

Crecimiento del cartílago condilar. Una revisión de la literatura

Claudia Margarita Romero Peláez ^{1,a}, Ethman Ariel Torres Murillo ^{1,b}, Yuliana Andrea Pinto Parada ^{1,a}

¹ Facultad de Odontología. Universidad Santo Tomás. Bucaramanga, Colombia.

^a Cirujana Dentista

^b Especialista en Ortodoncia

Correspondencia:

Claudia Margarita Romero Peláez

Correo electrónico: claudiaromeropelaez@gmail.com

Transversal 154 N° 17- 233, Bucaramanga. Colombia.

Coautores:

Ethman Ariel Torres Murillo

ethmant@yahoo.com

Yuliana Andrea Pinto Parada

yanpip_25@hotmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Fecha de recepción: 05/03/18

Fecha de aceptación: 19/04/18

Condylar cartilage growth. A literature review

Resumen

El cóndilo mandibular es un cartílago secundario caracterizado por su respuesta a cargas funcionales y mecánicas. Su estimulación repetida desencadena una serie de eventos que parecen aumentar el número de células mesenquimales de replicación. En esta revisión de la literatura se presentan los hallazgos fundamentales para comprender los factores que condicionan el crecimiento condilar. Se analizaron los siguientes tópicos asociados: embriología, influencia genética y ambiental, función como centro de crecimiento y la bioingeniería aplicada a este campo. Se evidenció en la literatura revisada que el cóndilo actúa como principal centro de crecimiento adaptativo regional y que la regulación del desarrollo está determinada por factores genéticos y epigenéticos que modifican la expresión de factores de transcripción y crecimiento.

Palabras clave: Cóndilo mandibular; Factores de crecimiento; Crecimiento y desarrollo; Mecanotransducción celular; Genes.

Abstract

The mandibular condyle is a secondary cartilage characterized by its response to functional and mechanical loads; its repeated stimulation triggers a serie of events that seems to increase the number of replicating mesenchymal cells. In this literature review we present fundamental findings to understand the factors that condition condylar growth. The following associated topics were analyzed: embryology, genetic and environmental influence, function as a center of growth and bioengineering applied to this field. It was evidenced in the reviewed literature that the condyle acts as the main center of regional adaptive growth and the regulation of development is determined by genetic and epigenetic factors that modify the expression of transcription and growth factors.

Keywords: Cell mechanotransduction; Gene; Growth and development; Growth factors; Mandibular condyle.

Introducción

El crecimiento craneofacial es un proceso continuo, individual y regulado por factores genéticos¹ y funcionales²⁻³. Cada estructura posee un pico de crecimiento dependiente de factores activadores individuales como el crecimiento y desarrollo de los órganos relacionados^{4,5}, estos involucran cambios adaptativos en todo el cráneo por los procesos de remodelado óseo y formación ósea de tipo intramembranosa y endocondral¹. Los centros de crecimiento se encuentran localizados a nivel de las suturas craneofaciales⁶, cartílagos en la base de cráneo y el septum nasal⁷⁻⁹, todos ellos remodelados por la erupción dentaria¹⁰ y el cóndilo mandibular¹¹; siendo este último uno de los más estudiados. El cartílago condilar aparece de la novena a decima semana de vida intrauterina como un cartílago secundario rodeado de tejido mesenquimal compuesto por una capa delgada de células no diferenciadas¹², que por mitosis formarán toda la estructura del cóndilo. Un crecimiento irregular del mismo se encuentra presente en las asimetrías mandibulares de origen genético¹², como la microsomía hemifacial¹³; y podría influenciar al establecimiento de relaciones esqueléticas desfavorables como el retrognatismo mandibular¹⁴.

Esta revisión tiene como objetivo comprender el desarrollo del cóndilo mandibular, sintetizar el conocimiento actual sobre los factores genéticos y epigenéticos que condicionan el desarrollo condilar y establecer la importancia del cóndilo mandibular como centro de crecimiento, realizando un enfoque en la mecanotransducción de fuerzas y la bioingeniería aplicada.

Revisión de la literatura

Estructura del cartílago condilar. Según Petrovic *et al.*^{15,16} en el cartílago condilar se encuentran grupos celular-

res originados de células mesenquimáticas indiferenciadas provenientes de la cresta neural como condroblastos, fibroblastos, osteoblastos¹⁷. El cóndilo mandibular es un cartílago secundario de aparición tardía que no proviene del primordio cartilaginosa del embrión a diferencia del cartílago primario, que está determinado genéticamente, y en donde las células que se dividen son los condroblastos, los cuales están rodeados de una matriz cartilaginosa que los aísla de aquellos factores locales que pueden limitar o estimular el crecimiento. El cóndilo mandibular no está rodeado por una matriz cartilaginosa, por ello, no está aislado de las influencias de los factores locales^{18,19}, esto explica en cierta forma el comportamiento del cóndilo mandibular, en el cual los factores extrínsecos locales, como la aparatología ortopédica, pueden modificar la velocidad y cantidad de crecimiento del cartílago^{11,20}.

Según Rabie y Hagggl²¹, la estructura celular del cóndilo mandibular de una rata se puede dividir en cuatro capas (Figura 1).

Una capa articular constituida por un mesénquima fibroso con células parecidas a los fibroblastos; una **capa proliferativa**, caracterizada por un reservorio de células mesenquimales indiferenciadas y aplanadas dispuestas en varias capas; una **capa hipertrófica**, que se presenta como una zona de transición gradual de cartílago a tejido osteoide con abundantes proteoglicanos, y una **capa ósea**^{20,21}. Por su parte, la histología del cóndilo mandibular normal en el adulto consiste en una capa fibrosa superficial, una capa de células mesenquimales y una capa de fibrocartílago; mientras que una articulación creciente presenta cuatro capas: la capa de tejido fibroso conectivo superficial, una capa proliferativa mesenquimal, una capa de condrocitos hipertróficos y una capa de osificación^{22,23} (Figura 1).

