

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



EXPRESIÓN DEL RECEPTOR ACE2 EN CÉLULAS MADRE DE PULPA DENTAL *IN VITRO*

Por

ENRIQUETA PEDRAZA DEUTSCH

Como requisito parcial para obtener el Grado de

Maestría en Odontología Avanzada

Septiembre, 2024

Maestría en Odontología Avanzada

EXPRESIÓN DEL RECEPTOR ACE2 EN CÉLULAS MADRE DE PULPA DENTAL *IN VITRO*

ENRIQUETA PEDRAZA DEUTSCH

Comité de Tesis

Presidente

Secretario

Vocal

Maestría en Odontología Avanzada

EXPRESIÓN DEL RECEPTOR ACE2 EN CÉLULAS MADRE DE PULPA DENTAL *IN*

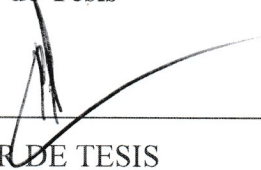
VITRO



TESISTA

ENRIQUETA PEDRAZA DEUTSCH

Comité de Tesis




DIRECTOR DE TESIS

DR. SERGIO EDUARDO NAKAGOSHI CEPEDA



CODIRECTOR DE TESIS

DR. CASIANO DEL ANGEL MOSQUEDA



ASESOR METODOLÓGICO

DRA. EYRA ELVYRA RANGEL PADILLA



ASESOR ESTADÍSTICO

DR. GUSTAVO ISRAEL MARTÍNEZ GONZÁLEZ

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradeceré a mis asesores de tesis el Dr. Sergio Nakagoshi Cepeda y al Dr. Casiano Del Angel Mosqueda por haberme dado apoyo y guía durante este proceso. Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico para la realización de mis estudios. De igual manera a la Dra. Astrid Huidobro subcoordinadora del posgrado por siempre llevar y facilitar nuestros procesos.

Agradezco a todo el equipo administrativo que siempre me recibió con los brazos abiertos Silvia, Isabel, Juliette y Yesenia.

Debo mencionar a personas claves del proceso:

A mis compañeros de generación Mich, Luz, Hilda, Jorge y Job con quienes además de ser compañeros de posgrado, equipo, viajes, conferencias y congresos también pudimos cultivar una amistad muy estrecha y hacer más fácil los momentos difíciles por medio de risas y bromas, estoy segura que esta amistad perdurará por años. A la Dra. Karla Juárez por ser una excelente madrina de generación y unirnos.

Agradezco infinitamente a mi padre el Dr. Luis Alfredo Pedraza Castillo quien ha sido mi inspiración más grande en el camino de la odontología y quien me ha apoyado desde el primer momento en el que yo decidí compartir esta hermosa carrera y convertirnos no solo en padre e hija sino en colegas.

A mi equipo de trabajo Especialidades Dentales por abrirme las puertas y lograr hacer un vínculo de trabajo. Asimismo, a Clarita por apoyarme cuando estuve lejos, estar al pendiente de mí no solo físicamente sino también emocional.

A mi esposo el Ing. Eduardo Cabrera Tijerina por confiar en mí, darme palabras de aliento, ofrecerme su compañía y ser un respaldo incondicional en cada momento de este proceso. Gracias por ser mi roca firme.

A mi mejor amiga, colega y hermana mayor del posgrado la Dra. Martha Cecilia Elizondo Rojas la cual ya comparto 10 años de amistad y tuvimos la dicha de poder no solo cursar la licenciatura juntas sino también nuestro posgrado. Ha sido un placer poder llegar tan lejos juntas y una incertidumbre hasta donde llegaremos.

A mi hermana de generación y amiga la Dra. Michelle Rodríguez Quiñones quien agradezco profundamente el haber sido mi cómplice de la maestría, haber podido forjar una bonita amistad, apoyarnos incondicionalmente todos los días y forjar una amistad que sé que durará muchos años.

Agradezco a Alejandra Rodríguez Sandoval por haber compartido conmigo durante 2 años el mismo hogar y habernos apoyado en nuestro crecimiento personal e intelectual. Gracias amiga por haberme hecho sentir en casa.

Para terminar, agradezco a todas las personas que estuvieron conmigo y aportaron su granito de arena para que yo pudiera llegar a culminar mis estudios de la maestría.

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	13
2. HIPOTESIS	14
3. OBJETIVOS	15
3.1- Objetivo General	15
3.2 Objetivos específicos	15
4. ANTECEDENTES	16
4.1 Células madre	16
4.2 Células madre mesenquimales	17
4.2.1 Células madre mesenquimales de la médula ósea (BMSCs).....	18
4.2.2 Células madre del cordón umbilical (HUCMSCs).....	18
4.2.3 Células madre del tejido adiposo (ADSCs).....	19
4.2.4 Células madre mesenquimales de placenta (PLMSCs).....	20
4.2.5 Células madre mesenquimales del líquido amniótico (hAFSC).....	20
4.3 Células madre de origen dental	21
4.2.1 Células madre de la pulpa dental (DPSCs):.....	22
4.2.2 Células madre de dientes deciduos exfoliados (SHEDs):	22
4.2.3 Células madre del ligamento periodontal (PDLSCs):	22
4.2.4 Células madre de la papila apical (SCAPs):	22
4.2.5 Células progenitoras del folículo dental (DFPCs):.....	22
4.4 Regeneración tisular	24
4.5 COVID-19	25
4.5.1 Pruebas de COVID-19	26
4.5.2 Vacunas de COVID-19	27
4.6 SARS-CoV-2:	28
4.7 Proteína Spike (S)	29
4.8 ACE	30
4.9 ACE2 y SARS-CoV-2	31
5. MÉTODOS	32
5.1 Selección de pacientes	32
5.2 Obtención de piezas dentales	33
5.3 Transporte de piezas dentales	33
5.4 Obtención de pulpa dental	33
5.5 Disgregación de tejido pulpar	34
5.6 Cultivo celular	34
5.7 Microscopía de contraste de fases	35
5.8 Microscopía de fluorescencia	37

6.RESULTADOS	38
6.1 Aislamiento y cultivo de DPSCs.....	38
6.2 Expresión de ACE2 sobre DPSCs	40
7. DISCUSIÓN	41
8. CONCLUSIONES.....	43
9. BIBLIOGRAFÍA CITADA	44
10. RESUMEN BIOGRÁFICO.....	56

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Células madre de origen dental _____	23
2. Tubo eppendorf y centrífuga MiniSpin _____	34
3. Frasco de cultivo e incubadora de CO2 _____	35
4. Frasco de 24 pozos _____	35
5. Frasco de 24 pozos con DPSCs y medio de crecimiento _____	36
6. Microscopía de contraste de fases y EvosFLoid _____	36
7. Colocación de ACE2 sobre DPSCs _____	37
8. Microscopía de fluorescencia. _____	37
9. DPSCs a los 7 días de incubación _____	38
10. DPSCs a los 14 días de incubación _____	39
11. Control negativo _____	40
12. DPSCs con expresión positiva de ACE2. _____	40

NOMENCLATURA

ACE2: Encima convertidora de angiotensina 2

ADSC: Células madre mesenquimales del tejido adiposo

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

BMSC: Células madre mesenquimales de médula ósea

COVID-19: Coronavirus 2019

DFPC: Células progenitoras del folículo dental

DMEM-F12.: Dulbecco's modified eagle medium: nutrient mixture F-12

DPSCs: Células madre de la pulpa dental.

E: Envoltura

hAFSC: Células madre mesenquimales de líquido amniótico

hPSC: Células madre pluripotentes humanas

HUCMSC: Células madre mesenquimales del cordón umbilical

iPSC: Células madre pluripotentes inducidas

M: Membrana

MERS: Síndrome respiratorio de Oriente Medio

MSC: Células madre mesenquimales

N: Nucleocápside

NK: Natural killer

PDLSC: Células madre de ligamento periodontal

PDR-Ag: Prueba diagnóstica rápida de antígenos del SARS-CoV-2

PLMSC: Células madre mesenquimales de placenta

RBD: Dominio de unión al receptor

RT-qPCR: PCR cuantitativa con transcripción inversa

S: Proteína Spike

SARS-Cov 2: Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2

SARS: Síndrome respiratorio agudo severo

SCAPs: Células madre de papila apical

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

SHED: Células madre de dientes deciduos exfoliados

TESISTA: ENRIQUETA PEDRAZA DEUTSCH

DIRECTOR DE TESIS: DR. SERGIO EDUARDO NAKAGOSHI CEPEDA

CODIRECTOR DE TESIS: DR. CASIANO DEL ANGEL MOSQUEDA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

**EXPRESIÓN DEL RECEPTOR ACE2 EN CÉLULAS MADRE DE LA PULPA
DENTAL *IN VITRO***

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es un receptor localizado en la membrana celular a través de la cual ingresa el SARS-CoV-2 a las células huésped. Es expresada en células del miocardio, riñones y pulmones, sin embargo, se desconoce su expresión en células madre de pulpa dental (DPSCs). **OBJETIVO:** Identificar la expresión del receptor ACE2 en DPSCs *in vitro*. **MÉTODOS:** Las DPSCs fueron aisladas de terceros molares humanos utilizando odontosección selectiva. Las células fueron cultivadas en frascos hasta alcanzar una confluencia celular del 100%. Posteriormente las células fueron caracterizadas utilizando el marcador mesenquimal CD146. A continuación, fueron sembradas en placas de 24 pozos analizando su morfología mediante microscopía de contraste de fases. Finalmente, las células fueron incubadas con el anticuerpo primario ANTI-ACE2 humano conjugado con AlexaFlour 488 y una tinción nuclear con DAPI para ser visualizadas mediante microscopía de fluorescencia. **RESULTADOS:** Las DPSCs fueron aisladas y cultivadas observando morfologías fibroblásticas y alargadas en forma de huso con núcleo central ovalado. Las DPSCs fueron capaces de expresar de manera positiva el receptor ACE2 en contraste con el control negativo posterior a la inmunocitoquímica. **CONCLUSIONES:** Las DPSCs pueden ser una ventana de entrada para el virus del SARS-CoV-2 debido a la expresión positiva de receptor ACE2. **PALABRAS CLAVE:** células madre mesenquimales, células madre de pulpa dental, receptor ACE2, SARS-CoV2, microscopía de fluorescencia

TESISTA: ENRIQUETA PEDRAZA DEUTSCH

DIRECTOR DE TESIS: DR. SERGIO EDUARDO NAKAGOSHI CEPEDA

CODIRECTOR DE TESIS: DR. CASIANO DEL ANGEL MOSQUEDA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

**EXPRESSION OF THE ACE2 RECEPTOR IN STEM CELLS OF THE DENTAL
PULP *IN VITRO***

ABSTRACT

INTRODUCTION: Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a receptor located in the cell membrane through which SARS-CoV-2 enters host cells. It is expressed in cells of the myocardium, kidneys and lungs, however, its expression in dental pulp stem cells (DPSCs) is unknown. **OBJECTIVE:** Identify the expression of the ACE2 receptor in DPSCs in vitro. **METHODS:** DPSCs were isolated from human third molars using selective odontosection. The cells were cultured in flasks until reaching 100% cell confluency. Subsequently, the cells were characterized using the mesenchymal marker CD146. Next, they were seeded in 24-well plates and their morphology was analyzed using phase contrast microscopy. Finally, the cells were incubated with the primary antibody human ANTI-ACE2 conjugated with AlexaFlour 488 and a nuclear stain with DAPI to be visualized by fluorescence microscopy. **RESULTS:** The DPSCs were isolated and cultured observing fibroblastic and elongated spindle-shaped morphologies with an oval central nucleus. DPSCs were able to positively express the ACE2 receptor in contrast to the negative control after immunocytochemistry. **CONCLUSIONS:** DPSCs may be a window of entry for the SARS-CoV-2 virus due to the positive expression of the ACE2 receptor. **KEYWORDS:** mesenchymal stem cells, dental pulp stem cells, ACE2 receptor, SARS-CoV2, fluorescence microscopy

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus-2 el cual es responsable del síndrome respiratorio agudo severo SARS-CoV-2), caracterizado por una respuesta hiperinflamatoria, daño vascular, microangiopatía, angiogénesis y trombosis generalizada (1). La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) es un receptor funcional localizado en las membranas celulares y a través del cual el COVID-19 ingresa a las células huésped y expresándose en gran medida en el miocardio, riñones y pulmones (2).

