup>.

Esto es en cuanto a la distancia antero posterior, también estos autores nos describen tres tipos tomando como referencia la cara oclusal del segundo molar para terminar con su clasificación en cuanto a la altura de erupción; clase A es donde la cara oclusal del tercer molar se encuentra por arriba o a nivel de la cara oclusal del segundo molar, clase B la cara oclusal del tercer molar se encuentra por arriba del cuello anatómico del segundo molar pero por debajo de la cara oclusal del mismo y clase C la cara oclusal del tercer molar se encuentra por debajo del cuello anatómico del segundo molar<sup>2</sup>.



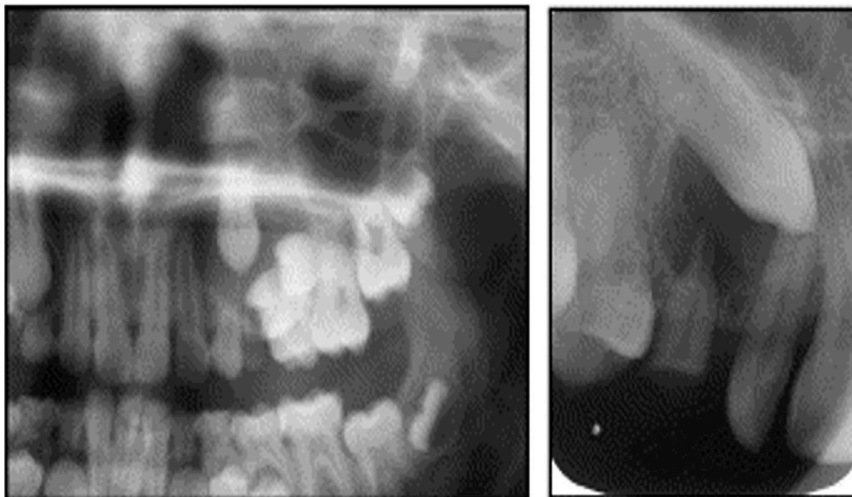
## QUISTES Y TUMORES ODONTOGÉNICOS

Los quistes odontogénicos pueden ser inflamatorios y del desarrollo, donde estos últimos se derivan de epitelios formadores de los órganos dentarios.

Estos quistes son más comunes en hombres que en mujeres oscilando de 1.6:1, en su gran mayoría presentándose entre la cuarta a la sexta década de vida, con predilección en zona de molares mandibulares, el diagnóstico clínico de estos quistes se torna algo complicado ya que clínicamente y radiológicamente son muy parecidos por lo que se necesita de un estudio histopatológico para lograr su diagnóstico definitivo<sup>3</sup>.

Radiográficamente para identificar un folículo dentario con características clínicas debe medir más de 2.5mm en su diámetro mayor, eso no quiere decir que sea un quiste, sin embargo se observa que existe alguna reacción en el folículo dentario.

Se dice que el quiste dentífero es el segundo quiste odontogénico más común en la mandíbula, éste se encuentra bien definido como una zona radiolúcida circundante y asociada a la corona de un diente. Se ha encontrado que en su interior se encuentran células del epitelio reducido del esmalte. Tiene mayor predilección por terceros molares mandibulares y por caninos maxilares, su diagnóstico generalmente es por hallazgo radiográfico y su tratamiento consta de enucleación y seguimiento radiográfico<sup>4</sup>.



### **Queratoquiste odontogénico**

Esta entidad se deriva de los remanentes de la lámina dentaria, tiene mayor predilección por la parte posterior de la mandíbula. Raramente está relacionado con dientes deciduos, sin embargo, cuando tienen relación con estos generalmente aparecen a nivel de una bifurcación radicular o en espacios inter radicales de los dientes deciduos<sup>3</sup>.

El diagnóstico de esta entidad inicia con pruebas de vitalidad dental y estudios de imagen en los cuales se puede observar una zona radiolúcida bien definida y circunscrita, unilocular o multilocular íntimamente asociada a los ápices dentarios, pudiendo presentar asociación a un diente en específico, también puede presentar rólisis en caso de contener citoquinas relacionadas a un evento inflamatorio, puede presentar desplazamiento de órganos dentarios, corticales óseas y hasta lisis de estas<sup>4</sup>.

En cuanto a su tratamiento puede variar desde enucleación y curetaje + agentes quelantes, marsupialización hasta resección en bloque dependiendo de la extensión, recidiva y edad del paciente.



