



# Tideglusib: una nueva visión para la regeneración dentinaria

*Tideglusib: A new vision for dentine regeneration*

Vaca Altamirano, Gabriela<sup>1</sup> Casa Yugsi, Erika<sup>1</sup> Naranjo Bedón Santiago<sup>1</sup> Tubon Usca, Irvin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de Los Andes "UNIANDES", Carrera de Odontología, Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad Regional Autónoma de Los Andes "UNIANDES", Carrera de Enfermería, Ambato, Ecuador.

Conflictos de interés: los autores no tienen ningún conflicto de interés.

Correspondencia: Gabriela Vaca. Dirección: Carrera de Enfermería. Universidad Regional Autónoma de Los Andes "UNIANDES", Ambato, Ecuador. Correo electrónico: [ua.gabrielavaca@uniandes.edu.ec](mailto:ua.gabrielavaca@uniandes.edu.ec)

Received: 06/24/2022 Accepted: 09/19/2022 Published: 10/25/2022 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7410165>

## Abstract

**E**l Tideglusib es un potente fármaco inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa (GSK-3) que pertenece a una familia de fármacos no competidores de ATP, sus características de selectividad e irreversibilidad le han permitido ser utilizado en varias investigaciones para su posible uso clínico tanto para enfermedades neurodegenerativas como para regeneración de la dentina terciaria tras caries dental o traumatismos. Este tipo de lesiones son tratadas tradicionalmente con el uso de materiales de obturación, o simplemente relleno artificial. Sin embargo, este método clásico puede ser bastante cuestionable, por los problemas que acarrea al tratar de sustituir un tejido vivo por materia completamente inerte. El objetivo de esta revisión es proporcionar un enfoque para su aplicación como mecanismo de regeneración de la dentina terciaria, obteniendo resultados favorables que podrían sustituir la restauración por obturación, por un enfoque fisiológico que permitirá una devolución total de la vitalidad y funcionalidad al órgano dental.

**Palabras clave:** Regeneración, Dentina, Caries Dental, heridas y lesiones, Proteínas Wnt, Proteínas represoras.

## Resumen

**T**ideglusib is a potent glycogen synthase kinase (GSK-3) inhibitor drug that belongs to a family of non-ATP competing drugs, its selectivity and irreversibility characteristics have allowed it to be used in different investigations for a possible clinical use both for neurodegenerative diseases and for regeneration of tertiary dentin after dental caries or trauma. These types of injuries are traditionally treated with the use of filling materials, or simply artificial filling. However, this classical method can be quite questionable, due to the problems that it entails when trying to replace living tissue with completely inert matter. The objective of this review was provide an approach for its application as a regeneration mechanism of tertiary dentin, obtaining favorable results that could replace the restoration by filling, by a physiological approach that will allow a total return of vitality and functionality to the dental organ obtaining favorable results.

**Keywords:** Regeneration, Dentin, Dental Caries, Wounds and Injuries, Wnt Proteins, Repressor Proteins.

## Introducción

**L**a caries dental es una de las patologías que afecta con mayor frecuencia a la población lo que ha provocado gran interés para el desarrollo de nuevos estudios para su tratamiento, el concepto más actual de la caries dental la define como una enfermedad dinámica, multifactorial, no transmisible mediada por biopelículas en su interacción con los tejidos dentales<sup>1,2</sup>.

Cuando la lesión de caries traspasa el esmalte empieza un proceso de desmineralización en la dentina, en este punto se activan las células odontoblásticas y como respuesta propia del organismo generan una dentina reaccionaria para proteger a la pulpa. No obstante, esta regeneración es incompleta, situación por la cual se utilizan materiales de obturación para restaurar las lesiones cariogénicas<sup>3</sup>.