Las células madre mesenquimales (MSC) tienen un gran potencial para la medicina regenerativa debido a su capacidad de autorrenovación y diferenciación en células específicas de tejido, como osteoblastos, condrocitos y adipocitos. (3). Las MSCs derivadas de los dientes se han identificado como una fuente prometedora de células madre en la medicina dental (4). Las células madre de la pulpa dental (DPSCs) han recibido atención como alternativa terapéutica en la medicina regenerativa ya que posee importantes capacidades inmunomoduladores (5).

El propósito de este estudio fue evaluar si la expresión del marcador endotelial ACE2 en DPSCs, hipotetizando la expresión positiva de este marcador. Para ello, se obtuvieron las DPSCs de terceros molares humanos mediante odontosección selectiva. Posteriormente que se cultivaron en frascos y placas de 24 pozos, evaluando su crecimiento por medio de microscopia de contraste de fases se evaluó su adecuada reproducción. Finalmente se evaluó la expresión ACE2 utilizando inmunocitoquímica. Actualmente se desconoce si el receptor ACE2 se expresa en DPSCs, ya que no existe literatura previa.

Nuestros resultados aportan evidencia de que existe una expresión positiva del receptor ACE2 en DPSCs, sugiriendo una relación de estas células con la infección por COVID-19.

2. HIPOTESIS

Existe una expresión positiva del receptor ACE2 en DPSCs *in vitro*.

3. OBJETIVOS

3.1- Objetivo General

Identificar la expresión del receptor ACE2 en DPSCs *in vitro*.

3.2 Objetivos específicos

- Aislar y cultivar una población de DPSCs utilizando disociación enzimática.

- Analizar la morfología de las DPSCs cultivadas utilizando microscopía de contraste de fases.

- Evaluar la expresión del receptor ACE2 sobre DPSCs por medio de microscopía de fluorescencia.

4. ANTECEDENTES

4.1 Células madre

Las células madre son células que tienen la capacidad de autorrenovarse, es decir, pueden dividirse y generar copias de sí mismas (6).

Las células madre poseen características especiales que las distinguen de otras células del cuerpo (7):

- **Indiferenciadas:**
Significa que estas células no tienen una función específica determinada y tienen la capacidad de convertirse en diferentes tipos celulares especializados (8).
- **Capacidad de proliferación amplia (autorrenovación):** Las células madre pueden dividirse indefinidamente y multiplicarse. Este proceso es esencial para mantener un suministro continuo de células madre en el cuerpo. (9).
- **Origen clonal:**
Las células madre generalmente provienen de una sola célula madre inicial. A medida que se dividen, pueden formar una población de células hijas que conservan las mismas capacidades de autorrenovación y diferenciación (10).
- **Capacidad de diferenciación en diversos tipos de células y tejidos (potentes):**
Las células madre tienen el potencial de transformarse en células especializadas que cumplen funciones específicas en distintos tejidos u órganos del cuerpo.

Las células madre han despertado interés en el campo biomédico debido a la posibilidad de ser utilizadas como vectores para la administración de medicamentos (11). Su potencial único las hace valiosas en el campo de la regeneración de tejidos y tratamiento de enfermedades, ya que pueden reemplazar o reparar células y tejidos dañados. (12) .

Existen tres principales tipos de células madre:

- Células madre adultas: Estas células se encuentran en tejidos adultos y tienen la capacidad de generar células especializadas de su tejido de origen (13).
- Células madre embrionarias: Se obtienen de embriones en las primeras etapas de desarrollo y tienen la capacidad de diferenciarse en cualquier tipo celular del cuerpo (14).
- Células madre pluripotentes inducidas (iPSC): Estas células se generan en el laboratorio a partir de células adultas, como células de la piel o células sanguíneas. (15).

Además, estas células de acuerdo a su potencial de diferenciación pueden clasificarse en:

- Totipotentes: Pueden convertirse en un organismo completo (16).
- Pluripotentes: Estas células tienen la capacidad de diferenciarse en células de los tres tipos de capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo) (17).
- Multipotentes: Se encuentran en tejidos adultos y pueden diferenciarse en células de uno o varios tipos relacionados (18).
- Unipotentes: Estas células tienen la capacidad de diferenciarse en un solo tipo celular específico. (19)

4.2 Células madre mesenquimales

Las células madre mesenquimales (MSC) tienen un gran potencial para la medicina regenerativa debido a su capacidad de autorrenovación y diferenciación en células específicas de tejido, como osteoblastos, condrocitos y adipocitos. (3).

Las MSC son células madre pluripotentes con capacidades de autorrenovación y diferenciación multidireccional. (20).

Estas MSC presentan un enorme potencial terapéutico debido a sus indispensables propiedades regenerativas, reparadoras, angiogénicas, antiapoptóticas e inmunosupresoras (21).

4.2.1 Células madre mesenquimales de la médula ósea (BMSCs)

Las células madre mesenquimales/estromales de la médula ósea (BMSCs), conocidas como células multipotentes, se utilizan ampliamente en el tratamiento de diversas enfermedades gracias a sus propiedades autorrenovables, de diferenciación e inmunomoduladoras (22).

En este sentido, las BMSCs se han propuesto y descrito como un recurso celular prometedor debido a su alto rendimiento de células aisladas con potencial de formación de colonias, capacidad de autorrenovación, expresión de marcadores de superficie de MSCs y capacidades de diferenciación de múltiples linajes *in vitro* (23).

Se han convertido en una fuente importante de células semilla para la terapia génica, la ingeniería de tejidos, la terapia de reemplazo celular y la medicina regenerativa (24).

Se han demostrado interacciones significativas entre las MSC y las células del sistema inmunológico: se descubrió que las MSC regulan a la baja los linfocitos T y B, las células asesinas naturales (NK) y las células presentadoras de antígenos a través de varios mecanismos, incluida la interacción entre células y la producción de factores solubles (25).

Han resultado ser muy efectivas y prometedoras en términos de enfermedades esqueléticas, especialmente en comparación con las otras fuentes de MSCs (26).

4.2.2 Células madre del cordón umbilical (HUCMSCs)

El cordón umbilical humano es una fuente prometedora de células madre mesenquimales (HUCMSC). A diferencia de las células madre de la médula ósea, las HUCMSCs tienen un procedimiento de recolección indoloro y propiedades de autorrenovación más rápidas (27).

Debido a sus atributos únicos, que incluyen la autorrenovación, la multipotencia y la accesibilidad concomitante con su capacidad inmunosupresora y menores preocupaciones éticas, la terapia con HUCMSC se describe como opciones terapéuticas alentadoras en terapias basadas en células (28).

Se ha demostrado que la diferenciación, la migración y las propiedades protectoras de las HUCMSC son superiores en comparación con otros tipos de células madre (29).

Las HUCMSC o de la gelatina de Wharton (WJ) han atraído un interés sustancial debido a su potencial para aumentar los enfoques terapéuticos para una amplia gama de trastornos. diversas enfermedades, incluidas las que afectan los tejidos óseos, cartilagosos, cutáneos, hepáticos, renales, neurales, pulmonares, cardiovasculares, musculares y retinianos, así como afecciones como el cáncer, la diabetes, la sepsis y otras (30).

4.2.3 Células madre del tejido adiposo (ADSCs)

Las células madre derivadas del tejido adiposo (ADSCs) son células madre mesenquimales que se encuentran en el tejido subcutáneo en la base del folículo piloso (células de la papila dérmica), en las láminas dérmicas (células de la lámina dérmica), en la dermis interfolicular y en el tejido de la hipodermis (31).

La creencia sostenida durante mucho tiempo sobre el tejido adiposo era que era relativamente inerte en términos de actividad biológica. Se creía que su función principal era el almacenamiento de energía; sin embargo, esto se hizo añicos con el descubrimiento de las adipocinas (32).

Las ADSCs también son potentes antiinflamatorias debido a su capacidad inherente para regular el sistema inmunológico mediante la secreción de citocinas antiinflamatorias y factores de crecimiento que desempeñan un papel crucial en la patología de muchas enfermedades, incluidas la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus, la enfermedad de Crohn, el LES y la enfermedad de injerto contra huésped (33).

Actúan en múltiples niveles de control y se comunican con los sistemas orgánicos para ajustar la respuesta inmunitaria, proporcionar señales para la diferenciación, la migración y las reacciones enzimáticas, y equilibrar las demandas regenerativas de la homeostasis tisular equilibrada (34).

Son multipotentes y pueden diferenciarse en varios tipos de células, incluidos osteocitos, adipocitos, células neuronales, células endoteliales vasculares, cardiomiocitos, células β pancreáticas y hepatocitos (35).

4.2.4 Células madre mesenquimales de placenta (PLMSCs)

La placenta representa un reservorio de células progenitoras, células madre y células epiteliales que, según se ha demostrado, se diferencian en varios tipos, incluidos los linajes adipogénico, osteogénico, miogénico, hepatogénico, cardíaco, pancreático, endotelial, pulmonar y neurogénico (36).

Las células madre mesenquimales derivadas de la placenta (PLMSCs) que se pueden recolectar sin utilizar ningún procedimiento invasivo a partir de un tejido descartado son uno de los tipos importantes de células madre mesenquimales para aplicaciones terapéuticas (37).

4.2.5 Células madre mesenquimales del líquido amniótico (hAFSC)

Las MSC, que poseen capacidades notables, se encuentran en el líquido amniótico (FA). Los hallazgos de varios estudios han demostrado los beneficios potenciales de estas células en aplicaciones de medicina regenerativa (38).

Los investigadores han identificado el líquido amniótico como una fuente sin explotar de células madre que son multipotentes, poseen propiedades inmunomoduladoras y no tienen las limitaciones éticas y legales de las células madre embrionarias (39).