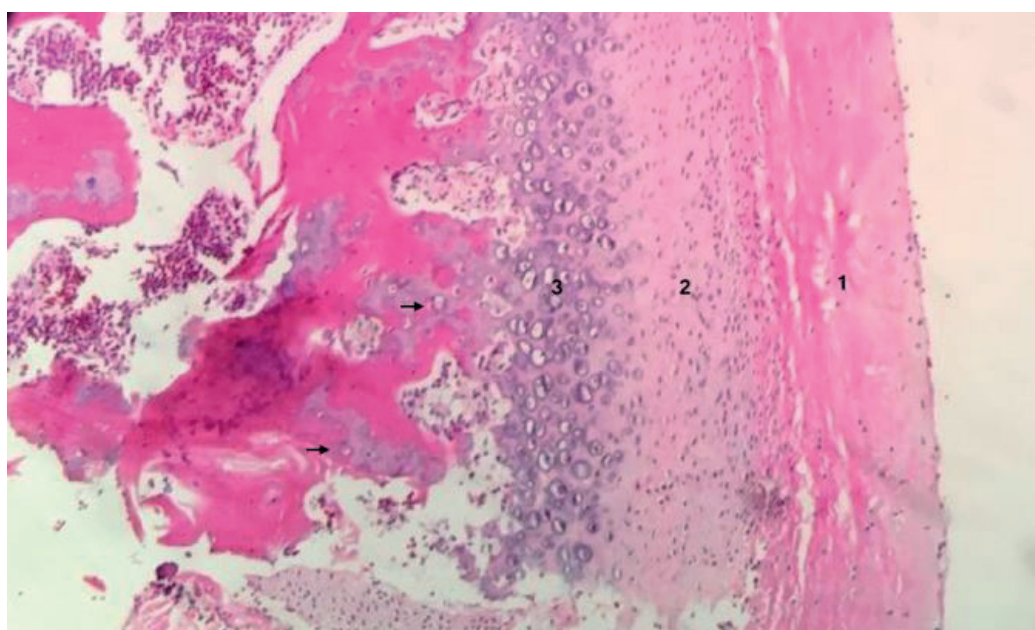


Figura 1. Zonas del cartílago condilar. 1. Zona articular o superficial, 2. Zona proliferativa. 3. Zona hipertrófica. Tomado de: López *et al.*²³

El cartílago condilar contiene macromoléculas que rodean la matriz como proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAGs) y colágeno de tipo II, IX, XI²⁴ que contribuyen a la flexibilidad del cartílago y la protección de los componentes de la unión de las amenazas mecánicas de compresión, cizallamiento y cargas de estiramiento²⁵. Macroscópicamente el cartílago articular es similar en su estructura a otras articulaciones sinoviales mientras que microscópicamente el cartílago articular se compone de cartílago hialino, a diferencia del cartílago condilar mandibular, que está formado en gran parte de fibrocartílago con gruesas multicapas compuestas de zonas fibrosas²⁶. Investigaciones del cartílago condilar, a nivel histológico, intentaron dilucidar el proceso de crecimiento condilar especialmente en relación con la respuesta al tratamiento con el uso de aparatos funcionales de avance mandibular en animales de experimentación. Se encontró un aumento significativo en el espesor del cartílago condilar en la región posterosuperior, debido al aumento de la actividad mitótica derivando en el incremento de crecimiento de los cóndilos²⁷. Por el contrario, otros estudios afirmaron que el avance mandibular no podría resultar en un cambio de la proliferación de células mesenquimales²⁸.

En relación a la influencia genética sobre el crecimiento condilar se ha encontrado que varios factores de diferenciación, factores de crecimiento y mediadores angiogénicos desempeñan papeles importantes durante la osificación endocondral de los huesos largos²⁹, de manera similar, el crecimiento condilar debe ser regulado por una serie de influencias orquestadas de diversos factores de crecimiento y otros factores reguladores que son expresados endógenamente en los cóndilos^{27,29} (Tabla 1).

Tabla 1. Factores expresados en capas histológicas del cartílago condilar durante la osificación endocondral en estudios realizados en animales. Modificado de Rabie et al.²¹

Zona histológica	Moléculas implicadas
Zona proliferativa	SOX 9, Col II, FGFR-3, fgf2, PTH/PTHrP
Zona hipertrófica	Col X, fgf2, TGFβ1 ihh, Runx2, PTH/PTHrP
Matriz de cartílago hipertrofiado	Col X, VEGF, Runx2
Mineralización	BMP, FGF

Los genes que participan en la regulación ósea y en el desarrollo del cartílago pueden dividirse en genes marcadores, los cuales codifican las proteínas del hueso y la matriz y del cartílago y genes reguladores, que codifican las actividades celulares o de otros genes^{8,30}. Los factores de transcripción se unen a las secuencias reguladoras del ADN y modula la expresión de los genes objetivo. Los factores de crecimiento típicamente están en el medio extracelular y envían señales mitogénicas y señales de di-

ferenciación a células objetivo por medio de receptores en la membrana celular^{31,32}. Dentro de los genes marcadores se pueden encontrar:

Gen que codifica para el colágeno. Según Mao *et al.*³³, dentro de los genes que modulan el crecimiento del cartílago, se encuentran los que codifican para el colágeno tipo II. La isoforma IIA funciona como marcador de células condroprogenitoras, mientras que la IIB marca la diferenciación de condrocitos. En un estudio realizado por Visnapuu *et al.*³⁴ Se encontró el ARNm del colágeno pro alfa (I) en el pericondrio/periostio, en las capas de células fibrosas e indiferenciadas del cóndilo mandibular, en el disco articular y en todas las estructuras óseas y músculos; el ARNm de colágeno pro alfa1 (II) se encontró en el cartílago condilar y la fosa articular. La intensidad en el cóndilo fue más alta en la capa condroblástica y disminuyó hacia la capa hipertrófica inferior.