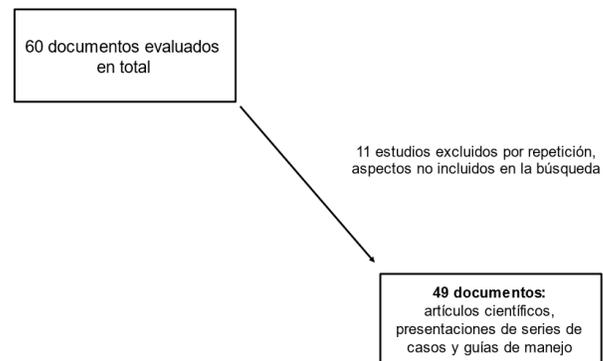
Recientemente se ha demostrado que la capacidad reparadora y regenerativa de múltiples tejidos de mamíferos depende de la vía de señalización Wnt /  $\beta$ -catenina<sup>4</sup>, esta actúa a nivel de células madre alojadas en la pulpa dental donde se ha comprobado su actividad en la dentinogénesis reparativa. Su modulación se ha explorado mediante la utilización de un biomaterial ya aprobado clínicamente (esponja de colágeno - Kolspon) como suministro de inhibidores de la molécula pequeña glucógeno sintasa quinasas-3 (GSK-3) que funcionan como agonista de moléculas de Wnt lo que conlleva a una reparación natural de las lesiones dentales profundas con pulpa expuesta<sup>5</sup>.

Basado en este mecanismo se ha planteado que ciertos fármacos usados en enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (EA) podrían también ser usados como medicamentos regeneradores dentales, de esta manera aparece Tideglusib (NP031112, NP-12) que también ha demostrado que presenta una capacidad de inhibir irreversiblemente la GSK-3 una de las quinasas humanas más activas, con un papel importante en las vías de transducción de señales para la activación de la vía Wnt conocida por mantener la autorrenovación de las células madre<sup>6,7</sup>. Por ello se realizó una revisión narrativa del potencial papel del Tideglusib en la regeneración dentaria.

## Metodología

**S**e realizó una investigación documental, exploratoria y no experimental, cualitativa mediante una búsqueda de artículos en bases de datos como: PUBMED, Scielo, Science Direct, Google Scholar, Dentistry and Oral. La estrategia de búsqueda: en primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda de documentos usando los términos "relación entre enfermedades neurodegenerativas y caries dental", "caries dental nuevas terapias", "Enfermedades neurodegenerativas" y "tideglusib", considerando como periodo desde enero de 2000 a enero 2020. Se excluyeron de la búsqueda toda la literatura gris, y no se encuentre dentro del periodo de tiempo establecido. Tras la búsqueda inicial se localizaron 60 artículos, de los cuales solo fueron utilizados 49 de ellos, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión investigación Figura 1.

Figura 1. Flujograma de selección de estudios



## Resultados

## Respuesta local de la dentina

La dentina es un tejido conjuntivo mineralizado, elástico y avascular de origen mesodérmico este se caracteriza por conformarse de estructuras tubulares, denominadas túbulos dentinarios que en su interior alojan a las prolongaciones de los odontoblastos, el diámetro de los túbulos disminuye conforme se alejan de la pulpa dificultando así la proliferación bacteriana a la misma con los túbulos estrechos y obliterados cerca del límite amelodentinario<sup>8</sup>.

El progreso de la caries hacia la dentina es más rápido que en el esmalte, su vulnerabilidad está dada por el tamaño de los cristales de hidroxiapatita y por su composición con menor cantidad de calcio y mayor contenido de carbonato; este factor favorece la metabolización de ácidos capaces de ingresar a los túbulos dentinarios dejando una capa de dentina descompuesta, ante esto se puede determinar que la respuesta principal del complejo dentinopulpar es la esclerosis tubular depositando los denominados cristales de Withlokita con la finalidad de obliterar

el lumen de los túbulos, a esta dentina subyacente se le denomina dentina esclerótica<sup>9</sup>.