Las hAFSC se pueden aislar y cultivar fácilmente a partir del líquido amniótico, que se considera un desecho médico. Por lo tanto, el líquido amniótico puede ser una fuente de células para la terapia con MSC de enfermedades inflamatorias (40). Muestran ventajas por muchas razones, incluida la posibilidad de aislamiento no invasivo, multipotencia, autorrenovación, baja inmunogenicidad, propiedades antiinflamatorias y no tumorigénicas y un problema ético mínimo (41).

4.3 Células madre de origen dental

Las células madre mesenquimales (MSCs) derivadas de los dientes se han identificado como una fuente prometedora de células madre en la medicina dental (4). Estas células tienen características únicas que las hacen valiosas para diversas aplicaciones:

- **Origen y disponibilidad:** Se pueden obtener de diferentes estructuras dentales como la pulpa dental, el ligamento periodontal, y el hueso (42). Estas fuentes son accesibles y pueden ser obtenidas de dientes deciduos o permanentes durante procedimientos dentales rutinarios (43).
- **Capacidad de diferenciación:** Las MSCs de los dientes tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos celulares, incluyendo odontoblastos (células formadoras de dentina), osteoblastos (células formadoras de hueso), condrocitos (células formadoras de cartílago) y adipocitos (células formadoras de grasa). Esto las hace útiles para la regeneración de tejidos dentales dañados.
- **Potencial terapéutico:** Se investiga activamente el uso de MSC dentales en terapias regenerativas para reparar y regenerar tejidos dentales y periodontales afectados por enfermedades como la caries dental, la enfermedad periodontal y las lesiones traumáticas (44).

Se han identificado y caracterizado varios tipos de células madre y progenitoras derivadas de tejidos dentales humanos:

4.2.1 Células madre de la pulpa dental (DPSCs):

Las DPSCs se encuentran en la pulpa dental, el tejido blando ubicado en el centro del diente. Se caracterizan por su capacidad de autorrenovación y su capacidad de diferenciarse en múltiples tipos celulares, como odontoblastos, osteoblastos y células adiposas. Estas células han mostrado promesa en la regeneración de tejido dental, el tratamiento de enfermedades pulpares y la investigación de nuevas terapias para otras condiciones médicas (45).

4.2.2 Células madre de dientes deciduos exfoliados (SHEDs):

Se obtienen de los dientes deciduos que han sido naturalmente exfoliados. Son altamente proliferativas y pueden diferenciarse en células osteogénicas, adipogénicas y neurales. Tienen potencial para la regeneración de tejidos dentales y la terapia celular en neurología (46).

4.2.3 Células madre del ligamento periodontal (PDLSCs):

Se encuentran en el ligamento periodontal que une el diente al hueso alveolar. Tienen capacidad de diferenciarse en células osteogénicas, fibroblastos y cementoblastos. Importantes para la regeneración del ligamento periodontal y el hueso alveolar en enfermedades periodontales (47).

4.2.4 Células madre de la papila apical (SCAPs):

Se localizan en la papila apical, una estructura en la punta de la raíz dental. Pueden diferenciarse en odontoblastos y células de la pulpa dental. Útiles para la regeneración de la pulpa dental y el desarrollo de tratamientos de endodoncia regenerativa (48).

4.2.5 Células progenitoras del folículo dental (DFPCs):

Se encuentran en el folículo dental que rodea el diente en desarrollo. Tienen capacidad de diferenciarse en cementoblastos, fibroblastos y células osteogénicas. Importantes para la formación del diente y la regeneración del cemento dental (49).

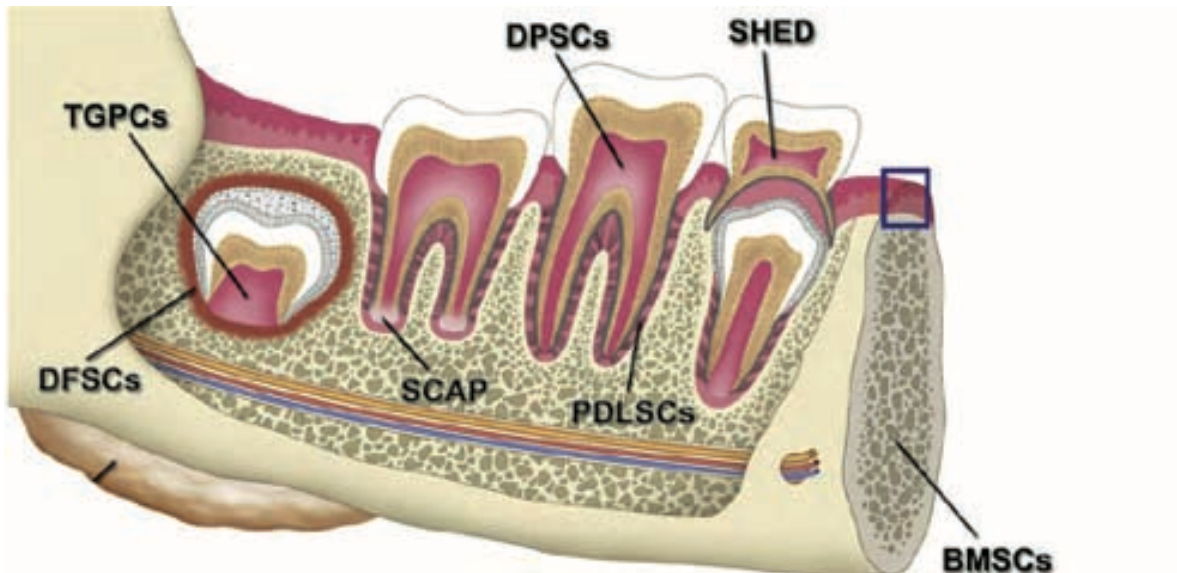


Figura 1. Células madre de origen dental

Estas células madre y progenitoras derivadas de tejidos dentales ofrecen un potencial significativo en la medicina regenerativa dental, permitiendo el desarrollo de nuevas terapias para tratar diversas enfermedades y lesiones relacionadas con los tejidos dentales y periodontales.

Las células madre en el sistema orofacial, específicamente las DPSCs, fueron identificadas por primera vez a principios de la década de 2000 (23). Este descubrimiento marcó un avance significativo en la investigación biomédica y dental, ya que proporcionó una nueva fuente de células madre con potencial terapéutico en odontología y medicina regenerativa (50).

La pulpa dental se ha identificado como una fuente muy atractiva de células madre mesenquimales, como DPSCs. Esto se debe a varias razones clave:

- **Procedimiento no invasivo:** La obtención de DPSCs no requiere procedimientos quirúrgicos invasivos adicionales. Por lo general, se pueden recolectar después de extracciones dentales rutinarias, como la extracción de muelas supernumerarias o del

juicio. Esto minimiza el riesgo para el paciente y reduce la incomodidad asociada con la recolección de tejidos (51).

- **Accesibilidad:** La pulpa dental es accesible y se puede obtener de dientes deciduos o permanentes. Incluso en el caso de dientes permanentes, la recolección de la pulpa dental no afecta significativamente la función o la estética dental, ya que el tejido dental restante puede continuar cumpliendo su función normal (52).
- **Capacidad proliferativa y multipotencialidad:** Las DPSCs y otras células madre derivadas de la pulpa dental muestran una alta capacidad proliferativa en cultivo celular, lo que permite obtener una cantidad suficiente de células para aplicaciones terapéuticas (53). Además, estas células son multipotentes, lo que significa que tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos celulares, incluyendo osteoblastos, adipocitos, condrocitos y otros, lo cual es crucial para su uso en medicina regenerativa. (54).

4.4 Regeneración tisular

La terapia celular regenerativa nos ha proporcionado una plataforma inigualable para evaluar nuevos métodos potencialmente efectivos para tratar enfermedades neurodegenerativas durante las últimas dos décadas (55). La terapia celular ha sido identificada como un método eficaz para regenerar el tejido dañado (56).

Las células madre pluripotentes humanas (hPSCs) se utilizan en el cribado de descubrimiento de fármacos, modelos de enfermedades y medicina regenerativa (57).

El uso de iPSCs en la investigación ha sido doble, ya que se han utilizado para el modelado de enfermedades humanas, así como por la posibilidad de generar nuevas terapias. Particularmente en enfermedades humanas complejas, como las enfermedades neurodegenerativas (58).

Actualmente, el desarrollo e identificación de hPSCs permite la adquisición de una gran cantidad de células neuronales para mejorar la recuperación celular después de trastornos neurodegenerativos (59). Al mismo tiempo, se están descubriendo los papeles de los distintos

tipos de células en la patología neurodegenerativa mediante estudios genéticos y de células individuales (60).

Las MSCs expandidas in vitro se emplean como terapias para enfermedades autoinmunes, fallas orgánicas y muchos otros trastornos crónicos. Sorprendentemente, las funciones reparadoras y de mantenimiento homeostático de las MSC dependen de su interacción con el microambiente inflamatorio (61). La evidencia emergente indica que el efecto inmunomodulador de las MSC se atribuye principalmente a la vía paracrina (62).

La investigación sobre el uso de MSCs para la regeneración tisular tiene el potencial de influir significativamente en las estrategias de tratamiento periodontal en el futuro (63).

Las MSCs autorenewan para mantener un grupo de células que se pueden activar para reemplazar células diferenciadas terminalmente (por ejemplo, odontoblastos) o para permitir la cicatrización de heridas (por ejemplo, puente de dentina en exposiciones pulpares y cicatrización de tejidos periodontales después de la cirugía (64)(65).

4.5 COVID-19

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha sido responsable de una pandemia mundial desde marzo de 2020 (1).

Este brote se originó en China y desde entonces ha expandido sus efectos devastadores a nivel global de manera rápida y significativa (66).

Cada vez hay más pruebas que demuestran que la transmisión de persona a persona del virus afecta principalmente al tracto respiratorio superior. Posteriormente, puede causar daños en el tracto respiratorio inferior, lo cual puede llevar a casos graves de neumonía (67).

El período medio de incubación es de 6.4 días. Aunque la enfermedad es leve en la mayoría de los pacientes, algunos desarrollan hipoxia grave que requiere hospitalización y ventilación mecánica (68).

La infección por COVID-19 provoca una variedad de síntomas que incluyen fiebre, tos seca, fatiga generalizada, síntomas respiratorios como dificultad para respirar, y en algunos casos, síntomas gastrointestinales como diarrea y dolor de garganta (69).

Estos síntomas pueden ser similares a los del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), una complicación grave que puede desarrollarse en casos severos de COVID-19 (70).

Se propaga principalmente a través de gotículas respiratorias que son liberadas cuando una persona infectada estornuda, tose, habla o respira. Estas gotículas pueden contener partículas virales del SARS-CoV-2 y pueden ser inhaladas por personas cercanas o depositarse en superficies cercanas, donde el virus puede permanecer viable durante cierto tiempo (71).