### **Ameloblastoma**

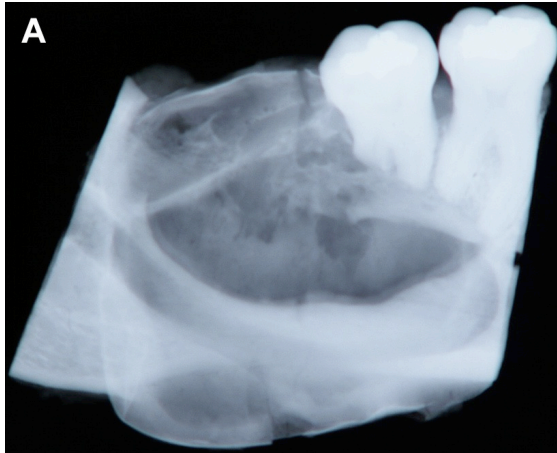
Esta entidad es un tumor odontogénico común y potencialmente agresivo, puede ser clasificado como solido-multiquístico, desmoplásico, uníquístico y periférico, donde el primero tiene el mayor índice de aparición con 96%<sup>4</sup>.

Éste tipo de neoplasias son de lento crecimiento, asintomáticos, indoloros y se presentan como masas expandiendo tejido circudante, siendo la expansión mayor en sentido buco-lingual, tienen mayor predilección por la región posterior mandibular<sup>4</sup>.

Radiográficamente se pueden observar como lesiones radiolúcidas multiloculares generalmente, pero, también pueden presentarse uniloculares, otra de sus características radiográficas es que podemos encontrar rísolisis de dientes contiguos a la lesión y pueden o no estar asociados a un diente impactado<sup>3</sup>.

El rango de edad de presentación de ésta lesión oscila hasta los 35 años de edad, sin predilección por sexo.

El tratamiento ideal para es resección en bloque con 1.5cm de margen de seguridad de cada lado, los tratamientos como curetaje, marsupializacion y enucleación presentan un porcentaje de recidiva del 50% aproximadamente.



### **Marcadores inmunohistoquímicos**

La proliferación celular es un proceso biológico esencial que juega un papel muy importante en el crecimiento y el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos, cuando del control de este importante proceso pierde regulación aparecen algunos tipos de neoplasias, por lo que tomamos como herramienta indispensable cuando sucede este tipo sucesos el estudio histopatológico como medio para lograr el diagnóstico acertado<sup>5</sup>.

El ciclo celular consiste en una serie de fases donde existen cambios así como divisiones en la célula, las células tienen un módulo regulador para este proceso el cual es por medio de proteínas.

Los marcadores de proliferación celular tienen unión a proteínas específicas y otros factores, lo cual nos dice si existe presencia de crecimiento y división celular. En estos tiempos el procedimiento más común para determinar los datos de proliferación celular

es por medio de técnicas de inmunohistoquímica, los cuales se están utilizando de manera rutinaria para los diagnósticos inmunohistoquímicos.

El antígeno Ki-67 es el más común de los marcadores inmunohistoquímicos para proliferación celular, el cual se ha utilizado en muchos campos de la medicina actual. Originalmente se describe como anticuerpo monoclonal Ki-67, descrito por primera vez por el Dr. Johannes Gardes y colaboradores en 1983<sup>5</sup>.

Este antígeno se puede encontrar en las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular, por lo tanto es ampliamente utilizado en el campo de la patología, especialmente en el diagnóstico y pronóstico de numerosos tipos de tumores malignos.