Rabie *et al.*^{21,27} afirman que el colágeno tipo X es secretado sólo por condrocitos hipertróficos y colágeno tipo II por los condrocitos diferenciados. El colágeno tipo X precede y facilita el inicio de la osificación endocondral y forma la matriz del cartílago hipertrófico destinado a la osificación mediante la regulación de la mineralización y distribución de los componentes de la matriz, siendo un marcador confiable para la formación de hueso nuevo en el cartílago articular²⁶. La futura aplicación clínica de este colágeno podría enfocarse en la inducción o mediación de la osificación endocondral, la cicatrización de fracturas de las articulaciones sinoviales y el remodelado adaptativo del cóndilo mandibular^{35,36}.

Por su parte, dentro de los principales genes reguladores descritos en la literatura se pueden mencionar:

Factor de transcripción SOX 9. Es un factor de transcripción regulado por el péptido paratiroides relacionada con la hormona (PTHrP) y es crítico en el control de la diferenciación de las células mesenquimales en condrocitos³⁷. Alcanza un alto nivel en todos los sitios donde se forma cartílago, así como en la condensación mesenquimal antes de la diferenciación de los condrocitos. Regula a los condrocitos para la síntesis de colágeno tipo II, X y XI^{37,38}. Su expresión es mayor en la zona proliferativa e hipertrófica y en la región posterior del cóndilo mandibular cuando se utiliza algún tipo de aparatología ortopédica^{39,40}.

Indian hedgehog y PTH. Es el mediador de la mecanotransducción en el cartílago condilar que detecta la tensión mecánica y la convierte en crecimiento³⁰. Es el factor mecano-sensible más dinámico expresado en condrocitos y necesario para su proliferación^{20,41}. Se regula positivamente por PTHrP durante la formación de hueso endocondral y es sintetizado por condrocitos que salen de la zona proliferativa. El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) es un factor clave que regula la diferenciación y el ritmo de la osificación endocondral al estimular la proliferación e inhibir la hipertrofia de los condrocitos^{42,43}.

Factor de crecimiento fibroblástico. Promueve la actividad mitótica y la síntesis de ADN, aumentando la

proliferación de células precursoras como el condroblasto^{30,44}. El FGF-2 se ha encontrado a nivel del cóndilo mandibular en condrocitos hipertrofiados en la zona proliferativa y condroblástica del cartílago articular que se caracteriza por tener una capacidad inductora en vasos sanguíneos siendo importante en los procesos de angiogénesis^{21,30,45-47}. FGF3 inhibe la proliferación de los condrocitos, expresado en el pericondrio y alrededor de la zona proliferativa, su importancia fue revelada con el descubrimiento de que su mutación estaba involucrada en la etiología de la acondroplasia^{48,49}.

Factor de crecimiento transformante. De este factor de crecimiento polipeptídico se han encontrado sus tres isoformas de TGF-beta en los receptores de sitios de osificación endocondral, en el cartílago articular, y en la placa de crecimiento^{30,50}. Aunque estudios indican un efecto estimulador de TGF- β_1 en la proliferación de condrocitos y la producción de matriz *in vitro*, otros autores afirman que induce diferenciación de los condrocitos de las células progenitoras pero inhibe la proliferación e hipertrofia de los condrocitos y su mineralización. Es uno de los factores estudiados con aparatos de adelantamiento para estudios *in vitro* que buscan mejorar el crecimiento mandibular⁵¹⁻⁵³.

Proteína morfogenética ósea. Tiene la capacidad de inducir la formación de hueso; cartílagos y tejido conjuntivo⁵⁴. En un estudio realizado por Jing *et al.*⁵⁴ concluyeron que las proteínas morfogenéticas son críticas para el desarrollo y crecimiento del cóndilo mandibular a través de su efecto sobre la proliferación de precondroblastos y la diferenciación de condrocitos. Su función condrogénica es inhibida por Wnt dependiente de β Catenina durante la condensación del mesénquima⁵⁵. Además, se ha demostrado que la señalización de BMP puede estimular tanto el crecimiento del cartílago, la deposición de matriz, la diferenciación de células precondrogénicas en condrocitos, como la diferenciación de condrocitos proliferantes hacia condrocitos hipertrofiados^{56,57}.

Los estudios *knockout* de los receptores BMP-1A y -1B (ambos expresados a lo largo de la placa de crecimiento) han demostrado que la sobreexpresión de un *Bmpr1a* en los condrocitos causa la disminución del espesor de la capa columnar de condrocitos proliferantes en la placa de crecimiento y la regulación positiva de los marcadores de maduración⁵⁸. Otros estudios demuestran que la acción BMP aumentada o disminuida causa la formación anormal de cartílago⁵⁹.

Proteína RUNX2. Es también denominada CBFA1, el cual es un factor de transcripción específico para los osteoblastos, vital en el funcionamiento y diferenciación de los mismos y en la morfogénesis del esqueleto craneofacial^{60,61}. A nivel del cartílago condilar se expresa en las condensaciones mesenquimales precondrogénicas y los condrocitos hipertrofiados. Regula el crecimiento postnatal del cóndilo mandibular mediante el acoplamiento del proceso de maduración de condrocitos, mineralización y degradación de la matriz extracelular y la invasión de osteoblastos durante la formación de hueso endocondral. Según Rabie *et al.*⁶², regula la hipertrofia

de los condrocitos y la diferenciación terminal durante la formación de hueso endocondral.