Es una enfermedad multisintomática que ha tenido un impacto global debido a su capacidad de propagarse rápidamente y su tasa de mortalidad relativamente alta (72).

4.5.1 Pruebas de COVID-19

La precisión, la sensibilidad, la especificidad, el tiempo hasta el resultado y el coste de las pruebas son los parámetros básicos de estas pruebas, e incluso pequeñas mejoras en cualquiera de ellas pueden tener un impacto significativo en la vida en muchos países del mundo (73).

Las pruebas diagnósticas para COVID-19 se dividen en dos categorías principales: pruebas moleculares que detectan el ARN viral y pruebas serológicas que detectan inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 (74).

Las pruebas basadas en PCR cuantitativa con transcripción inversa (RT-qPCR) se utilizan ampliamente para diagnosticar la enfermedad por COVID-19 (75). Las pruebas moleculares, como la PCR, son muy sensibles y específicas para detectar el ARN viral y son recomendadas por la OMS para confirmar el diagnóstico en personas sintomáticas y para activar las medidas de Salud pública (76).

Una clara ventaja de estas pruebas sobre la RT-qPCR es que pueden identificar a las personas previamente infectadas por SARS-CoV-2, incluso si nunca se sometieron a pruebas mientras estaban gravemente enfermas (77).

La prueba diagnóstica rápida de antígenos del SARS-CoV-2 (PDR-Ag) para la detección del SARS-CoV-2 son más sencillas, rápidas y menos costosas que la RT-qPCR (76).

Las estrategias de prueba que utilizan pruebas rápidas de antígenos para detectar la infección actual tienen el potencial de aumentar el acceso a las pruebas, acelerar la detección de la infección e informar las decisiones de gestión clínica y de salud pública para reducir la transmisión (78).

La PDR-Ag, cuando se utilizan adecuadamente, son herramientas prometedoras para ampliar la realización de pruebas y garantizar que se puedan aplicar sin demora las medidas de gestión de los pacientes y de salud pública (79).

4.5.2 Vacunas de COVID-19

Desde la primera aplicación exitosa del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) como agente de vacuna en un estudio preclínico hace casi 30 años, se han logrado numerosos avances en el campo de las tecnologías terapéuticas del ARNm (80).

Las vacunas de ARNm contra la COVID-19 representan una nueva clase de productos de vacunas, que consisten en cadenas sintéticas de ARNm que codifican la glicoproteína Spike del SARS-CoV-2, empaquetadas en nanopartículas lipídicas para administrar el ARNm a las células (81).

Debido al escape de antígenos causado por la mutación de las variantes, la eficacia de las vacunas, que actualmente son el principal medio de prevención y tratamiento, se ha visto afectada en diversos grados (82).

Estas vacunas pueden proteger a los receptores de una infección por SARS-CoV-2 mediante la formación de anticuerpos y proporcionar inmunidad contra una infección por SARS-CoV-2 (83).

Las reacciones adversas consistieron en dolor transitorio en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, dolor muscular, fatiga, fiebre y escalofríos (84).

4.6 SARS-CoV-2:

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus conocido que infecta a los humanos, y junto con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), los únicos que causan enfermedades graves (85).

Pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae* con el genoma de ARN más grande, codifica un total de 29 proteínas. Estas proteínas no estructurales, estructurales y accesorias participan en la entrada a las células huésped, la replicación y transcripción del genoma y el ensamblaje y liberación viral (86).

La tasa de mutación es alta entre los virus de ARN y, en particular, la replicación del coronavirus es propensa a errores con una tasa de mutación estimada de 4×10^{-4} sustituciones de nucleótidos por sitio por año (87).

El genoma viral contiene cuatro proteínas estructurales principales: la spike (S), la membrana (M), la envoltura (E) y la proteína de la nucleocápside (N) codificada dentro del extremo 3' del genoma (88).

Las características principales del SARS-CoV-2

1. **Virus envuelto:** tiene una membrana lipídica que lo rodea, derivada de la célula huésped, que es crucial para su estructura y función (89). Es un virus de ARN envuelto de cadena

positiva con un genoma de ARN monocatenario de aproximadamente 30,000 nucleótidos. El genoma del SARS-CoV-2 codifica 29 proteínas, incluidas 16 proteínas no estructurales, 4 estructurales y 9 accesorias (90).

2. **Genoma de ARN monocatenario positivo:** Indica que el material genético del virus está compuesto por ARN de una sola hebra, y esta hebra es directamente utilizada como ARN mensajero para la traducción de proteínas virales (91).
3. **Se une a la enzima convertidora de angiotensina (ACE2):** El SARS-CoV-2 utiliza la proteína ACE2, que se encuentra en la superficie de algunas células humanas, como receptor para ingresar y infectar las células del sistema respiratorio, entre otras (92).

4.7 Proteína Spike (S)

Los coronavirus se distinguen por una proteína spike (S) con forma de clavo, que desempeña un papel clave en la patogénesis, la evolución y la transmisión viral (93).

La proteína S tiene un papel importante en la invasión celular de los virus y es el objetivo de varias vacunas y recursos terapéuticos, como los anticuerpos monoclonales (94).

La proteína S del virus SARS-CoV-2 es una proteína de la envoltura responsable de la unión al receptor ACE2, lo que impulsa la posterior entrada en las células huésped. La existencia de múltiples enlaces disulfuro en la proteína S la hace potencialmente susceptible a la escisión reductora (95).

Primero se une a un receptor en la superficie de la célula huésped a través de su subunidad S1 y luego fusiona las membranas virales y del huésped a través de su subunidad S2 (96).

El SARS-CoV-2 induce sincitios cuando la proteína S en la superficie de una célula infectada interactúa con los receptores en las células vecinas (97).

La proteína S guía al virus para que se adhiera a la célula huésped. La proteína S de la espiga contiene un dominio de unión al receptor (RBD), un dominio de fusión y un dominio transmembrana. El RBD de la proteína S de la espiga se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para iniciar la entrada celular (98).

Los anticuerpos neutralizantes que se dirigen a cuatro regiones clave dentro de la proteína S del SARS-CoV-2, a saber, el dominio N-terminal y el dominio de unión al receptor en la subunidad S1, y la región de la hélice del tallo y la región del péptido de fusión en la subunidad S2 (99).

Dado que el SARS-CoV-2 utiliza la proteína S para entrar en la célula huésped, es uno de los objetivos preferidos para elaborar vacunas o terapias contra el SARS-CoV-2(100).

4.8 ACE

La enzima convertidora de angiotensina (ACE) como ACE2 son metaloproteasas con una alta similitud en su estructura, y desempeñan funciones catalíticas esenciales en la regulación del sistema renina-angiotensina (RAS) (101).

La ACE es realmente crucial en el proceso de regulación de la presión arterial, ya que convierte la angiotensina I en angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor y también degrada la bradicinina, un potente vasodilatador. Esta actividad dual la posiciona como un regulador clave en la homeostasis cardiovascular (102).

La enzima convertidora de angiotensina 1 (ACE-1), es una proteína integral de membrana, lo que significa que está unida a la membrana celular y tiene sus sitios activos orientados hacia los espacios extracelulares. ACE2 es una peptidasa y ectoenzima dependiente de zinc que se expresa en varios tipos de células en el cuerpo humano. Funciona contrarrestando la actividad de la ACE en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (103).

ACE2 tiene la capacidad de convertir angiotensina II en angiotensina. Esta conversión tiene efectos opuestos a los de angiotensina II, como la vasodilatación y la regulación de la presión arterial, entre otros beneficios fisiológicos (104).

4.9 ACE2 y SARS-CoV-2

El virus utiliza el receptor ACE2 para ingresar a las células hospedadoras. ACE2, además de su función en el sistema renina-angiotensina-aldosterona como contrapeso a la ACE, también se expresa a lo largo del epitelio alveolar del tracto respiratorio inferior (2).

Esta ubicación en el tracto respiratorio es particularmente relevante en el contexto de enfermedades respiratorias, ya que facilita la interacción del virus con las células pulmonares. En el caso del SARS-CoV-2, el virus responsable de la COVID-19, la proteína S viral se une específicamente al receptor ACE2 en las células humanas para iniciar la infección (105).

La etapa de invasión del virus SARS-CoV-2, que implica el reconocimiento de la proteína S por los receptores en las células diana. La proteína S se une principalmente al receptor ACE2, que actúa como el receptor principal para la entrada del virus en las células humanas (106).

La unión de la proteína S al ACE2 permite que el virus ingrese a las células humanas, facilitando así la infección por SARS-CoV-2 y la propagación de la enfermedad COVID-19 (61). Esta dualidad en la función de ACE2 es crucial para comprender cómo el virus aprovecha una vía celular esencial para su entrada y replicación, al tiempo que puede tener implicaciones en la fisiopatología de la enfermedad y enfoques terapéuticos potenciales (107).

Alteraciones en la producción o funcionamiento de ACE2 pueden tener consecuencias significativas para la salud cardiovascular. Por ejemplo, la disminución de ACE2 podría contribuir a la disfunción endotelial, la hipertensión y la aterosclerosis, que es un proceso relacionado con la acumulación de placa en las arterias (108).

5. MÉTODOS

Universo de estudio

Adultos jóvenes entre 18 – 24 años de edad sin distinción de género.

Tamaño de muestra

- N= 20 terceros molares.

Criterios de inclusión

- Terceros molares superiores o inferiores erupcionados.

Criterios de exclusión

- Terceros molares seccionados o fracturados.
- Terceros molares con caries.
-

5.1 Selección de pacientes

Los donadores se reclutaron del posgrado de Odontología Avanzada de la UANL mediante historias clínicas. Se obtuvieron 20 terceros molares extraídos de pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 24 años. El protocolo se aprobó por el Comité de Ética de la Facultad. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes que cumplieron con los criterios para la donación de órganos dentarios.

5.2 Obtención de piezas dentales

Se realizó un protocolo modificado para asegurar la vitalidad y óptimas condiciones del tejido pulpar. Inicialmente, se indicó a los donadores el uso de un colutorio bucal de clorhexidina al 0.12% durante una semana antes de la cita, con el objetivo de reducir la carga bacteriana y prevenir la contaminación de los tejidos periapicales después de la extracción dental.

Una vez completado el período de profilaxis, se procedió a realizar las extracciones de los terceros molares. Se aplicó benzocaína en gel al 20% en el sitio de la punción, seguida de la infiltración con anestesia Scandonest 2% especial solución inyectable (equivalente a 36 mg/0.018 mL).

El procedimiento se llevó a cabo de manera atraumática y en el menor tiempo posible para garantizar la integridad del tejido dental y pulpar. Se utilizó un instrumento quirúrgico tipo Hollenback para la debridación del tejido blando. Posteriormente, las piezas dentales fueron luxadas con elevadores rectos de hoja estrecha y ancha.

5.3 Transporte de piezas dentales

Las piezas dentales se lavaron con buffer de fosfatos 1X (PBS) y luego se colocaron en una solución de transporte compuesta por PBS, penicilina 100 U/mL, estreptomina 100 µg/mL y anfotericina B 0.25 µg/mL (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA).