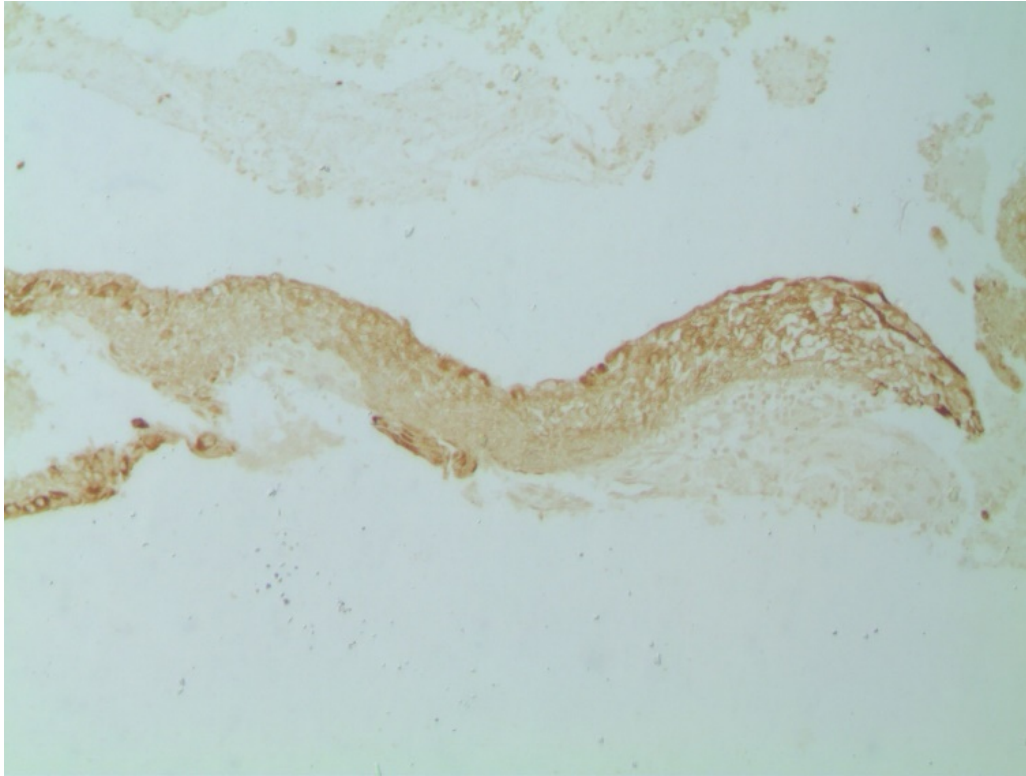
## **ANTECEDENTES ESPECÍFICOS**

### **Mucinas**

Las mucinas son una familia de proteínas de alto peso molecular que se encuentran altamente expresadas en las células de los tejidos epiteliales, de las cuales se conocen 5 tipos: MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 y MUC19, todas estas se pueden encontrar en el cluster del cromosoma 11p15 excepto la MUC19<sup>11</sup>.

En específico MUC2 es secretada por mucina sintetizada por células caliciformes del tracto gastrointestinal<sup>11</sup>.

En las células tumorales se producen cambios importantes en los patrones de glicosilación de la MUC2, lo cual va asociado a la exposición de determinados antígenos que se encuentran enmascarados en las moléculas presentes en las células sanas, por lo cual, su presencia está usualmente asociada con el desarrollo de neoplasias<sup>11</sup>.



## **Citoqueratinas**

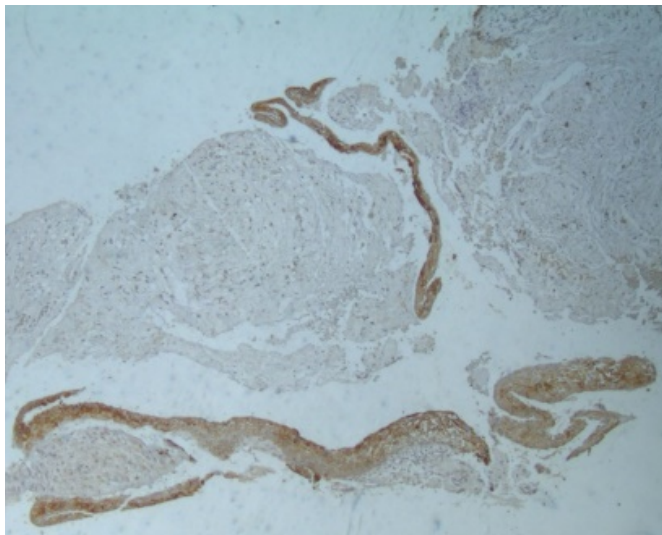
Dentro del citoesqueleto de las células epiteliales podemos encontrar a las citoqueratinas, las cuales forman parte de un grupo de proteínas llamadas filamentos intermedios se componen de 5 grupos dependiendo de su origen celular, CK-epitelio, glial-astrocitos, neurofilamentos-células del sistema nervioso, desmina-músculo y vimentina-células mesénquimales<sup>12</sup>.

Dependiendo del estadio de formación del epitelio se expresan diferentes citoqueratinas, por ejemplo, en el epitelio simple podemos encontrar 20/19/8/7, mientras que en el epitelio estratificado podemos encontrar 15/14/10/6/5.

La utilidad de estas proteínas la podemos encontrar en la transformación maligna de un epitelio, ya que se encargan de caracterizar las etapas o fases de diferenciación celular en la que se encuentra el tumor<sup>12</sup>.

Hablando de tumores odontogenicos se han utilizado mayormente CK14/CK19. Según Bader, los patrones de expresión de queratina no solo permiten identificar un epitelio como normal, si no, también permiten identificar etapas durante la diferenciación del epitelio.