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

Esta proteína señalizadora está implicada en la vasculogénesis y angiogénesis⁶³, ha mostrado su relación con la formación del cóndilo y su etapa regenerativa. Su delección puede resultar en el desarrollo anormal de vasos sanguíneos y la letalidad embrionaria en ratones transgénicos, según estudios realizados por Rabie *et al.*^{21,27,39,62} mencionan que este factor se une a dos proteínas tirosina quinasas receptoras, VEGFR1 (Flt-1) y VEGFR2 (KDR). Los estudios reportan que la mayoría de las funciones biológicas de VEGF están mediados a través de VEGFR2, y el papel de VEGFR1 es actualmente desconocido⁶⁴. Su expresión está limitada a la zona condilar hipertrofica y sus niveles más altos son expresados en región posterior del cartílago condilar⁵⁷. La importancia de la angiogénesis radica en que los nuevos vasos sanguíneos traen consigo células mesenquimales indiferenciadas hacia los sitios prevasculares con el potencial para diferenciarse en células osteocondroprogenitoras que darán lugar a los osteoblastos que forman hueso en el cóndilo en crecimiento^{65,66}.

La interacción de todos los factores mencionados anteriormente regula el proceso de crecimiento condilar implicando una serie de eventos que pueden esbozarse como se observa en la Figura 2.

Cartílago como centro de crecimiento. La cuestión de si el cartílago condilar tiene un potencial de crecimiento como el de la placa de crecimiento de los huesos largos ha sido objeto de estudios bajo puntos de vista diferentes. El cóndilo mandibular es considerado, por varios autores, el principal determinante de la tasa de crecimiento y del tamaño total de la mandíbula por su alta influencia genética y su papel en el tamaño mandibular en sentido transversal y sagital^{30,47,67}; sin embargo, otros autores como Petrovic *et al.*^{15,17,19} consideran que el cartílago condilar proporciona un crecimiento adaptativo regional y que ayuda a mantener el contacto en la articulación temporomandibular a medida que la mandíbula es llevada hacia abajo y adelante por medio del crecimiento del esqueleto facial superior; con una visión más regional del papel que aportan todos los huesos en el crecimiento craneofacial. Un punto de vista intermedio, propuesto por investigadores como Rabie *et al.*^{21,27,39,62} consideran que el cartílago condilar mandibular sirve como un importante centro de crecimiento para la mandíbula en desarrollo durante las etapas fetal y postnatal temprana; pero cuando la actividad funcional aumenta, funciona como cartílago articular. Investigaciones clínicas en las cuales se modificó la posición mandibular por compensaciones y movimientos dentales, describen el cartílago del cóndilo mandibular como un lugar de compensación de crecimiento que sigue los cambios de posición espacial de la mandíbula, donde juegan un papel importante numerosos factores intrínsecos y extrínsecos, teniendo como principio que el crecimiento cráneo-facial tiene una adaptación primaria en la función dental y una adaptación secundaria en su-

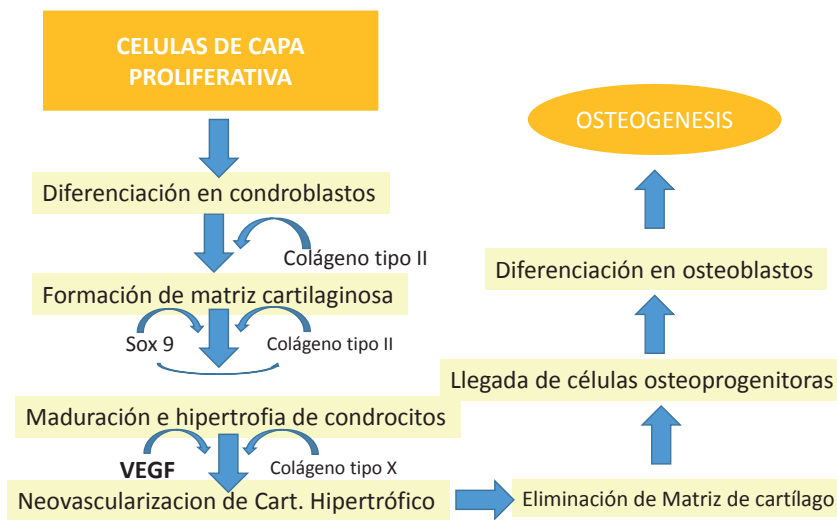


Figura 2. Cascada de eventos en el crecimiento condilar. Modificada de Rabie *et al.* ²¹

turas y cartílago condilar ^{68,70}. Esto explica cómo una inadecuada relación cúspide-fosa, contactos prematuros y relaciones intermaxilares deficientes pueden generar constantes desequilibrios en el cóndilo mandibular, el cual responde mediante una adaptación, cambiando su forma por procesos de modelado, remodelado y desplazamiento, condicionando la rotación del plano oclusal y de la mandíbula ^{3,4,69}. De tal modo que el cóndilo mandibular actúa como centro de crecimiento aumentando la respuesta a alteraciones de oclusión; mostrando su papel como sitio de crecimiento y constante adaptabilidad ^{20,35,40}.