5.4 Obtención de pulpa dental

Se obtuvieron muestras de pulpa dental de 20 terceros molares humanos extraídos de pacientes sanos por razones de ortodoncia. Finalmente, se incluyó en el estudio únicamente el tejido del paciente más joven, de 18 años. Una vez en el laboratorio, la pulpa dental de los terceros molares fue extraída mediante odontosección selectiva a nivel del cuello anatómico. Posteriormente, las muestras obtenidas fueron colocadas en tubos Eppendorf de 1.5 ml con 1 ml de solución de transporte. Las muestras fueron etiquetadas y almacenadas en refrigeración a 4°C.

5.5 Disgregación de tejido pulpar

El tejido pulpar obtenido se colocó en una solución de 3 mg/ml de colagenasa tipo 1 y 4 mg/ml de dispasa (Sigma-Aldrich) durante 30 minutos a 37°C en baño María. Después del tiempo de digestión enzimática, la muestra se lavó tres veces con PBS 1X mediante centrifugación a 1200 rpm durante 10 minutos. Finalmente, el botón celular fue resuspendido y filtrado a través de una malla de nylon de 70 µm (BD Biosciences, San Jose, CA, USA).

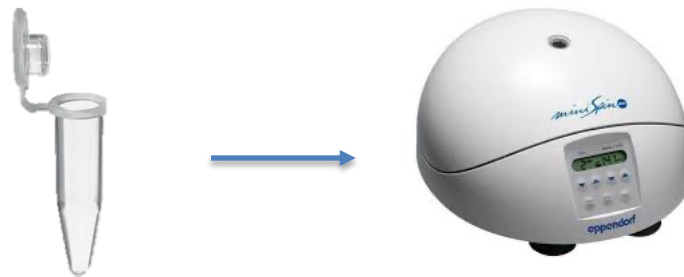


Figura 2. Tubo eppendorf y centrifuga MiniSpin.

5.6 Cultivo celular

La suspensión celular fue centrifugada a 1200 rpm durante 10 minutos realizando 2 lavados con PBS. Posteriormente se suspendieron en Dulbecco's modified eagle's medium (DMEM-F12) suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) (Gibco-Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina, 100 4g/mL de estreptomicina y 0.25 4g/mL de anfotericina B (Sigma-Aldrich). Las células fueron cultivadas a 37 °C en una atmosfera con 95% de humedad y 5% de CO₂ durante 3 semanas.

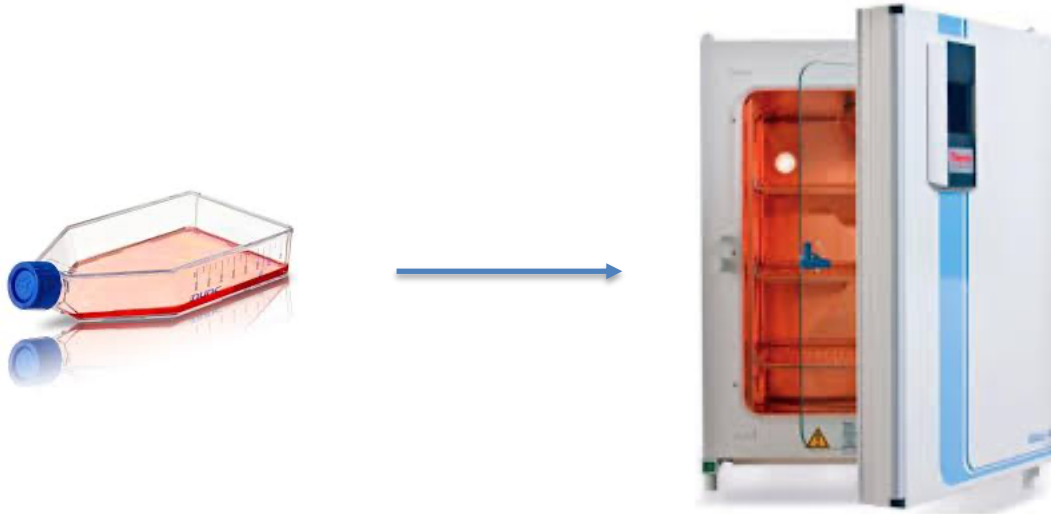


Figura 3. Frasco de cultivo e incubadora de CO₂.

5.7 Microscopía de contraste de fases

Se obtuvieron las células previamente cultivadas y se colocaron en placas de cultivo de 24 pozos. Las células fueron cultivadas a 37 °C en una atmosfera con 95% de humedad y 5% de CO₂ durante 2 semanas en la placa. Se observó la presencia de las DPSCs así como su morfología mediante microscopía de contraste de fases.

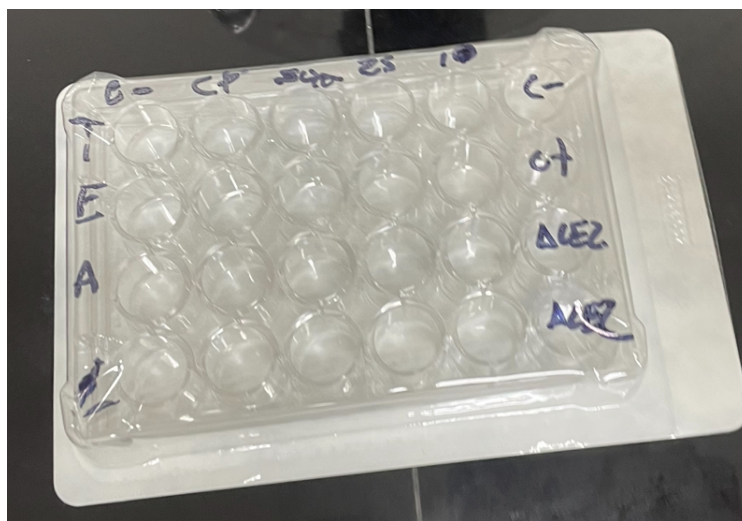


Figura 4. Caja de 24 pozos esteril.

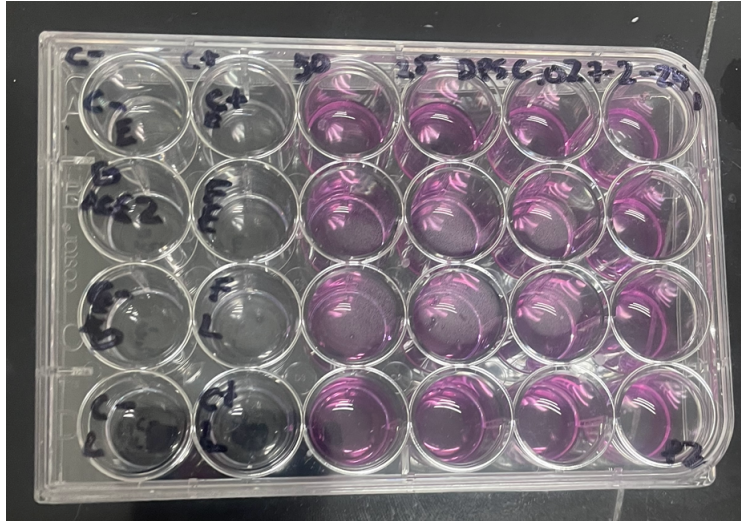


Figura 5. Caja de 24 pozos con DPSCs y medio de crecimiento.



Figura 6. Microscopía de contraste de fases y EvosFLoid

5.8 Microscopía de fluorescencia

A continuación, las células fueron incubadas con el anticuerpo monoclonal primario ACE2 anti-humano conjugado con el fluoroforo Alexa-Fluor488 a una concentración de 2 $\mu\text{g/ml}$ durante toda la noche. Posteriormente, se incubaron nuevamente las células con la tinción nuclear 4',6-Diamidino-2-phenylindole dihydrochloride (DAPI). Finalmente, las células fueron observadas bajo el microscopio de fluorescencia EvosFLoid para detección de la expresión del anticuerpo a una longitud de onda de 488 nm.

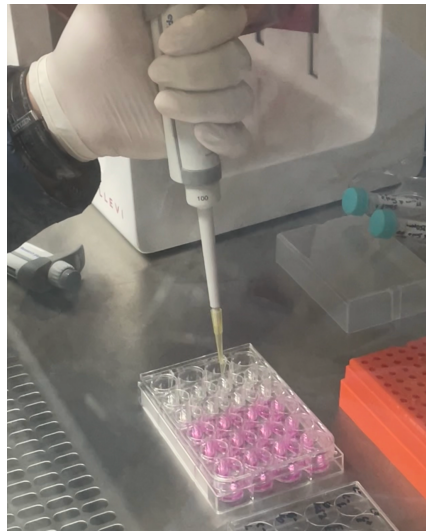


Figura 7. Incubación del anticuerpo monoclonal ACE2 anti-humano

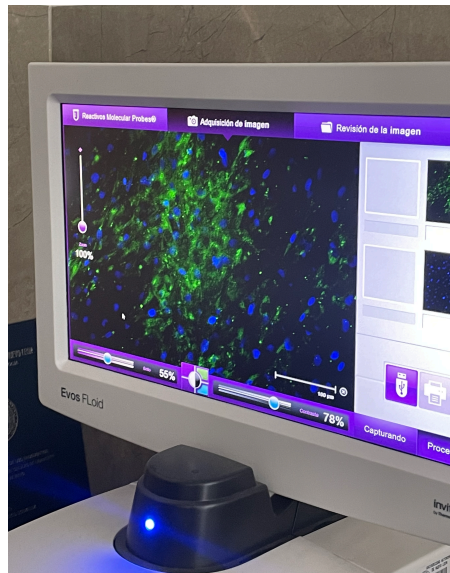


Figura 8. Microscopía por fluorescencia.

6.RESULTADOS

6.1 Aislamiento y cultivo de DPSCs

Las células obtenidas de los terceros molares humanos mostraron características adherentes al frasco de cultivo realizando un crecimiento constante durante 3 semanas alcanzando una confluencia celular del 100%.

Se observó en estas células una morfología homogénea de manera general caracterizada por ser espigadas, alargadas en forma de huso y con un núcleo central ovalado agrupándose en colonias (CFU-F), características fundamentales que muestran las MSCs.

A los 7 días se observó una confluencia celular del 50% de la capacidad del frasco. Se observó que las células adheridas presentaban morfologías alargadas fibroblásticas en forma de huso con núcleos centrales ovalados.