Investigadores como Crivelini (2003), Ferreira (2005) y Leon (2005), realizaron estudios con CK14 y CK19, coincidiendo que la inmunopresión de estas citoqueratinas se encuentran en el esmalte y lamina dental, iniciando su expresión con CK14 siendo remplazada gradualmente por CK19 en el epitelio interno del esmalte, por lo que concluyen que es un marcador eficiente para diferenciación celular ameloblástica<sup>12</sup>.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los cambios radiológicos foliculares del tercer molar impactado mayores a 2.5 mm son una indicación absoluta para la extracción de dichos órganos dentarios por la posibilidad de desarrollar formación quística o neoplásica.

Sin embargo, órganos dentarios asintomáticos en edad eruptiva con menor diámetro folicular radiológico también han presentado cambios quísticos y neoplásicos.

¿Identificar los cambios histológicos en folículos dentarios y cuantificar la expresión de marcadores en los cortes histológicos de folículos dentarios de terceros molares en edad eruptiva?.

## **JUSTIFICACIÓN**

El tratamiento de los quistes y tumores odontogénicos es quirúrgico y puede implicar lesiones sensitivas irreversibles, cirugías mutilantes como la resección en bloque del maxilar o la mandíbula, afectando severamente la estética facial, la función masticatoria y la función respiratoria.

La posibilidad de identificar en estadios tempranos aquellos folículos dentales con el potencial degenerativo de convertirse en quistes o tumores abre la posibilidad de evitar las consecuencias una vez que la patología se manifiesta.

## **HIPÓTESIS**

La expresión de CK19 y Mucina se encuentra aumentada en los folículos con modificación histológica, comparada con folículos analizados histológicamente sin alteraciones.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Cuantificar la expresión de CK19 y Mucina en folículos histológicamente normales de terceros molares impactados asintomáticos en edad eruptiva.

### **Objetivos específicos**

- Identificar el porcentaje de aparición quística y neoplásica mediante el estudio histopatológico.
- Cuantificar la expresión de marcadores CK19/Mucina en folículos dentales de terceros molares en edad eruptiva.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

- Tipo de estudio observacional, transversal, analítico, unicéntrico.
- Ubicación espacio temporal

Se realizó de Marzo a Agosto del 2021 en el Hospital Universitario de Puebla.

- Muestreo

No probabilístico por conveniencia.

- Se realizó toma de muestra bajo protocolo común de cirugía de terceros molares impactados.
- Se envía muestras para proceso y estudio histopatológico.
- Dichas muestras se procesaron en laminillas silanizadas para pruebas inmunohistoquímicas con marcadores CK19 y Mucina.
- Se analizaron cada muestra para observar positividad de ellas.

### **Selección de la muestra**

#### **Criterios de inclusión:**

- Ambos sexos, entre 18 y 24 años de edad.
- Con presencia de terceros molares impactados asintomáticos.
- Pacientes que cuenten con radiografía panorámica digital.

## **Variables independientes**

### **Criterios de exclusión:**

- Presencia de folículos dentarios mayor a 2.5mm.
- Pacientes con diagnósticos previos asociados a quistes o neoplasias odontogénicas.
- Pacientes con antecedentes de cáncer.
- Pacientes con radiografías no valorables.

### **Criterios de eliminación:**

- Muestras con tejido folicular deficiente.
- Muestra de tejido diferente a folículo dentario.

Histológicamente	Normal 	Alteración 
Sexo	Masculino	Femenino
Edad		
<b>Variables Dependientes</b>		
Marcador Mucina		
Marcador CK19		

**Definición de variables**

**RESULTADOS**

Se realizó una estadística descriptiva con los datos obtenidos de las tablas de recolección de los resultados de los experimentos por Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher.

Mucina

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.384 <sup>a</sup>	12	.831	.864	
Razón de verosimilitud	7.819	12	.799	.860	
Prueba exacta de Fisher	9.460			.837	
Asociación lineal por lineal	.902 <sup>b</sup>	1	.342	.385	.195
N de casos válidos	48				