Los odontoblastos con sus prolongaciones dentro de los túbulos dentinarios y su cuerpo en la superficie de la pulpa dental, actúan como células sensoras de estimulaciones externas ya que expresan receptores de canales potenciales transitorios<sup>10</sup>. Tras esta estimulación los odontoblastos sintetizan una nueva dentina terciaria o reparativa en la zona como barrera de protección de la pulpa, por ello son considerados como el primer mecanismo de defensa para el desarrollo de lesiones cariosas<sup>11</sup>. Los receptores que expresan los odontoblastos son llamados Toll-like (TLR) 2 y 4 capaces de identificar a las bacterias Gram + y Gram -, se presentan dependiendo del progreso del proceso carioso induciendo eventos protectores que incluyen respuestas antibacterianas, inmunes e inflamatorias con la secreción de moléculas correspondientes<sup>12</sup>.

Diversas moléculas de señalización y factores de crecimiento son liberados tras la desmineralización de la dentina, las mismas que aumentan la actividad de los odontoblastos y actúan como sensores celulares, entre ellas los factores de crecimiento implicados en el desarrollo y reparación dental como: el factor de crecimiento transformante- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1), factor de crecimiento básico de fibroblastos (FGF-2), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que son liberados frente a una injuria por caries<sup>11</sup>.

El factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) es una molécula de señalización que induce la proliferación, diferenciación celular, la quimiotaxis y la apoptosis en monocitos, células epiteliales, mesenquimales y neuronales presenta diversas isoformas TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 y TGF- $\beta$ 3, de aquí se destaca la isoforma TGF- $\beta$ 1; cuando los agentes microbianos han producido la necrosis local del estrato odontoblástico, por inducir la síntesis de la matriz extracelular de la dentina y los fibroblastos de la pulpa dental Sin embargo su mecanismo de activación sobre las señales involucradas en la migración de células madre para la síntesis reparativa ha sido poco estudiado<sup>13,14</sup>.

### Respuesta local de la pulpa

Con el desarrollo de lesiones cariosas profundas la dentina terciaria puede ser destruida por las bacterias y sus productos metabólicos capaces de alcanzar la pulpa subyacente, en esta situación los núcleos de los odontoblastos son aspirados a los túbulos dentinarios, posteriormente la transmisión de los estímulos externos al tejido pulpar puede ser parcialmente asumida por los canales iónicos de los receptores transitorios expresados por los odontoblastos y posteriormente por los fibroblastos pulpares<sup>11</sup>. El segundo elemento del complejo dentino-pulpar reacciona dando lugar a un proceso de regeneración mediante el reclutamiento de células madre, pues durante el avance de los productos metabólicos de las bacterias aún se percibe el depósito de dentina terciaria sintetizada por las células madre de la pulpa activadas, estas se encuentran tanto en

dientes deciduos como permanentes y por evidencias se considera que uno de los nichos de estas células madre se encuentra en el área perivascular<sup>15</sup>.

Además de células madre también se encuentran otro tipo de células pulpares como: los fibroblastos, las células endoteliales, capaces de aumentar la síntesis de factores de crecimiento angiogénico como VEGF, FGF-2 y PDGF ante a un proceso de injuria en la pulpa<sup>16</sup>. Esto también permite el reclutamiento de células inflamatorias para llevar a cabo la fagocitosis de los patógenos, esta respuesta inflamatoria está conjuntamente regulada por proteínas de un complemento sintetizadas por los fibroblastos, estas liberan varias moléculas biológicamente activas, entre estas moléculas tenemos a C5 que su importancia radica en estar involucrado en el reclutamiento de células madre pulpares al igual que el TGF- $\beta$ 1 en su reclutamiento y diferenciación en células similares a los odontoblastos para regenerar dentina, con menor cantidad de túbulos dentinarios, por esta pérdida de la continuidad tubular entre la dentina preexistente y reparadora dará una disminución en la permeabilidad de la dentina hacia la pulpa<sup>14</sup>.