Mecanotransducción y bioingeniería. La mecanotransducción es entendida como un evento molecular dinámico, donde las fuerzas mecánicas provenientes del medio, como un aparato de adelantamiento o un cambio de oclusión, se convierten en señales bioquímicas intracelulares debido a que producen una respuesta de adaptación celular en la matriz celular o hasta la misma expresión génica ^{71,72}. A nivel condilar la evidencia experimental disponible demuestra que el estrés mecánico constante e intermitente interfiere en la capacidad de proliferación celular y la síntesis de matriz en el cartílago condilar ^{39,73}. Para que el estrés mecánico pueda generar un cambio en los patrones de proliferación y diferenciación celular establecidos es necesario que se produzca la transformación de una señal mecánica en un estímulo bioquímico, que se transmita a las células efectoras para que realicen su función ^{24,74}. Según Moss, en su teoría de la matriz funcional, existe una red celular interconectada que recibe todas las señales del medio extracelular y las puede transmitir para generar una respuesta ^{4,75 76}. El estímulo puede ser mecánico o eléctrico, y la mecanotransducción puede estar mediada por un intercambio iónico generado por un cambio de potencial en las membranas, o por la conexión de proteínas de la matriz extracelular con componentes del citoesqueleto, que llevan la señal a nivel del núcleo celular, secretan segundos mensajeros como AMPc, GMPc; generando cambio en

el genoma para que se produzca el ARNm, y transducción de proteínas, cuya expresión estará regulada por genes homeoreguladores ^{30,47,50}.

En respuesta al avance mandibular, por ejemplo durante el tratamiento con aparatos funcionales, se produce un cambio en el entorno biofísico de la articulación, las células mesenquimales en la capa articular se estiran y reorientan desencadenando la expresión de Sox 9, colágeno tipo II y X ²⁶. El número de células mesenquimales impacta directamente en el potencial de crecimiento de los cóndilos ^{35,39}; el cual está determinado genéticamente, esto explica que la respuesta de cada individuo a un tratamiento específico sea diferente, así lo confirma un estudio de control genético y ambiental de variaciones en el número de células neuronales de ratones, encontrándose que la influencia genética contribuye en un 76% de la varianza y hasta el 90% se atribuye a factores genéticos ^{26,37,77}.

En la actualidad, la cantidad de crecimiento modulada por estímulos mecánicos es desconocida, probablemente debido a la ausencia de medidas cuantitativas del crecimiento mandibular y de conocimiento de los estímulos utilizados para modular el crecimiento mandibular. Sin aplicar métodos biológicos cuantitativos como marcación celular e histomorfometría computarizada; y sin determinar con exactitud las magnitudes, frecuencias de fuerzas aplicadas y la tensión inducida al tejido, no es posible dilucidar la cantidad de crecimiento mandibular en función de los cambios mecánicos ^{70,78}.

Los avances científicos en el siglo XIX nos han ayudado a comprender los factores moleculares que regulan el crecimiento condilar. El desarrollo de la tecnología del ADN recombinante ha llevado al desarrollo del estudio de los factores de crecimiento empleando los genes que codifican las proteínas para propósitos de tratamiento ⁷⁷. Dai y Rabie ⁷⁷ administraron *in vivo* el factor adenos asociado recombinante de crecimiento endotelial (rAAV-VEGF) para mejorar el crecimiento del cóndilo

mandibular. Se demostró un incremento significativo en el tamaño de la cabeza, la anchura y la longitud del proceso condilar, producido por el aumento del tamaño de la población de células mesenquimales en la capa proliferativa y el aumento de la proliferación y maduración de los condrocitos⁷⁷. Otras investigaciones recientes, han explorado la viabilidad de la regeneración de condilos mandibulares basados en láminas de células de cartílago con andamios de fase ósea celular. Los resultados demuestran la formación de tejidos maduros, de tipo cartílago, con numerosos condrocitos, lagunas típicas del cartílago y abundante matriz extracelular específica del cartílago⁷⁹.

La terapia génica ofrece grandes oportunidades en el tratamiento de las anomalías craneofaciales, si bien es prematuro decidir si reemplazaría a la terapia de aparatos funcionales, todos los indicios apuntan a un papel importante en la corrección de las alteraciones en el crecimiento y desarrollo craneofacial.

Conclusiones

El cóndilo mandibular es considerado un sitio importante de crecimiento adaptativo regional. Los resultados de los estudios en animales no son totalmente coherentes, posiblemente debido a que la morfología craneofacial de los diferentes animales no es comparable. Hay una gran cantidad de evidencia que muestra que la perturbación mecánica del cóndilo conduce a cambios metabólicos en los tejidos. La expresión de varios factores de crecimiento y de transcripción que modula la proliferación celular de linajes condrogénicos, fibrogénicos y osteogénicos y síntesis de moléculas de la matriz extracelular se expresan tanto durante el crecimiento natural como en la estimulación mecánica. Sin embargo, las vías de transducción exactas no se explican por completo hasta la actualidad. Tras la finalización del proyecto del genoma humano y los aumentos exponenciales de la producción de investigación en campos como la mecanobiología, la ingeniería biomédica y la genómica funcional, se establecerá el escenario para los próximos cambios en los paradigmas de la biología del cóndilo y la ortodoncia y ortopedia craneofacial.