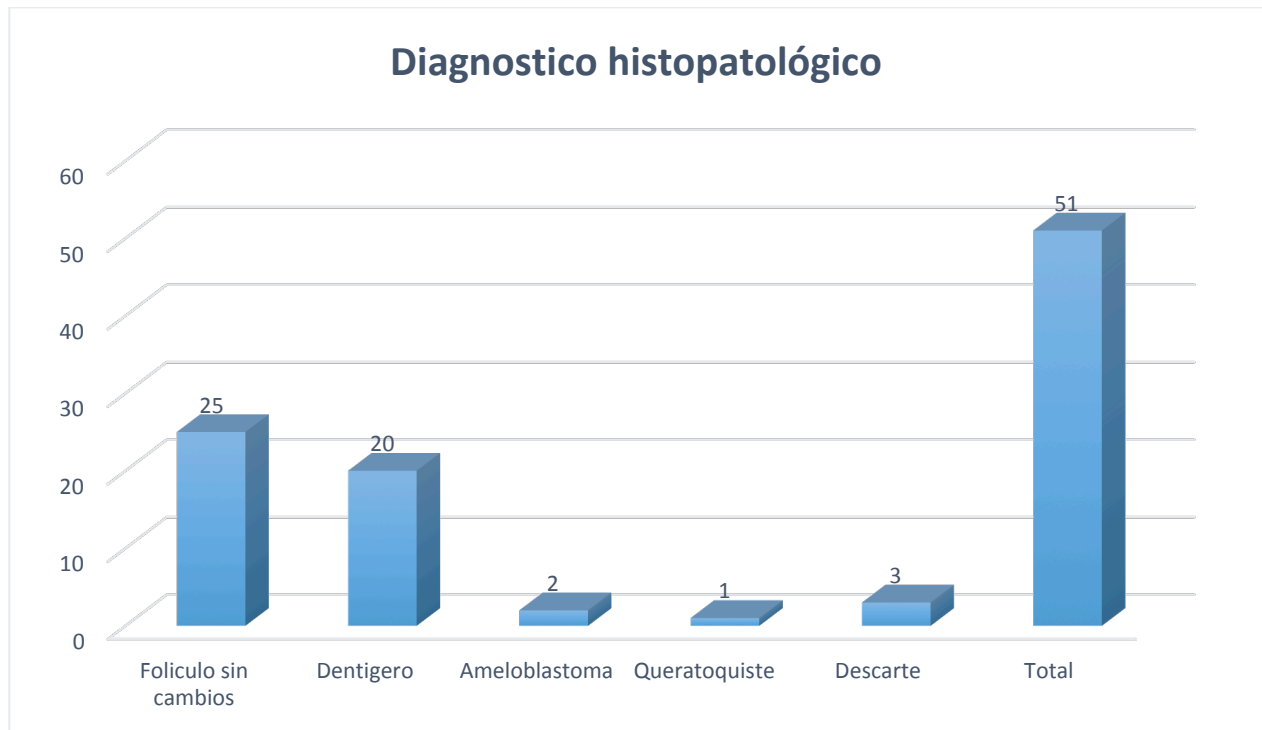
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13.260 <sup>a</sup>	12	.350	.358	
Razón de verosimilitud	9.903	12	.624	.641	
Prueba exacta de Fisher	10.948			.588	
Asociación lineal por lineal	.059 <sup>b</sup>	1	.808	.845	.432
N de casos válidos	48				