Un estudio reciente realizado por Neves et al.<sup>17</sup>, reconoce al TGF- $\beta$ 1 como el encargado de la organización tubular de la dentina reparadora ante una lesión de caries y a la vía de señalización Wnt /  $\beta$ -catenina como la principal implicada en el espesor de la dentina reparadora a través de la activación de las células madre residentes de la pulpa dental, esto fundamenta que la activación de esta vía puede regenerar la totalidad de la dentina perdida. Además, es reconocida por su importancia en cada una de las etapas del desarrollo normal del diente, principalmente en la etapa de secreción uno de sus ligandos Wnt 10 al unirse a su receptor induce la actividad de la proteína sialofosfoproteína de la dentina, encargada de la regulación en la mineralización de la dentina<sup>18</sup>.

Por su parte, la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina se encarga de regular procesos tales como la regeneración de tejidos, la diferenciación de células madre y la proliferación celular<sup>19</sup>. Su regulación se fundamenta en la presencia de un complejo de proteínas, definido como complejo de destrucción, constituido por quinasas, la proteína adenomatosis poliposis Coli (APC) y la proteína axina (APC, Axina y GSK3-beta) que tiene la función de fosforilar la  $\beta$ -catenina en los residuos de serina/treonina, entonces el ligando Wnt produce la activación de la vía cuando la degradación de la proteína  $\beta$ -catenina se obstaculiza uniéndose a un receptor<sup>20,21</sup>.

Los ligandos Wnt pueden unirse a múltiples proteínas Frizzled que son una familia proteica de receptores acoplados a proteínas G (RAPG), los cuales comprenden un gran conjunto de proteínas receptoras transmembrana que actúan a partir de estímulos extracelulares, la unión de la molécula Wnt estimula un cambio de conformación, con la subsiguiente dimerización del receptor<sup>22</sup>. Posterior a esto incorpora y fosforila a la proteína Dishevelled (DSH), la cual pertenece a una clase de proteínas que son

elementos clave en la vía de señalización Wnt al bloquear el complejo proteico que se encarga de degradar la beta-catenina; una proteína que forma parte de la familia de las cateninas y que su importancia radica en ser el elemento principal de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina<sup>23</sup>. Además, mantiene la auto-renovación tanto de células madre embrionarias humanas (HESC) como de células embrionarias de ratón (MESC) entonces la activación de Wnt mantiene el fenotipo de las células madre mesenquimales de la pulpa, lo que da paso a la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en la regeneración dentinaria<sup>7</sup>.

Tideglusib un fármaco que puede inducir una dentinogénesis regenerativa

A pesar de todas las respuestas protectoras de los tejidos dentales frente al progreso de los patógenos, estos pueden llegar a ser insuficientes, produciendo una gran pérdida de estructura dental por ello actualmente existen estudios enfocados en buscar nuevas dianas terapéuticas basadas en la regeneración dentinaria, donde destacamos el mecanismo de acción de un fármaco denominado tideglusib desarrollado principalmente para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y actualmente ha demostrado tener beneficios a nivel dental.

Tideglusib (NP031112, NP-12) es un fármaco desarrollado por Huntingdon Life Sciences (Reino Unido), perteneciente a la familia de las tiadiazolidinonas medicamentos puestos en evidencia en el año 2002 como los primeros inhibidores de GSK3- $\beta$  no competitivos de ATP<sup>24</sup>. La GSK3 es una de las quinasas humanas más activas con un papel importante en las vías de transducción de señales, así mismo es capaz de regular diferentes funciones celulares por lo que se ha visto relacionada con distintas patologías como la EA, diabetes, cáncer, artritis, asma, trastorno bipolar y enfermedades neurodegenerativas el papel más importante de la GSK3 se basa en su capacidad de modular células madre in vivo<sup>6</sup>.