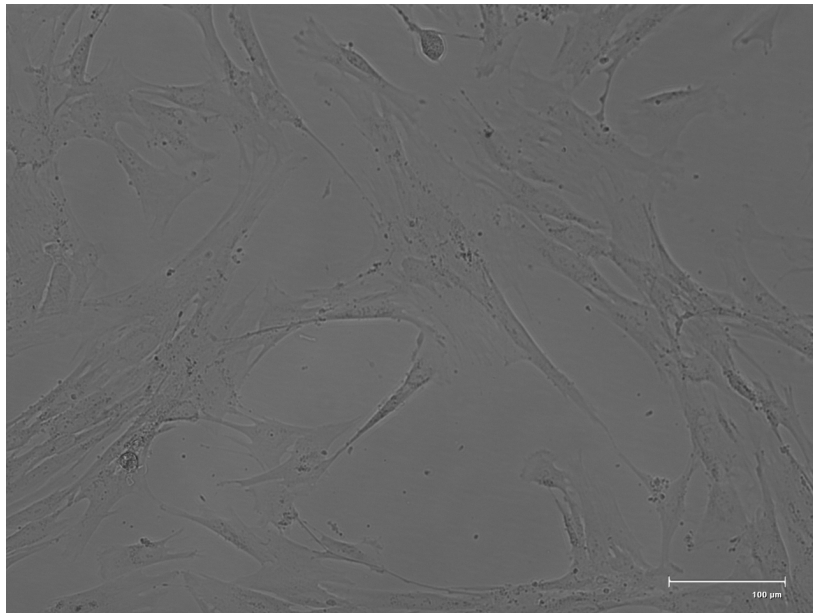


Figura 9. DPSCs a los 7 días de incubación.

Al término de la segunda semana se pudo observar en el microscopio de contraste de fases una confluencia del 100% del frasco dándonos morfologías de las células alargadas fibroblásticas en forma de huso con núcleos centrales ovalados.

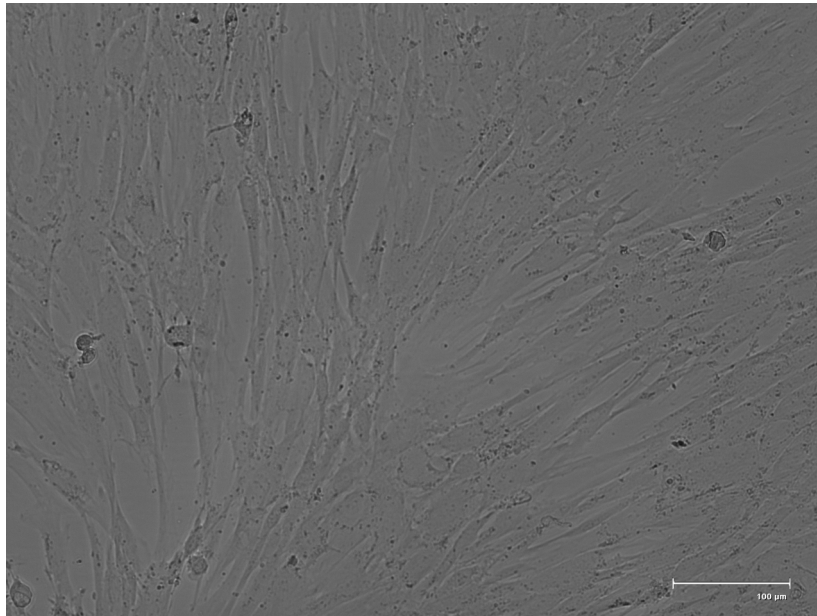


Figura 10. DPSCs a los 14 días de incubación.

6.2 Expresión de ACE2 sobre DPSCs

La inmunocitoquímica realizada para detección del receptor ACE2 mostró células positivas al marcador en contraste con el grupo control donde no se evidencio fluorescencia (control negativo).

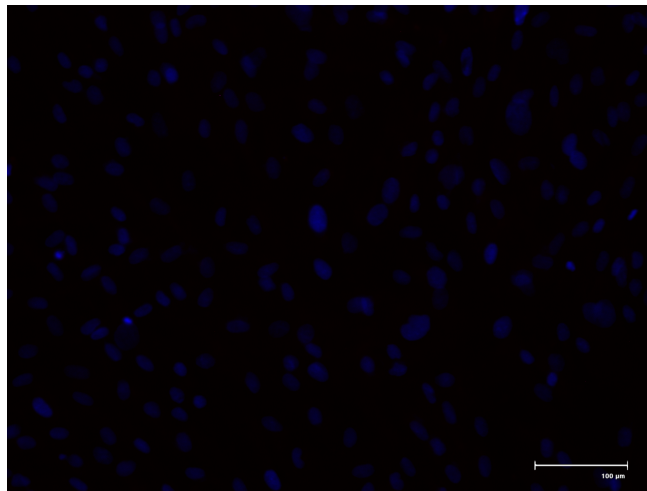


Figura 11. Control negativo.

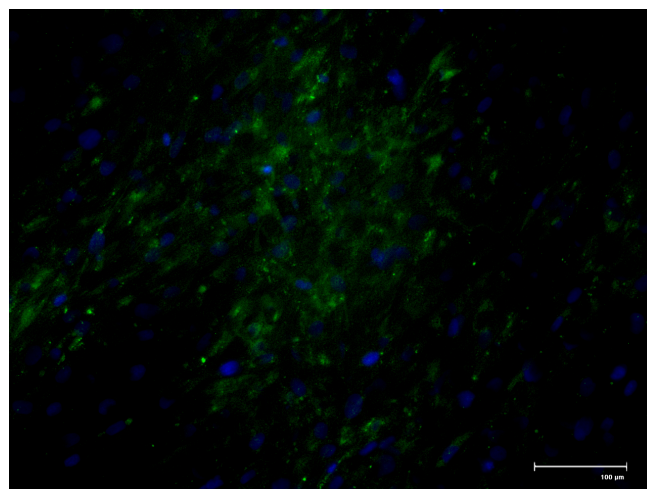


Figura 12. DPSCs con expresión positiva de ACE2.

7. DISCUSIÓN

Matsui et al., sugieren el uso de CD146 + DPSCs en la terapia regenerativa de la pulpa dental. (109). De igual manera Ma L et al., confirma que el CD146 es una molécula de superficie funcional para evaluar la potencia de las DPSCs (110). Coincidiendo con estos autores en nuestro estudio el marcador endotelial CD146 fue positivo en las DPSCs aisladas y cultivadas para nuestro estudio.

En un estudio realizado por Stevens JP *et al.*, se encontró que la expresión del receptor ACE2 fue positivo en tejido hepático evaluando por inmunofluorescencia, resultando en una expresión positiva del marcador ACE2 en todo el tejido hepático, pero específicamente alto en la membrana de los colangiocitos (111). En otros estudios liderados por Cosuelo-Seijas M et al, se encontró que en las células grasas epicárdicas expresaron niveles más altos de ACE2 en comparación con las células grasas subcutáneas, lo que se ve potenciado por la presencia de diabetes y obesidad en pacientes con enfermedad cardiovascular (112). De igual manera en otro estudio dirigido por Kaur N *et al.*, donde la expresión de ACE2 en pacientes con microcardiopatías en el corazón fue positiva y sobreexpresada este receptor relacionándose directamente con mayor tasa de mortalidad (113). En acuerdo con lo anterior en nuestro estudio se identificó el marcador ACE2 en la superficie celular de las DPSCs.

Contrastando con estos resultados positivos se han realizado pruebas de la expresión del ACE2 en la conjuntiva únicamente en este caso dio una expresión negativa dando como resultado que la conjuntiva sea un medio poco probable de infección (114). También se ha estudiado la expresión del receptor ACE2 en personas con enfermedad inflamatoria intestinal, pero también se ha encontrado que el receptor es bajo en el íleon y el colon (115).

En un estudio realizado por Soni S et al., se encontró que la expresión del receptor ACE2 demuestra un gradiente significativo entre el tracto respiratorio superior e inferior en humanos y es escasa en el pulmón. Este patrón de expresión de ACE2 respalda la noción de que el epitelio sinonasal es el principal sitio de entrada del SARS-CoV-2 (116). En un grupo de estudio liderado por Hou YJ et al., encontraron de igual manera mediante el mapeo in

situ de ARN de alta sensibilidad y este reveló la expresión más alta de ACE2 en la nariz con una expresión decreciente en todo el tracto respiratorio inferior, paralela a un sorprendente gradiente de infección por SARS-CoV-2 en cultivos epiteliales pulmonares proximales (alto) versus distales (bajo) (117). De igual manera Xu H et al., ha publicado una investigación donde obtuvo resultados que demostraron que ACE2 se expresa en la mucosa de la cavidad oral. Curiosamente, este receptor se encontraba en gran cantidad en las células epiteliales de la lengua (118), al igual que en el estudio de Tamiya J et al., donde se encontró que el epitelio mucoso de la lengua coexpresó ACE2 y TMPRSS2 de manera constante en todas las muestras en el epitelio (119). Song J et al., encontró la expresión positiva de ACE2 en las glándulas salivales especulando la posible entrada del COVID-19 por las glándulas salivales (120).

De manera preliminar, estos hallazgos han explicado el mecanismo básico por el cual la cavidad oral presenta un riesgo potencialmente alto de susceptibilidad a la infección por COVID-19 y han proporcionado una prueba para la futura estrategia de prevención en la práctica clínica dental, así como en la vida diaria. Debido a nuestro resultado positivo de la expresión del ACE2 en DPSCs se podría sugerir que las DPSCs podrían ser una vía de acceso del virus debido a la proximidad al tracto respiratorio superior e inferior con la cavidad oral.

8. CONCLUSIONES

- El aislamiento y cultivo de DPSCs derivadas de terceros molares es posible utilizando un protocolo de disociación enzimática.
- Las células al presentar morfologías alargadas fibroblásticas en forma de huso con núcleos centrales ovalados y se concluye que pertenecen a un linaje mesenquimal.
- Las DPSCs al expresar de manera positiva el receptor ACE2 son una probable ventana de entrada del virus COVID-19 en humanos.

9. BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020;889:173644.
2. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(5):905-919.
3. Samsonraj RM, Raghunath M, Nurcombe V, Hui JH, van Wijnen AJ, Cool SM. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(12):2173-2185.
4. Kim EY, Lee KB, Kim MK. The potential of mesenchymal stem cells derived from amniotic membrane and amniotic fluid for neuronal regenerative therapy. *BMB Rep.* 2014 Mar;47(3):135-40.
5. Li F, Wang X, Shi J, Wu S, Xing W, He Y. Anti-inflammatory effect of dental pulp stem cells. *Front Immunol.* 2023;14:1284868. Published 2023 Nov 23.
6. Tian Z, Yu T, Liu J, Wang T, Higuchi A. Introduction to stem cells. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2023;199:3-32. AMA
7. Sobhani A, Khanlarkhani N, Baazm M, et al. Multipotent Stem Cell and Current Application. *Acta Med Iran.* 2017;55(1):6-23.
8. Lin Z, Tang X, Wan J, Zhang X, Liu C, Liu T. Functions and mechanisms of circular RNAs in regulating stem cell differentiation. *RNA Biol.* 2021;18(12):2136-2149.
9. He S, Nakada D, Morrison SJ. Mechanisms of stem cell self-renewal. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009;25:377-406.
10. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration.* 2013;85(1):3-10.
11. Alatyyat SM, Alasmari HM, Aleid OA, Abdel-Maksoud MS, Elsherbiny N. Umbilical cord stem cells: Background, processing and applications. *Tissue Cell.* 2020;65:101351.
12. Gopalarethinam J, Nair AP, Iyer M, Vellingiri B, Subramaniam MD. Advantages of mesenchymal stem cell over the other stem cells. *Acta Histochem.* 2023;125(4):152041.