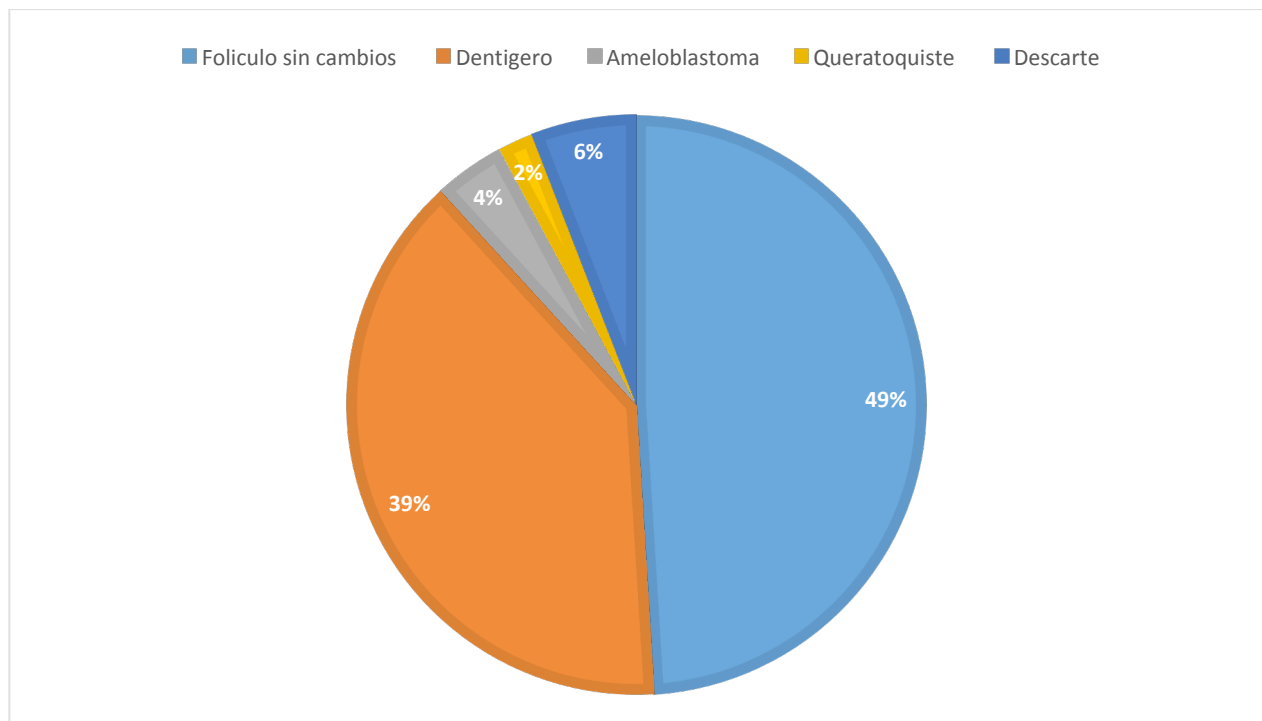
CK19

Los datos obtenidos se vaciaron en el paquete Excel 2010, y posteriormente se procesaron en el paquete estadístico SPSS versión 22.

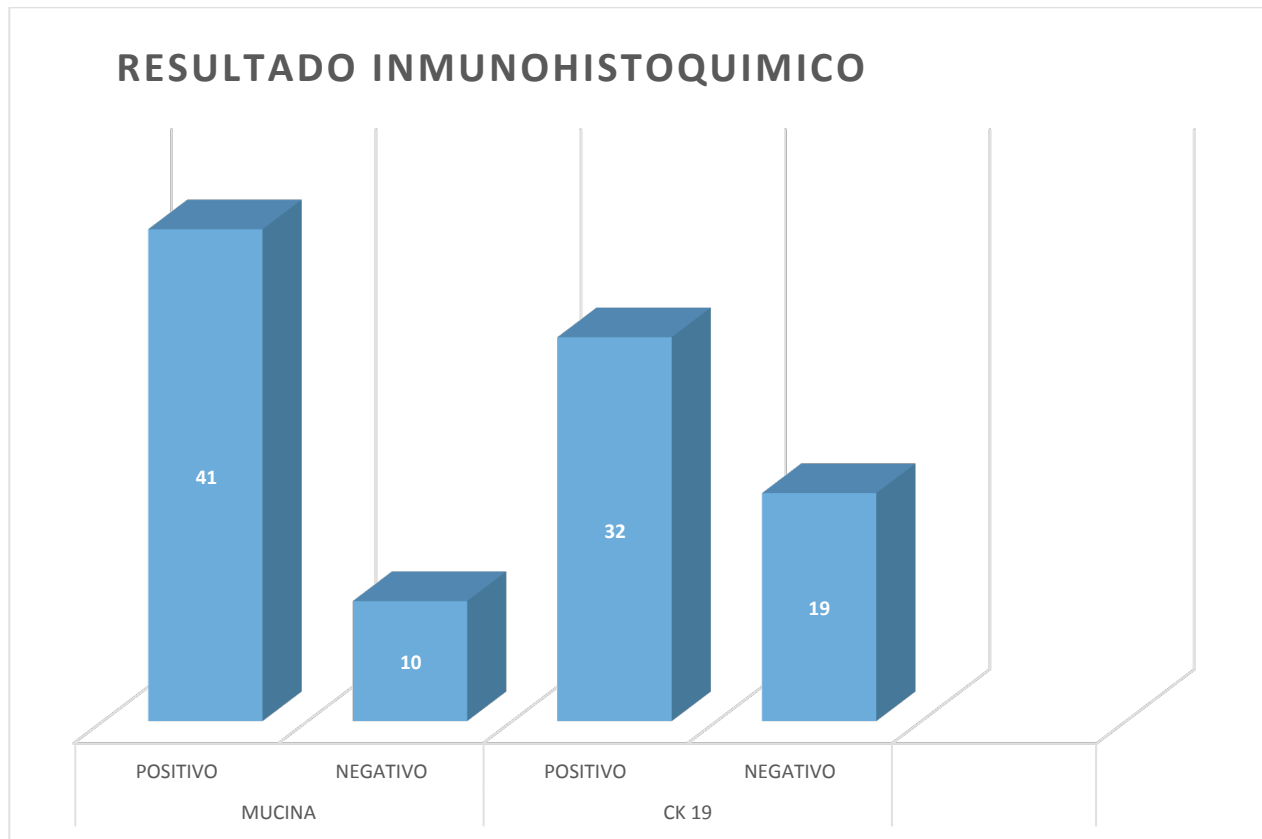
Se aplicó estadística descriptiva de inicio, para variables cualitativas se utilizaron razones, porcentajes y gráficos correspondientes. Para evaluar la asociación entre las variables se utilizó la prueba exacta de Fisher. Todas las pruebas con su respectiva significancia estadística,  $p < 0.05$ .