Por otra parte, la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) es una proteína serina/treonina quinasa, que pertenece a un conjunto de enzimas catalizadoras, lo que significa que tienen la capacidad de provocar una reacción de cualquier tipo ante una acción predecesora, tiene un mecanismo fosforilativo mediante el cual regula distintos procesos biológicos complejos, uno de ellos es la señalización o transducción celular<sup>25</sup>.

Evidencia de la regeneración dentinaria inducida por Tideglusib

El estudio realizado por Neves et al.<sup>5</sup> se basa en la regeneración dentinaria natural por la activación de células madre de la pulpa a través de la vía de señalización Wnt dependiente de  $\beta$ -catenina fundamental para inducir la reparación celular ante una injuria. Así pues, cuando la dentina se ve afectada por caries dental o traumatismos, la pulpa dental dispone de la capacidad de formar una estructura de dentina terciaria llamada dentina reparativa, esto se produce por medio de la estimulación de células

especializadas conocidas como odontoblastos primarios, los cuales se ubican en la periferia de la cámara pulpar. Al ocurrir esta activación, la proteína GSK-3 va a recibir una señal que la va a transportar al sitio de la lesión y va a detener el proceso de regeneración<sup>26,27</sup>.

En el momento en que se produce un daño tisular la vía Wnt/ $\beta$ -catenina se va a activar, y el Tideglusib va a impedir que la proteína GSK-3 ejerza su acción de interrumpir y detener la regeneración completa de la dentina terciaria<sup>28</sup>. La activación de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina hace que la beta-catenina se acumule en el citoplasma y se transporte al núcleo donde va a activar a la proteína Axin2, la cual actúa como un regulador de la estabilidad de la beta-catenina, y esto provoca que las células que expresan Axin2, se diferencien en nuevas células semejantes a los odontoblastos que secretan dentina reparadora<sup>4</sup>.

La administración de Tideglusib puede ser aplicada sobre una esponja de colágeno biodegradable<sup>29</sup>. Las esponjas de colágeno son el resultado de la formación de espuma de una solución de gelatina acuosa, y son materiales indispensables en cirugía hospitalaria, gracias a sus características reabsorbibles. De esta manera la esponja embebida con dicha sustancia debe ser colocada en el sitio exacto de la lesión y en un transcurso de tiempo, esta esponja se va degradando y el espacio que antes ocupaba, ahora es reemplazado por la nueva dentina formada<sup>30,31</sup>.

Diversos estudios relacionados con las esponjas de colágeno demuestran que al formarse como sustancias que pueden ser implantadas o incorporadas dentro de un sistema vivo, obtienen características biocompatibles, biodegradables, no tóxicas en la aplicación exógena, y una alta resistencia a la tracción, y este cúmulo de propiedades convierten a las esponjas de colágeno en un componente fundamental para la medicina regenerativa<sup>32</sup>.

En este sentido, Zaugg et al., realizó un estudio en modelo animal induciéndole daño molar in vivo, a los animales previamente anestesiados y que poseían daño molar se les aplicó una esponja de colágeno con un volumen de 0.1 microlitros ( $\mu$ L) de Tideglusib, esta esponja se colocó en contacto directo con el tejido pulpar dañado, lo que posteriormente desencadenó la expresión génica de Axin2, lo que provocó una estimulación de la regeneración completa de dentina en un área de daño hasta 10 veces más grande. Sin embargo, aún no existen pruebas en humanos para poder establecer oficialmente el uso de Tideglusib como un fármaco para regenerar la dentina terciaria<sup>33</sup>.

**E**l establecimiento de esta nueva técnica restaurativa, espera eliminar los procedimientos restaurativos mediante la utilización de diversos materiales de obturación, ya que, con el transcurso de los años, dichas restauraciones se van degradando y la pieza dental regresa al punto inicial, además de sufrir toxicidad a nivel local y sistémico. Uno de los enfoques de las nuevas tendencias de la odontología es salvaguardar la mayor cantidad de estructura biológica al máximo posible.