13. Mohammad K, Dakik P, Medkour Y, Mitrofanova D, Titorenko VI. Quiescence Entry, Maintenance, and Exit in Adult Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2158. Published 2019 May 1.
14. Biswas A, Hutchins R. Embryonic stem cells. *Stem Cells Dev.* 2007;16(2):213-222.
15. Malik N, Rao MS. A review of the methods for human iPSC derivation. *Methods Mol Biol.* 2013;997:23-33.
16. Cai J, Chen H, Xie S, Hu Z, Bai Y. Research Progress of Totipotent Stem Cells. *Stem Cells Dev.* 2022;31(13-14):335-345.
17. Ohnuki M, Takahashi K. Present and future challenges of induced pluripotent stem cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1680):20140367.
18. Mirzaei H, Sahebkar A, Sichani LS, et al. Therapeutic application of multipotent stem cells. *J Cell Physiol.* 2018;233(4):2815-2823.
19. Dulak J, Szade K, Szade A, Nowak W, Józkwicz A. Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. *Acta Biochim Pol.* 2015;62(3):329-337.
20. Yao P, Zhou L, Zhu L, Zhou B, Yu Q. Mesenchymal Stem Cells: A Potential Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Diseases. *Eur Neurol.* 2020;83(3):235-241.
21. Ji K, Ding L, Chen X, et al. Mesenchymal Stem Cells Differentiation: Mitochondria Matter in Osteogenesis or Adipogenesis Direction. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2020;15(7):602-606.
22. Chu DT, Phuong TNT, Tien NLB, Tran DK, Thanh VV, Quang TL, Truong DT, Pham VH, Ngoc VTN, Chu-Dinh T, Kushekhar K. An Update on the Progress of Isolation, Culture, Storage, and Clinical Application of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem/Stromal Cells. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 21;21(3):708.
23. Purwaningrum M, Jamilah NS, Purbantoro SD, Sawangmake C, Nantavisai S. Comparative characteristic study from bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Vet Sci.* 2021 Nov;22(6):e74.
24. Wang J, Liu S, Li J, Zhao S, Yi Z. Roles for miRNAs in osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Jun 28;10(1):197.

25. Kassis I, Vaknin-Dembinsky A, Karussis D. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011 Mar;6(1):63-8.
26. Gholami Farashah MS, Mohammadi A, Javadi M, Soleimani Rad J, Shakouri SK, Meshgi S, Roshangar L. Bone marrow mesenchymal stem cells' osteogenic potential: superiority or non-superiority to other sources of mesenchymal stem cells? *Cell Tissue Bank*. 2023 Sep;24(3):663-681.
27. Ding DC, Chang YH, Shyu WC, Lin SZ. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell Transplant*. 2015;24(3):339-47.
28. Ahani-Nahayati M, Niazi V, Moradi A, Pourjabbar B, Roozafzoon R, Keshel SH, Baradaran-Rafii A. Umbilical Cord Mesenchymal Stem/Stromal Cells Potential to Treat Organ Disorders; An Emerging Strategy. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2022;17(2):126-146.
29. Reyhani S, Abbaspanah B, Mousavi SH. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in neurodegenerative disorders: from literature to clinical practice. *Regen Med*. 2020 Apr;15(4):1561-1578.
30. Patel AA, Mohamed AH, Rizaev J, Mallick AK, Qasim MT, Abdulmonem WA, Jamal A, Hattiwale HM, Kamal MA, Ahmad F. Application of mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord or Wharton's jelly and their extracellular vesicles in the treatment of various diseases. *Tissue Cell*. 2024 Aug;89:102415.
31. Mazini L, Rochette L, Admou B, Amal S, Malka G. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 14;21(4):1306.
32. Bunnell BA. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cells*. 2021 Dec 6;10(12):3433.
33. Al-Ghadban S, Bunnell BA. Adipose Tissue-Derived Stem Cells: Immunomodulatory Effects and Therapeutic Potential. *Physiology (Bethesda)*. 2020 Mar 1;35(2):125-133.
34. Gaur M, Dobke M, Lunyak VV. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 20;18(1):208.

35. Konno M, Hamabe A, Hasegawa S, Ogawa H, Fukusumi T, Nishikawa S, Ohta K, Kano Y, Ozaki M, Noguchi Y, Sakai D, Kudoh T, Kawamoto K, Eguchi H, Satoh T, Tanemura M, Nagano H, Doki Y, Mori M, Ishii H. Adipose-derived mesenchymal stem cells and regenerative medicine. *Dev Growth Differ.* 2013 Apr;55(3):309-18.
36. Antoniadou E, David AL. Placental stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Feb;31:13-29.
37. Aghayan HR, Payab M, Mohamadi-Jahani F, Aghayan SS, Larijani B, Arjmand B. GMP-Compliant Production of Human Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Methods Mol Biol.* 2021;2286:213-225.
38. Narakornsak S, Aungsuchawan S, Pothacharoen P, Puaninta C, Markmee R, Tancharoen W, Laowanitwattana T, Poovachiranon N, Thaojamnong C. Amniotic fluid: Source of valuable mesenchymal stem cells and alternatively used as cryopreserved solution. *Acta Histochem.* 2019 Jan;121(1):72-83.
39. Loukogeorgakis SP, De Coppi P. Stem cells from amniotic fluid--Potential for regenerative medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Feb;31:45-57.
40. Abe Y, Ochiai D, Taguchi M, Kanzaki S, Ikenoue S, Kasuga Y, Tanaka M. Human Amniotic Fluid Stem Cells Ameliorate Thioglycollate-Induced Peritonitis by Increasing Tregs in Mice. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 9;23(12):6433.
41. Kim EY, Lee KB, Kim MK. The potential of mesenchymal stem cells derived from amniotic membrane and amniotic fluid for neuronal regenerative therapy. *BMB Rep.* 2014 Mar;47(3):135-40.
42. Cui D, Li H, Wan M, Peng Y, Xu X, Zhou X, Zheng L. The Origin and Identification of Mesenchymal Stem Cells in Teeth: from Odontogenic to Non-odontogenic. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2018;13(1):39-45. 18
43. Huang GT, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res.* 2009 Sep;88(9):792-806.
44. Padma Priya S, Higuchi A, Abu Fanas S, Pooi Ling M, Kumari Neela V, Sunil PM, Saraswathi TR, Murugan K, Alarfaj AA, Munusamy MA, Kumar S. Odontogenic epithelial stem cells: hidden sources. *Lab Invest.* 2015 Dec;95(12):1344-52.

45. Shi X, Mao J, Liu Y. Pulp stem cells derived from human permanent and deciduous teeth: Biological characteristics and therapeutic applications. *Stem Cells Transl Med.* 2020 Apr;9(4):445-464.
46. Ko CS, Chen JH, Su WT. Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth: A Concise Review. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2020;15(1):61-76. 24
47. Iwasaki K, Komaki M, Akazawa K, Nagata M, Yokoyama N, Watabe T, Morita I. Spontaneous differentiation of periodontal ligament stem cells into myofibroblast during ex vivo expansion. *J Cell Physiol.* 2019 Nov;234(11):20377-20391.
48. Kang J, Fan W, Deng Q, He H, Huang F. Stem Cells from the Apical Papilla: A Promising Source for Stem Cell-Based Therapy. *Biomed Res Int.* 2019 Jan 29;2019:6104738.
49. Zhang J, Ding H, Liu X, Sheng Y, Liu X, Jiang C. Dental Follicle Stem Cells: Tissue Engineering and Immunomodulation. *Stem Cells Dev.* 2019 Aug 1;28(15):986-994.
50. Honda MJ, Imaizumi M, Tsuchiya S, Morszeck C. Dental follicle stem cells and tissue engineering. *J Oral Sci.* 2010 Dec;52(4):541-52.
51. Casagrande L, Cordeiro MM, Nör SA, Nör JE. Dental pulp stem cells in regenerative dentistry. *Odontology.* 2011 Jan;99(1):1-7.
52. Mortada I, Mortada R, Al Bazzal M. Dental Pulp Stem Cells and Neurogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1083:63-75.
53. Staniewski T, Zawadzka-Knefel A, Skośkiewicz-Malinowska K. Therapeutic Potential of Dental Pulp Stem Cells According to Different Transplant Types. *Molecules.* 2021 Dec 7;26(24):7423.
54. Liu H, Gronthos S, Shi S. Dental pulp stem cells. *Methods Enzymol.* 2006;419:99-113.
55. Victor AK, Reiter LT. Dental pulp stem cells for the study of neurogenetic disorders. *Hum Mol Genet.* 2017 Oct 1;26(R2):R166-R171.
56. Heris RM, Shirvaliloo M, Abbaspour-Aghdam S, Hazrati A, Shariati A, Youshanlouei HR, Niaragh FJ, Valizadeh H, Ahmadi M. The potential use of mesenchymal stem cells and their exosomes in Parkinson's disease treatment. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Jul 28;13(1):371.

57. Gurusamy N, Alsayari A, Rajasingh S, Rajasingh J. Adult Stem Cells for Regenerative Therapy. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2018;160:1-22.
58. Umei TC, Tohyama S. Metabolism in Human Pluripotent Stem Cells and Cardiomyocytes for Regenerative Therapy. *Keio J Med.* 2022 Sep 25;71(3):55-61.
59. Albert K, Niskanen J, Kälvälä S, Lehtonen Š. Utilising Induced Pluripotent Stem Cells in Neurodegenerative Disease Research: Focus on Glia. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 21;22(9):4334.
60. Kolagar TA, Farzaneh M, Nikkar N, Khoshnam SE. Human Pluripotent Stem Cells in Neurodegenerative Diseases: Potentials, Advances and Limitations. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2020;15(2):102-110.
61. Temple S. Advancing cell therapy for neurodegenerative diseases. *Cell Stem Cell.* 2023 May 4;30(5):512-529.
62. Wang Y, Fang J, Liu B, Shao C, Shi Y. Reciprocal regulation of mesenchymal stem cells and immune responses. *Cell Stem Cell.* 2022 Nov 3;29(11):1515-1530.
63. Shen Z, Huang W, Liu J, Tian J, Wang S, Rui K. Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes on Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021 Sep 27;12:749192.
64. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Aust Dent J.* 2014 Jun;59 Suppl 1:117-30.
65. Mantesso A, Nör JE. Stem cells in clinical dentistry. *J Am Dent Assoc.* 2023 Dec;154(12):1048-1057.
66. Khanmohammadi S, Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol.* 2021 May;93(5):2735-2739.
67. Singh S, Ahirwar AK, Asia P, Gopal N, Kaim K, Ahirwar P. COVID-19 and neurology perspective. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021 Feb 23;42(1):69-75.
68. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie.* 2020 Dec;179:85-100.
69. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical

- manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170.
70. Tsai SC, Lu CC, Bau DT, Chiu YJ, Yen YT, Hsu YM, Fu CW, Kuo SC, Lo YS, Chiu HY, Juan YN, Tsai FJ, Yang JS. Approaches towards fighting the COVID-19 pandemic (Review). *Int J Mol Med.* 2021 Jan;47(1):3-22.
71. Islam KU, Iqbal J. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Nov 10;10:560616.
72. Long MJC, Aye Y. Science's Response to CoVID-19. *ChemMedChem.* 2021 Aug 5;16(15):2288-2314.
73. Filchakova O, Dossym D, Ilyas A, Kuanysheva T, Abdizhamil A, Bukasov R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta.* 2022 Jul 1;244:123409.
74. Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, Chopra KK. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *Indian J Tuberc.* 2020 Dec;67(4S):S163-S166.
75. Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Koga M, Akasaka O, Nakachi I, Koh H, Maeda K, Adachi E, Saito M, Nagai H, Ikeuchi K, Ogura T, Baba R, Fujita K, Fukui T, Ito F, Hattori SI, Yamamoto K, Nakamoto T, Furusawa Y, Yasuhara A, Ujie M, Yamada S, Ito M, Mitsuya H, Omagari N, Yotsuyanagi H, Iwatsuki-Horimoto K, Imai M, Kawaoka Y. Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. *Viruses.* 2020 Dec 10;12(12):1420.
76. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet.* 2022 Feb 19;399(10326):757-768.
77. D, Lebessi E, Serafi E, Spyridis N, Tsolia M. Real-life evaluation of a COVID-19 rapid antigen detection test in hospitalized children. *J Med Virol.* 2021 Oct;93(10):6040-6044.
78. Dinnes J, Sharma P, Berhane S, van Wyk SS, Nyaaba N, Domen J, Taylor M, Cunningham J, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Hooft L, Leeflang MM, McInnes MD, Spijker R, Verbakel JY, Takwoingi Y, Taylor-Phillips S, Van den Bruel A, Deeks JJ; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jul 22;7(7):CD013705.

79. Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2021 Sep;21(9):e290-e295.
80. Szabó GT, Mahiny AJ, Vlatkovic I. COVID-19 mRNA vaccines: Platforms and current developments. *Mol Ther.* 2022 May 4;30(5):1850-1868.
81. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. *J Control Release.* 2021 May 10;333:511-520
82. Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol.* 2022 May 20;13:898192.
83. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Feb;25(3):1663-1669.
84. Brüssow H. mRNA vaccines against COVID-19: a showcase for the importance of microbial biotechnology. *Microb Biotechnol.* 2022 Jan;15(1):135-148.
85. Santos-López G, Cortés-Hernández P, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J. SARS-CoV-2: basic concepts, origin and treatment advances. *Gac Med Mex.* 2021;157(1):84-89. English.
86. Bai C, Zhong Q, Gao GF. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Sci China Life Sci.* 2022 Feb;65(2):280-294.
87. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Jan;23(1):3-20.
88. Hossain MG, Javed A, Akter S, Saha S. SARS-CoV-2 host diversity: An update of natural infections and experimental evidence. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Apr;54(2):175-181.
89. Almejdi AM, Khoder G, Alchakee AS, Alsayyid AT, Sarg NH, Soliman SSM. SARS-CoV-2 spike protein: pathogenesis, vaccines, and potential therapies. *Infection.* 2021 Oct;49(5):855-876.
90. Candido KL, Eich CR, de Fariña LO, Kadowaki MK, da Conceição Silva JL, Maller A, Simão RCG. Spike protein of SARS-CoV-2 variants: a brief review and practical implications. *Braz J Microbiol.* 2022 Sep;53(3):1133-1157.

91. Yao Z, Geng B, Marcon E, Pu S, Tang H, Merluza J, Bello A, Snider J, Lu P, Wood H, Stagljar I. Omicron Spike Protein is Vulnerable to Reduction. *J Mol Biol.* 2023 Jul 1;435(13):168128.
92. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol.* 2016 Sep 29;3(1):237-261.
93. Rajah MM, Bernier A, Buchrieser J, Schwartz O. The Mechanism and Consequences of SARS-CoV-2 Spike-Mediated Fusion and Syncytia Formation. *J Mol Biol.* 2022 Mar 30;434(6):167280.
94. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol.* 2020 Jul;73(7):366-369.
95. Chen Y, Zhao X, Zhou H, Zhu H, Jiang S, Wang P. Broadly neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Nat Rev Immunol.* 2023 Mar;23(3):189-199.
96. Samrat SK, Tharappel AM, Li Z, Li H. Prospect of SARS-CoV-2 spike protein: Potential role in vaccine and therapeutic development. *Virus Res.* 2020 Oct 15;288:198141.
97. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2007 Aug;64(15):2006-12.
98. Cao DY, Saito S, Veiras LC, Okwan-Duodu D, Bernstein EA, Giani JF, Bernstein KE, Khan Z. Role of angiotensin-converting enzyme in myeloid cell immune responses. *Cell Mol Biol Lett.* 2020;Vol.25:31.
99. Ghafouri-Fard S, Noroozi R, Omrani MD, Branicki W, Pośpiech E, Sayad A, Pyrc K, Łabaj PP, Vafae R, Taheri M, Sanak M. Angiotensin converting enzyme: A review on expression profile and its association with human disorders with special focus on SARS-CoV-2 infection. *Vascul Pharmacol.* 2020 Jul;130:106680.
100. Coates D. The angiotensin converting enzyme (ACE). *Int J Biochem Cell Biol.* 2003 Jun;35(6):769-73.
101. Turner AJ, Nalivaeva NN. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): Two decades of revelations and re-evaluation. *Peptides.* 2022 May;151:170766.

102. Jalaliddine N, Bouzid A, Hachim M, Sharif-Askari NS, Mahboub B, Senok A, Halwani R, Hamoudi RA, Al Heialy S. ACE2 polymorphisms impact COVID-19 severity in obese patients. *Sci Rep.* 2022 Dec 13;12(1):21491.
103. Chaudhry F, Lavandero S, Xie X, Sabharwal B, Zheng YY, Correa A, Narula J, Levy P. Manipulation of ACE2 expression in COVID-19. *Open Heart.* 2020 Dec;7(2):e001424.
104. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 2;23(3):1716.
105. Suvarnapathaki S, Chauhan D, Nguyen A, Ramalingam M, Camci-Unal G. Advances in Targeting ACE2 for Developing COVID-19 Therapeutics. *Ann Biomed Eng.* 2022 Dec;50(12):1734-1749.
106. Zhang L, Zetter MA, Guerra EC, Hernández VS, Mahata SK, Eiden LE. ACE2 in the second act of COVID-19 syndrome: Peptide dysregulation and possible correction with oestrogen. *J Neuroendocrinol.* 2021 Feb;33(2):e12935.
107. Suvarnapathaki S, Chauhan D, Nguyen A, Ramalingam M, Camci-Unal G. Advances in Targeting ACE2 for Developing COVID-19 Therapeutics. *Ann Biomed Eng.* 2022 Dec;50(12):1734-1749. (116)
108. Poznyak AV, Bezsonov EE, Eid AH, Popkova TV, Nedosugova LV, Starodubova AV, Orekhov AN. ACE2 Is an Adjacent Element of Atherosclerosis and COVID-19 Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 29;22(9):4691.
109. Matsui M, Kobayashi T, Tsutsui TW. CD146 positive human dental pulp stem cells promote regeneration of dentin/pulp-like structures. *Hum Cell.* 2018;31(2):127-138.
110. Ma L, Huang Z, Wu D, Kou X, Mao X, Shi S. CD146 controls the quality of clinical grade mesenchymal stem cells from human dental pulp. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):488. Published 2021 Aug 30.
111. Stevens JP, Kolachala VL, Joshi GN, Nagpal S, Gibson G, Gupta NA. Angiotensin-converting Enzyme-2 (ACE2) Expression in Pediatric Liver Disease. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2022 Nov-Dec 01;30(10):647-653.

112. Couselo-Seijas M, Almengló C, M Agra-Bermejo R, Luis Fernandez Á, Alvarez E, R González-Juanatey J, Eiras S. Higher ACE2 expression levels in epicardial cells than subcutaneous stromal cells from patients with cardiovascular disease: Diabetes and obesity as possible enhancer. *Eur J Clin Invest.* 2021 May;51(5):e13463.
113. Jiang Z, Zhang H, Gao J, Yu H, Han R, Zhu L, Chen X, Fan Q, Hao P, Wang L, Li X. ACE2 Expression Is Upregulated in Inflammatory Corneal Epithelial Cells and Attenuated by Resveratrol. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Jun 1;62(7):25.
114. Burgueño JF, Reich A, Hazime H, Quintero MA, Fernandez I, Fritsch J, Santander AM, Brito N, Damas OM, Deshpande A, Kerman DH, Zhang L, Gao Z, Ban Y, Wang L, Pignac-Kobinger J, Abreu MT. Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 May 12;26(6):797-808.
115. Jiang Z, Zhang H, Gao J, Yu H, Han R, Zhu L, Chen X, Fan Q, Hao P, Wang L, Li X. ACE2 Expression Is Upregulated in Inflammatory Corneal Epithelial Cells and Attenuated by Resveratrol. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Jun 1;62(7):25.
116. Soni S, Jiang Y, Tesfaigzi Y, Hornick JL, Çataltepe S. Comparative analysis of ACE2 protein expression in rodent, non-human primate, and human respiratory tract at baseline and after injury: A conundrum for COVID-19 pathogenesis. *PLoS One.* 2021;16(2):e0247510. Published 2021 Feb 24.
117. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell.* 2020;182(2):429-446.e14.
118. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8. Published 2020 Feb 24.
119. Tamiya J, Sakaguchi W, Nakagawa K, et al. Detection of SARS-CoV-2 and Its Related Factors on the Mucosal Epithelium of the Tongue. *Acta Histochem Cytochem.* 2023;56(2):29-37.

120. Song J, Li Y, Huang X, et al. Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;92(11):2556-2566.

10. RESUMEN BIOGRÁFICO

Enriqueta Pedraza Deutsch

Candidato para el Grado de

Maestro en Ciencias con Especialidad en Odontología Avanzada

Tesis:

EXPRESIÓN DEL RECEPTOR ACE2 EN CÉLULAS MADRE DE LA PULPA
DENTAL *IN VITRO*

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacido en H. Matamoros Tamaulipas México el 9 de marzo de 1995, hija del Dr. Luis Alfredo Pedraza Castillo y Enriqueta Deutsch Mendoza.

Educación: Egresado de la Universidad de Monterrey, grado obtenido Médico Cirujano Dentista en 2018 con mención honorífica, tercer lugar de generación.

Experiencia Profesional: Internado en UVA clinic face architects en 2019 -2021, Médico Cirujano Dentista en Especialidades Dentales 203 a la fecha.

PUBLICACIONES:

- An update on human immunodeficiency virus and dentistry.
- Pierre robin syndrome, an update from a stomatological point of view
- Mouth rinses against SARS-CoV-2.