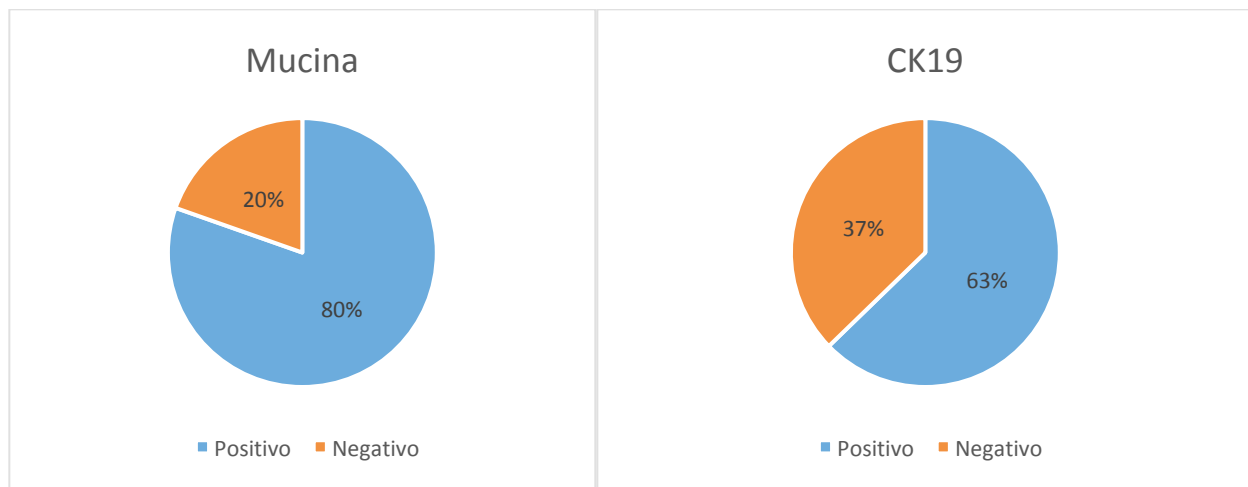
Grafica 1. Resultados histopatológicos en 51 folículos dentales.



Grafica 2. Porcentaje de folículos dentales con cambios morfológicos según estudio histopatológico (n=51)



Grafica 3. Positividad de CK19 y Mucina en 51 folículos dentales (n=51)



Grafica 4. Porcentaje de positividad de CK19 y Mucina en 51 folículos dentales.

## **DISCUSIÓN**

En nuestro estudio encontramos cambios histológicos en folículos dentarios de terceros molares < a 2.5mm, así mismo, la expresión de CK19 y Mucina es mayor en folículos morfológicamente modificados.

Zhong y cols. demostraron que la expresión aberrante de CK19, puede ser un hallazgo temprano en la patogénesis del carcinoma oral de células escamosas y puede ser utilizado como un marcador de diferenciación tumoral<sup>12</sup>.

Delmira y cols. encontraron que la inmunoexpresión de CK19, era un eficiente marcador de diferenciación ameloblástica sugiriendo que se encuentra implicado en el desarrollo del ameloblastoma, uno de los tumores odontogénicos mas frecuentes<sup>12</sup>.

Ferreira Lopes y cols. encontraron CK19 en el epitelio interno del esmalte, sugiriendo que puede ser considerada como un marcador de diferenciación ameloblastica<sup>12</sup>.

Cobbar y cols. encontraron que la expresión de Mucina 1 presente en el folículo dental de los terceros molares, puede ser un indicador de proliferación celular para el desarrollo de quistes y tumores odontogénicos<sup>12</sup>.

Naderi y cols. encontraron signos de prosoplasia en quistes odontogénicos, especialmente en el quiste dentigero, donde la expresión de mucina 1 se encontraba positiva<sup>12</sup>.

## **CONCLUSIÓN**

Los folículos dentales asintomáticos aún sin datos radiográficos de patología, pueden presentar expresiones elevadas de CK19 y Mucina, por lo que la extracción profiláctica de los terceros molares en edad eruptiva está indicada para prevenir la formación de quistes y tumores odontogénicos.