La regeneración completa de la dentina terciaria como resultado de estímulos nocivos, tales como caries dental o traumatismos físicos, es viable. Las investigaciones y experimentos con el medicamento Tideglusib enfocado hacia la regeneración total de la dentina terciaria, se encuentran en un crecimiento notable y progresivo. Será cuestión de unos cuantos años para que este procedimiento pueda ser implementado ya en las distintas unidades de atención odontológica.

## Referencias

- Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2005;83(9):661-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16211157/>
- MacHiulskiene V, Campus G, Carvalho JC, Dige I, Ekstrand KR, Jablonski-Momeni A, et al. Terminology of Dental Caries and Dental Caries Management: Consensus Report of a Workshop Organized by ORCA and Cariology Research Group of IADR. *Caries Res* [Internet]. 2019;54(1):7-14. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Full-Text/503309#>
- Castellanos-Cosano L, Martín-González J, Calvo-Monroy C, López-Frías FJ, Velasco-Ortega E, Llamas-Carreras JM, et al. Endodoncia preventiva: Protección pulpar mediante la técnica de eliminación de la caries en etapas (stepwise excavation). *Av Odontostomatol* [Internet]. 2011;27(5):245-52. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852011000500004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852011000500004)
- Babb R, Chandrasekaran D, Neves VCM, Sharpe PT. Axin2-expressing cells differentiate into reparative odontoblasts via autocrine Wnt /  $\beta$ -catenin signaling in response to tooth damage. *Sc*. 2017;7(April):1-9.
- Neves VCM, Babb R, Chandrasekaran D, Sharpe PT. Promotion of natural tooth repair by small molecule GSK3 antagonists. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;(November 2016):1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/srep39654>
- Serenó L, Coma M, Rodríguez M, Sánchez-ferrer P, Sánchez MB, Gich I, et al. A novel GSK-3  $\beta$  inhibitor reduces Alzheimer's pathology and rescues neuronal loss in vivo. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2009;35(3):359-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2009.05.025>
- Sato N, Meijer L, Skaltsounis L, Greengard P, Brivanlou AH. Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of Wnt signaling by a pharmacological GSK-3-specific inhibitor. *Nat Med* [Internet]. 2004;10(1):55-63. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm979>
- Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: Structure, composition and mineralization. *Front Biosci - Elit* [Internet]. 2011;3 E(2):711-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3360947/>
- Zavgorodniy A, Rohanizadeh R, Swain M. Ultrastructure of dentine carious lesions. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2008;53(2):124-32. Disponible en: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/51259457/j.archoralbio.2007.08.00720170109-14648-674gxa.pdf?1483959800=&response-content->
- Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015;2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26538821/>
- Conrads G, About I. Pathophysiology of Dental Caries. *Monogr Oral Sci* [Internet]. 2018;27:1-10. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/487826>
- Yumoto H, Hirao K, Hosokawa Y, Kuramoto H, Takegawa D, Nakanishi T, et al. The roles of odontoblasts in dental pulp innate immunity. *Jpn Dent Sci Rev* [Internet]. 2018;54(3):105-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.03.001>
- Niwa T, Yamakoshi Y, Yamazaki H, Karakida T, Chiba R, Hu JCC, et al. The dynamics of TGF- $\beta$  in dental pulp, odontoblasts and dentin. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22823-7>
- Unterbrink A, O'Sullivan M, Chen S, MacDougall M. TGF $\beta$ -1 down-regulates DMP-1 and DSPP in odontoblasts. *Connect Tissue Res*. 2002;43(2-3):354-8.
- About I. Dentin – pulp regeneration: the primordial role of the micro-environment and its modification by traumatic injuries and bioactive materials. *Endodontic Top* [Internet]. 2013;28(1):61-89. Disponible en: <https://onlineibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/etp.12038>
- Bronckaers A, Hilkens P, Fanton Y, Struys T, Gervois P, Politis C, et al. Angiogenic Properties of Human Dental Pulp Stem Cells. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3737205/#:~:text=Recent studies indicate that the,cell source for tissue engineering.>
- Neves VCM, Sharpe PT. Regulation of Reactionary Dentine Formation. *J Dent Res* [Internet]. 2018;97(4):416-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29185832/>
- Liu F, Millar SE. Critical reviews in oral biology & MEDICINE: Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in oral tissue development and disease. *J Dent Res* [Internet]. 2010;89(4):318-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140915/>
- Silkstone D, Hong H, Alman BA.  $\beta$ -Catenin in the race to fracture repair: In it to Wnt. *Nat Clin Pract Rheumatol* [Internet]. 2008;4(8):413-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560386/>
- Ramos Solano M, Monserrat AZ, García Castro B, Jave Suarez LF, Aguilar Lemarroy A. Vía de señalización Wnt y cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2015;53(33):S218-24. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=63008>
- Piedra J, Martínez D, Castaño J, Miravet S, Duñach M, García De Herberos A. Regulation of  $\beta$ -Catenin Structure and Activity by Tyrosine Phosphorylation. *J Biol Chem* [Internet]. 2001;276(23):20436-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11279024/>
- Wang Y, Chang H, Rattner A, Nathans J. Frizzled Receptors in De-