Referencias bibliográficas

- Castaldo G. Craniofacial growth: evolving paradigms. *Cranio*. 2015;33(1):23-31. Doi: 10.1179/0886963414Z.00000000042.
- Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 3. The genomic thesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1997 Sep;112(3):338-42. Doi: 10.14670/HH-11-858.
- Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 2. The genomic thesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1997;112(2):221-6.
- Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 4. The epigenetic antithesis and the resolving synthesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997;112(4):410-7.
- George L, Lucchese A. Dental and Chronological Ages as Determinants of Peak Growth Period and Its Relationship with Dental Calcification Stages. *Open Dent J*. 2016;10:99-108.
- Levi B, Wan DC, Wong VW, Nelson E, Hyun J, Longaker MT. Cranial suture biology: from pathways to patient care. *J Craniofac Surg*. 2012 Jan;23(1):13-9. doi: 10.1097/SCS.0b013e318240c6c0.
- Coll G, Arnaud E, Collet C, Brunelle F, Sainte-Rose C, Di Rocco F. Skull base morphology in fibroblast growth factor receptor type 2-related faciocraniosynostosis: a descriptive analysis. *Neurosurgery*. 2015;76(5):571-58. doi: 10.1227/NEU.0000000000000676.
- Donnelly H, Smith CA, Sweeten PE, Gadegaard N. Bone and cartilage differentiation of a single stem cell population driven by material interface. *J Tissue Eng*. 2017;8:1-10. doi: 10.1177/2041731417705615.
- Rönning O. Basicranial synchondroses and the mandibular condyle in craniofacial growth. *Acta Odontol Scand*. 1995 Jun;53(3):162-6.
- Kjellberg H, Beiring M, K. AW. Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency. *Eur J Oral Sci*. 2000;108(5):359-67.
- Sasaki K, Motoyoshi M, Horinuki E, Arai Y, Shimizu N. Effect of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) on mandibular condyle growth in rats analyzed with micro-CT. *J Oral Sci*. 2016;58(3):415-22. doi: 10.2334/josnusd.16-0010.
- Ferri J, Raoul G, Potier J, Nicot R. Temporomandibular joint (TMJ): Condyle hyperplasia and condylectomy. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*. 2016 Sep;117(4):259-65. doi: 10.1016/j.revsto.2016.07.021.
- Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P. Goldenhar syndrome: current perspectives. *World J Pediatr*. 2017 Oct;13(5):405-15.
- Cohen SM, Greathouse ST, Rabbani CC, O'Neil J, Kardatzke MA, Hall TE, et al. Robin sequence: what the multidisciplinary approach can do. *J Multidiscip Healthc*. 2017 Mar 27;10:121-32.
- Petrovic AG, Stutzmann JJ. Reactive capacity of animal and human condylar cartilage at the cellular and molecular levels in the light of a cybernetic concept of facial growth. *Fortschr Kieferorthop*. 1988 Oct;49(5):405-25.
- Petrovic AG, Stutzmann JJ, Oudet CL. Control processes in postnatal growth of mandibular condyle cartilage. *Rev Iberoam Ortod*. 1986 Apr;6(1):11-58.
- Petrovic AG, Stutzmann JJ, Shambaugh GE. Experimental studies on pathology and therapy of otospongiosis. *Am J Otol*. 1985 Jan;6(1):43-50.
- Stutzmann J, Petrovic A, George D. Effect of active retrodisplacement on the growth of the mandible in young rats. Role of the pterygoid muscle and elastic menisco-temporal frenum on the rate and direction of condylar growth. *Orthod Fr*. 1976;47:1-14.
- Stutzmann JJ, Petrovic AG. Role of the lateral pterygoid muscle and meniscotemporomandibular frenum in spontaneous growth of the mandible and in growth stimulated by the postural hyperpropulsor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1990 May;97(5):381-92.