## Bibliografía.

1. William Synan, DDS\*, Kyle Stein, DDS. (2020). Management of Impacted Third Molars. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*, 32, 519-559.
2. Lysell, L., & Rohlin, M. (1988). A study of indications used for removal of the mandibular third molar. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 17(3), 161-164.
3. Arvind Babu Rajendra Santosh,. (2020). Odontogenic Cysts. *Dent Clin N Am*, 64, 105-119.
4. Elizabeth Ann Bilodeau, DMD, MD, MSEda,\*, Bobby M. Collins, DDS, MSb. (2016). Odontogenic Cysts and Neoplasms. *Surgical Pathology*, 1, 1-46.
5. Ronell Bologna-Molina 1,2, Adalberto Mosqueda-Taylor 3, Nelly Molina-Frechero 3, Ana-Dolores Mori-Estevez 4, Guillermo Sánchez-Acuña 5. (Marzo 2013). Comparison of the value of PCNA and Ki-67 as markers of cell proliferation in ameloblastic tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 2, 174-179.
6. Pereira-Prado, V., Vigil-Bastitta, G., Sicco, E., Bologna-Molina, R., & Tapia-Repetto, G. (2018). Estudio de la proliferación celular en gérmenes dentarios humanos. *Odontoestomatología*, 20(32), 78-83.
7. Sabrina, N., Delmira, A., Gabriel, T., Alvaro, M., Adalberto, M. T., & Ronell, B. M. (2014). Cytokeratins 14 and 19 in odontogenic cysts and tumors: A review. *Odontoestomatología*, 16, 44-55.
8. Billmyre, K. K., & Klingensmith, J. (2015). Sonic hedgehog from pharyngeal arch 1 epithelium is necessary for early mandibular arch cell survival and later cartilage condensation differentiation. *Developmental Dynamics*, 244(4), 564-576.
9. Saravana, G. H. L., & Subhashraj, K. (2008). Cystic changes in dental follicle associated with radiographically normal impacted mandibular third molar. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(7), 552-553.
10. G. Martínez-Mata a,\*, D. Inda-Cunningham b, J.A. Medina-Lo´pez b, R. Pacheco- Santiesteban b, H. Monreal-Romero b. (12 July 2017). Congenital lingual cyst: Expression of MUC protein and report of a new case. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 118, 376–378.

11. Michael D Walsh, Mark Clendenning<sup>1</sup>, Elizabeth Williamson<sup>3</sup>. (2013). Expression of MUC2, MUC5AC, MUC5B, and MUC6 mucins in colorectal cancers and their association with the CpG island methylator phenotype. *Modern Pathology*, 26, 1642–1656.
12. Daniel Ricardo Colmenares-González<sup>1</sup> ORCID, Claudia Patricia Peña-Vega<sup>2</sup> ORCID, Lizeth Vanessa Fajardo-Ortiz<sup>3</sup>. (Julio - Diciembre 2020). Expresión Inmunohistoquímica: Citoqueratinas CK19, CK14,  $\beta$ -Catenina y Ki67 en el Ameloblastoma y Queratoquiste Odontogénico. *CES Odontología*, 33, 86-99.
13. Nigel R. Johnson, Orla M. Gannon, Neil W. Savage & Martin D. Batstone. (2013). Frequency of odontogenic cysts and tumors: a systematic review. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 4, 1-7.
14. Tsutomu Iwamoto<sup>1\*</sup>, Takashi Nakamura<sup>2</sup>, Masaki Ishikawa<sup>3,4</sup>, Keigo Yoshizaki<sup>4,5</sup>, Asuna Sugimoto<sup>1</sup>, Hiroko Ida-Yonemochi<sup>6</sup>, Hayato Ohshima<sup>6</sup>, Masahiro Saito<sup>3</sup>, Yoshihiko Yamada<sup>4</sup>, Satoshi Fukumoto<sup>2</sup>. (2017). Pannexin 3 regulates proliferation and differentiation of odontoblasts via its hemichannel activities. *PLOS One*, 12, 1-20.
15. Yamina Sarracent Valdés<sup>I</sup>, Yurián Gbenou Morgan<sup>II</sup>, Dailyn Franquelo Sarracent<sup>III</sup>. (2018). Management of a mandibular dentigerous cyst of great proportions. Case presentation. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16, 604-611.
16. Katherine Kretovich Billmyre, John Klingensmith\*. (2015). Sonic Hedgehog From Pharyngeal Arch 1 Epithelium Is Necessary for Early Mandibular Arch Cell Survival and Later Cartilage Condensation Differentiation. *DEVELOPMENTAL DYNAMICS*, 2015, 564-576.