- velopment and Disease [Internet]. 1.a ed. Vol. 117, Current Topics in Developmental Biology. Elsevier Inc.; 2016. 113-139 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.11.028>
23. Duñach M, Del Valle-Pérez B, García de Herreros A. p120-catenin in canonical Wnt signaling. *Crit Rev Biochem Mol Biol* [Internet]. 2017;52(3):327-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10409238.2017.1295920>
  24. Domínguez JM, Fuertes A, Orozco L, Monte-Millán M Del, Delgado E, Medina M. Evidence for irreversible inhibition of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  by tideglusib. *J Biol Chem* [Internet]. 2012;287(2):893-904. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256883/>
  25. Jaworski T, Banach-Kasper E, Golec K. GSK-3 at the intersection of neuronal plasticity and neurodegeneration. *Neural Plast* [Internet]. 2019;2019. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/np/2019/4209475/>
  26. Duncan HF, Cooper PR, Smith AJ. Dissecting dentine-pulp injury and wound healing responses: consequences for regenerative endodontics [Internet]. Vol. 52, *International Endodontic Journal*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 261-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30724394/>
  27. Hunter DJ, Bardet C, Mouraret S, Liu B, Singh G, Sadoine J, et al. Wnt Acts as a Prosurvival Signal to Enhance Dentin Regeneration. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2015;30(7):1150-9. Disponible en: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.2444>
  28. Yaemkleebua K, Osathanon T, Nowwarote N, Limjeerajarus CN, Sukarawan W. Analysis of hard tissue regeneration and Wnt signalling in dental pulp tissues after direct pulp capping with different materials. *Int Endod J* [Internet]. 2019;52(11):1605-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31127951/>
  29. Mathuram TL, Reece LM, Cherian KM. GSK-3 Inhibitors: A Double-Edged Sword? - An Update on Tideglusib. *Drug Res (Stuttg)* [Internet]. 2018;68(8):436-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29388174/>
  30. Meyer M. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. *Biomed Eng Online* [Internet]. 2019;18(1):1-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12938-019-0647-0>
  31. Meijer L, Flajolet M, Greengard P. Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2004;25(9):471-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15559249/>
  32. Chattopadhyay S, Raines RT. Review collagen-based biomaterials for wound healing. *HHS Public Access* [Internet]. 2014;101(8):821-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>
  33. Zaugg LK, Banu A, Walther AR, Chandrasekaran D, Babb RC, Salzlechner C, et al. Translation Approach for Dentine Regeneration Using GSK-3 Antagonists. *Dent Res* [Internet]. 2020;99(5):544-51.