20. Ng AFS, Yang YO, Wong RWK, Hägg EUO, Rabie ABM. Factors regulating condylar cartilage growth under repeated load application. *Front Biosci.* 2006 Jan 1;11:949–54.
21. Rabie ABM, Hägg U. Factors regulating mandibular condylar growth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002 Oct;122(4):401–9.
22. Fariña RA, Becar M, Plaza C, Espinoza I, Franco ME. Correlation between single photon emission computed tomography, AgNOR count, and histomorphologic features in patients with active mandibular condylar hyperplasia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Feb;69(2):356–61.
23. López DF, López C, Moreno M, Pinedo R. Post-Condylectomy Histopathologic Findings in Patients With a Positive^{99m}Tc Methylene Diphosphonate Single-Photon Emission Computed Tomographic Diagnosis for Condylar Hyperplasia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Nov 28. doi: 10.1016/j.joms.2017.11.030.
24. Kuroda S, Tanimoto K, Izawa T, Fujihara S, Koolstra JH, Tanaka E. Biomechanical and biochemical characteristics of the mandibular condylar cartilage. *Osteoarthritis Cartil.* 2009 Nov;17(11):1408–15. doi: 10.1016/j.joca.2009.04.025.
25. Singh M, Detamore MS. Biomechanical properties of the mandibular condylar cartilage and their relevance to the TMJ disc. *J Biomech.* 2009 Mar 11;42(4):405–17. doi: 10.1016/j.jbiomech.2008.12.012.
26. Shen G. The role of type X collagen in facilitating and regulating endochondral ossification of articular cartilage. *Orthod Craniofac Res.* 2005 Feb;8(1):11–7.
27. Rabie ABM, Al-Kalaly A. Does the degree of advancement during functional appliance therapy matter? *Eur J Orthod.* 2008 Jun;30(3):274–82. doi: 10.1093/ejo/cjm129.
28. Yu S, Sun L, Liu L, Jiao K, Wang M. Differential expression of IGF1, IGFR1 and IGFBP3 in mandibular condylar cartilage between male and female rats applied with malocclusion. *J Oral Rehabil.* 2012 Oct;39(10):727–36. doi: 10.1111/j.365-2842.012.02332.x.
29. Chen J, Kamiya Y, Polur I, Xu M, Choi T, Kalajzic Z, et al. Estrogen via Estrogen Receptor Beta Partially Inhibits Mandibular Condylar Cartilage Growth. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Nov;22(11):1861–8. doi:10.1016/j.joca.2014.07.003.
30. Hinton RJ, Jing J, Feng JQ. Genetic Influences on Temporomandibular Joint Development and Growth. *Curr Top Dev Biol.* 2015;115:85–109.
31. Hinton RJ. Genes that regulate morphogenesis and growth of the temporomandibular joint: a review. *Dev Dyn.* 2014 Jul;243(7):864–74. doi:10.1002/dvdy.24130.
32. Patil AS, Sable RB, Kothari RM. Role of insulin-like growth factors (IGFs), their receptors and genetic regulation in the chondrogenesis and growth of the mandibular condylar cartilage. *J Cell Physiol.* 2012 May;227(5):1796–804. doi:10.1002/jcp.22905.
33. Mao JJ, Nah H-D. Growth and development: hereditary and mechanical modulations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004 Jun;125(6):676–89.
34. Visnapuu V, Peltomäki T, Säämänen AM, Rönning O. Collagen I and II mRNA distribution in the rat temporomandibular joint region during growth. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 2000;20(3):144–9.
35. Huang L, Li M, Li H, Yang C, Cai X. Study of differential properties of fibrochondrocytes and hyaline chondrocytes in growing rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Feb;53(2):187–93.
36. Tatsumi H, Hideshima K, Kanno T, Hashimoto R, Matsumoto A, Otani H, et al. Effect of ageing on healing of bilateral mandibular condyle fractures in a rat model. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Feb;43(2):185–93. doi: 10.1016/j.ijom.2013.07.742.
37. Fujita T, Nakano M, Ohtani J, Kawata T, Kaku M, Motokawa M, et al. Expression of Sox 9 and type II and X collagens in regenerated condyle. *Eur J Orthod.* 2010 Dec;32(6):677–80.
38. Papadopoulou AK, Papachristou DJ, Chatzopoulos SA, Pirttiniemi P, Papavassiliou AG, Basdra EK. Load application induces changes in the expression levels of Sox-9, FGFR-3 and VEGF in condylar chondrocytes. *FEBS Lett.* 2007 May 15;581(10):2041–6.
39. Rabie ABM, She TT, Hägg U. Functional appliance therapy accelerates and enhances condylar growth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003 Jan;123(1):40–8.
40. Kaul R, O'Brien MH, Dutra E, Lima A, Utreja A, Yadav S. The Effect of Altered Loading on Mandibular Condylar Cartilage. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado el 29 de Julio de 2016] 11(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966927/>
41. Xu T, Xu G, Gu Z, Wu H. Hedgehog signal expression in articular cartilage of rat temporomandibular joint and association with adjuvant-induced osteoarthritis. *J Oral Pathol Med.* 2017 Apr;46(4):284–91.
42. Jahan E, Matsumoto A, Rafiq AM, Hashimoto R, Inoue T, Udagawa J, et al. Fetal jaw movement affects Ihh signaling in mandibular condylar cartilage development: The possible role of Ihh as mechanotransduction mediator. *Archives of Oral Biology.* 2014 Oct 1;59(10):1108–18. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.06.009.
43. Ishizuka Y, Shibukawa Y, Nagayama M, Decker R, Kinumatsu T, Saito A, et al. TMJ Degeneration in SAMP8 Mice is Accompanied by Deranged Ihh Signaling. *J Dent Res.* 2014 Mar;93(3):281–7. doi: 10.1177/0022034513519649.
44. Guo H, Fang W, Chen G, Xu J, Li C, Feng Y, et al. Up-regulation of proangiogenic factors expression in the synovium of temporomandibular joint condylar hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016 Apr;121(4):e65–71. doi: 10.1016/j.oooo.2015.11.004.
45. Serrano MJ, So S, Hinton RJ. Roles of notch signalling in mandibular condylar cartilage. *Arch Oral Biol.* 2014 Jul;59(7):735–40.
46. Li QF, Rabie ABM. A new approach to control condylar growth by regulating angiogenesis. *Archives of Oral Biology.* 2007 Nov 1;52(11):1009–17.
47. Hinton R, Serrano M, So S. Differential gene expression in the perichondrium and cartilage of the neonatal mouse temporomandibular joint. *Orth-*

- od Craniofac Res. 2009 Aug;12(3):168–77. doi: 10.1111/j.601-6343.2009.01450.x.
48. Shazeeb MS, Cox MK, Gupta A, Tang W, Singh K, Pryce CT, et al. Skeletal Characterization of the Fgfr3 Mouse Model of Achondroplasia Using Micro-CT and MRI Volumetric Imaging. *Scientific Reports*. 2018 Jan 11;8(1):469. doi: 10.1038/s41598-017-18801-0.
 49. Di Rocco F, Bioso Duplan M, Heuzé Y, Kaci N, Komla-Ebri D, Munnich A, et al. FGFR3 mutation causes abnormal membranous ossification in achondroplasia. *Hum Mol Genet*. 2014 Jun 1;23(11):2914–25. doi: 10.1093/hmg/ddu004.
 50. Jiao K, Zhang M, Niu L, Yu S, Zhen G, Xian L, et al. Overexpressed TGF- β in Subchondral Bone Leads to Mandibular Condyle Degradation. *J Dent Res*. 2014 Feb 1;93(2):140–7. doi: 10.1177/0022034513513034.
 51. Ishibashi H, Nariai Y, Kanno T, Onimaru M, Sekine J. Effects of transforming growth factor beta 1 on the plasminogen activation system, collagen and integrin synthesis, and proliferation of rabbit mandibular condylar chondrocytes. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Apr;43(4):470–5.
 52. Patil A, Sable R, Kothari R. Genetic expression of MMP-Matrix-metallo-proteinases (MMP-1 and MMP-13) as a function of anterior mandibular repositioning appliance on the growth of mandibular condylar cartilage with and without administration of Insulin like growth factor (IGF-1) and Transforming growth factor-B (TGF- β). *Angle Orthod*. 2012 Nov;82(6):1053–9.
 53. Wu M, Lin X, Gu Z, Xu T, Liu L, Zhou Y. Mandibular lateral shift induces the increased expression of TGF- β , VEGF, and Col-II in the condyle of rat temporomandibular joints. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Nov;114(5 Suppl):S167-173.
 54. Jing J, Hinton RJ, Feng JQ. Bmpr1a Signaling in Cartilage Development and Endochondral Bone Formation. *Vitam Horm*. 2015;99:273–91. doi:10.1016/bs.vh.2015.06.001.
 55. Singh PNP, Shea CA, Sonker SK, Rolfe RA, Ray A, Kumar S, et al. Precise spatial restriction of BMP signaling in developing joints is perturbed upon loss of embryo movement. *Development*. PLoS One [Internet]. 2018 [citado el 12 de Marzo de 2018]; 145(5) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467244>.
 56. Jing J, Hinton RJ, Mishina Y, Liu Y, Zhou X, Feng JQ. Critical role of Bmpr1a in mandibular condyle growth. *Connect Tissue Res*. 2014 Aug;55 Suppl 1:73–8.
 57. Alhadlaq A, Mao JJ. Tissue-engineered neogenesis of human-shaped mandibular condyle from rat mesenchymal stem cells. *J Dent Res*. 2003 Dec;82(12):951–6.
 58. Kobayashi T, Lyons KM, McMahon AP, Kronenberg HM. BMP signaling stimulates cellular differentiation at multiple steps during cartilage development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 Dec 13;102(50):18023–7.
 59. Zou H, Wieser R, Massagué J, Niswander L. Distinct roles of type I bone morphogenetic protein receptors in the formation and differentiation of cartilage. *Genes Dev*. 1997 Sep 1;11(17):2191–203.
 60. Van Lam S, Rabie ABM. Mechanical strain induces Cbfa1 and type X collagen expression in mandibular condyle. *Front Biosci*. 2005 Sep 1;10:2966–71.
 61. Komori T. A fundamental transcription factor for bone and cartilage. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Oct 5;276(3):813–6.
 62. Rabie ABM, Tang GH, Hägg U. Cbfa1 couples chondrocytes maturation and endochondral ossification in rat mandibular condylar cartilage. *Arch Oral Biol*. 2004 Feb;49(2):109–18.
 63. Yadlapati M, Biguetti C, Cavalla F, Nieves F, Bessey C, Bohluli P, et al. Characterization of a Vascular Endothelial Growth Factor-loaded Bioresorbable Delivery System for Pulp Regeneration. *J Endod*. 2017 Jan;43(1):77–83.
 64. Zachary I, Glikli G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res*. 2001 Feb 16;49(3):568–81.
 65. Marini M, Bertolai R, Manetti M, Sgambati E. A case of mandible hypoplasia treated with autologous bone graft from mandibular symphysis: Expression of VEGF and receptors in bone regeneration. *Acta Histochem*. 2016 Jul;118(6):652–6. doi: 10.1016/j.acthis.2016.07.002.
 66. Duan X, Bradbury SR, Olsen BR, Berendsen AD. VEGF stimulates intramembranous bone formation during craniofacial skeletal development. *Matrix Biol*. 2016 Jul;52–54:127–40.
 67. Ferguson CA, Tucker AS, Sharpe PT. Temporospatial cell interactions regulating mandibular and maxillary arch patterning. *Development*. 2000 Jan;127(2):403–12.
 68. Ye R, Li Y, Li X, Li J, Wang J, Zhao S, et al. Occlusal plane canting reduction accompanies mandibular counterclockwise rotation in camouflaging treatment of hyperdivergent skeletal Class II malocclusion. *Angle Orthod*. 2013 Sep;83(5):758–65.
 69. Li J, Kau CH, Wang M. Changes of occlusal plane inclination after orthodontic treatment in different dentoskeletal frames. *Prog Orthod*. 2014;15(1):41-9. doi: 10.1186/s40510-014-0041-1.
 70. Kajii TS, Fujita T, Sakaguchi Y, Shimada K. Osseous changes of the mandibular condyle affect backward-rotation of the mandibular ramus in Angle Class II orthodontic patients with idiopathic condylar resorption of the temporomandibular joint. *Cranio*. 2018 Jan 23;1–8.
 71. Wang N. Review of Cellular Mechanotransduction. *J Phys D Appl Phys*. 2017 Jun 14;50(23).
 72. Pagnozzi LA, Butcher JT. Mechanotransduction Mechanisms in Mitral Valve Physiology and Disease Pathogenesis. *Front Cardiovasc Med*. 2017;22(4):83-8.
 73. Rath-Deschner B, Daratsianos N, Dühr S, Girmann N, Winter J, Kroll F, et al. The significance of RUNX2 in postnatal development of the mandibular condyle. *J Orofac Orthop*. 2010 Jan;71(1):17–31.
 74. Zhang M, Wang JJ, Chen YJ. Effects of mechanical pressure on intracellular calcium release channel and cytoskeletal structure in rabbit mandibular condylar chondrocytes. *Life Sci*. 2006 Apr 18;78(21):2480–7.

75. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 1. The role of mechanotransduction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997 Jul;112(1):8–11.
76. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 2. The role of an osseous connected cellular network. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997 Aug;112(2):221–6.
77. Dai J, Rabie ABM. Gene Therapy to Enhance Condylar Growth Using rAAV-VEGF. *The Angle Orthodontist.* 2008 Jan 1;78(1):89–94. doi: 10.2319/102606-441.1.
78. Ma D, Kou X, Jin J, Xu T, Wu M, Deng L, et al. Hydrostatic Compress Force Enhances the Viability and Decreases the Apoptosis of Condylar Chondrocytes through Integrin-FAK-ERK/PI3K Pathway. *Int J Mol Sci.* 2016 Nov 7;17(11).
79. Wang F, Hu Y, He D, Zhou G, Yang X, Ellis E. Regeneration of subcutaneous tissue-engineered mandibular condyle in nude mice. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Jun;45(6):855–61.

