



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

PÉPTIDO CORTO CON POTENCIAL PARA LA  
CICATRIZACIÓN.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ELIANNE DESSIREE ACOSTA ACEVEDO

TUTORA: Dra. LIA ALIOTH HOZ RODRÍGUEZ

ASESOR: Dr. HIGINIO ARZATE



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Facultad de Odontología por permitirme trabajar en el Laboratorio de Biología Periodontal y Tejidos Mineralizados de la DEPel.

A la Dra. Lia Alioth Hoz Rodríguez, por su tutoría en este proceso de titulación y apoyo en todos los proyectos en los que he participado dentro y fuera del laboratorio.

Al Dr. Higinio Arzate por darme la oportunidad y la confianza de trabajar en su laboratorio.

A mis revisores, Dra. Claudia Pedraza, Dr. Gonzalo Montoya y Dr. Mikado Nidome, por su apoyo y conocimiento en la realización de esta tesis.

Al personal del bioterio de la DEPel, por su disposición, por los conocimientos, el apoyo y la amabilidad con la que siempre me han tratado.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Biología Periodontal y Tejidos Mineralizados perteneciente a la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, con el apoyo de la Dirección General de Asuntos de Personal Académico (DGAPA), proyecto **DGAPA-UNAM PAPIIT IT 200123** y el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), proyecto **PAPIIT IN213822**.

## **DEDICATORIAS**

A mis padres, Leticia y Mario, por el amor incondicional, por siempre apoyarme en todas las decisiones por muy locas que sean, por alentarme a soñar en grande, a descubrir quien soy y quién quiero ser, por todo lo que me han dado durante toda mi vida. Gracias.

A mis hermanas, Mitzi y Xiomi, por ser las mejores hermanas que alguien podría tener, y a Juan, por comprenderme, por apoyarme, por todo el amor que me dan. Gracias.

A mi tutora, Dra Lia Hoz, porque desde el primer día que la conocí se convirtió en mi ejemplo a seguir, porque me ha enseñado que cualquier cosa se puede lograr, por el conocimiento, por su paciencia, por todo el amor, comprensión y apoyo, dentro y fuera del laboratorio, por todas las experiencias que pasamos juntas. Gracias.

A mi asesor, Dr. Higinio Arzate, por confiar en mí para llevar a cabo este proyecto, por las conversaciones, por el conocimiento, por el apoyo, por todas las experiencias que me ha alentado a vivir. Gracias.

Al Dr. Gonzalo Montoya, porque por su trabajo en el Verano Científico pude descubrir un mundo nuevo, por apoyar mi creatividad, por motivarme y apoyarme para cumplir mis metas. Gracias.

A la Dra. Claudia Pedraza, por los conocimientos, por su amabilidad, por las conversaciones, por apoyarme durante toda mi estancia en el laboratorio. Gracias.

A mis compañeras y compañero del laboratorio, Mtra. Ángeles, Mtra. Karen, Arantza, Leslie y Jordi, por el conocimiento, por el amor, por los momentos felices, por los momentos de crisis, por apoyarme en todo, porque todos los momentos que pasamos juntos han dejado una huella en mí. Gracias.

A los dos mejores amigos que la vida me pudo poner en el camino, Jordi y Arantza, doy gracias al destino que nos puso en el mismo lugar y al mismo tiempo, porque desde que nos conocemos mi vida es mucho más feliz, porque nunca imaginé compartir mis días con personas tan especiales, por siempre recibirme con un abrazo, por tantas risas y lágrimas, por todas esas tardes

cantando a todo pulmón en la camioneta, por todos los lugares que hemos descubierto juntos, porque gracias a ustedes conozco el significado de la amistad, por ser mis confidentes, por escucharme, apoyarme consentirme y amarme, por existir. Gracias.

A todas las amigas y amigos que la UNAM me permitió conocer, Miriam, Alejandra, Bruno, Cassandra, René, Alejandro, Toño, Daniel, Leroy, Jessica, Ximena, Alonso, Natally, Itzel, Sofía, por hacer la experiencia en CCH y en la Facultad de Odontología un momento inolvidable, por el apoyo durante tantos años. Gracias.

A personas que han llegado a mi vida para hacerme sentir amada, comprendida, para mostrarme el significado de ser incondicional, por compartir las cotidianidades, por ayudarme a cumplir mis propósitos y ser feliz, en especial a Jesús. Gracias.

A mi Jake y a mi Nino, porque viven para siempre en mi corazón por todo el amor que me han dado, por ser mis compañeros incondicionales, por desvelarse conmigo cuando tenía mucha tarea o terminar esta tesis. Gracias.

A mi universidad, la Universidad Nacional Autónoma de México, porque desde pequeña me ha dado las oportunidades y experiencias para forjar mi camino. Gracias.

## ÍNDICE

### LISTA DE ABREVIATURAS

### RESUMEN

<b>Introducción</b> .....	1
<b>Antecedentes</b> .....	3
<b>Capítulo 1: Sistema tegumentario</b> .....	3
1. Definición de sistema tegumentario .....	3
1.1 Piel .....	3
1.1.1 Histología de la piel .....	4
<b>Capítulo 2: Cicatrización cutánea</b> .....	14
2. Definición de cicatrización cutánea .....	14
2.1 Tipos de cicatrización .....	18
<b>Capítulo 3: Periodonto</b> .....	19
3. Definición de periodonto .....	19
3.1 Periodonto de protección .....	20
3.1.1 Encía y mucosa alveolar .....	20
3.2 Periodonto de inserción .....	21
3.2.1 Hueso Alveolar .....	21
3.2.2 Ligamento periodontal .....	22
3.2.3 Cemento radicular .....	22
<b>Capítulo 4: Moléculas aplicadas</b> .....	26
4.1 Proteína de Adhesión al Cemento (HACD1/CAP) .....	26

4.1.1 Péptido 34 .....	27
4.2 Fibronectina .....	32
4.3 Buffer Fosfato Salino .....	33
<b>Planteamiento del problema</b> .....	<b>34</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>34</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>35</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>35</b>
<b>Metodología</b> .....	<b>36</b>
<b>Materiales y Reactivos</b> .....	<b>37</b>
<b>Procedimientos</b> .....	<b>40</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>48</b>
Fotografías descriptivas .....	48
Hallazgos celulares .....	49
Reconstrucciones con microfotografías .....	58
Porcentaje de regeneración .....	67
<b>Discusión</b> .....	<b>71</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>75</b>
<b>Perspectivas</b> .....	<b>76</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>77</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>84</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ALP: Fosfatasa Alcalina

CAP: Proteína de Adhesión al Cemento

CR: Cemento Radicular

EMC: Matriz Extracelular

FN: Fibronectina

GF: Factor de crecimiento

HA: Hueso Alveolar

HACD1: 3-Hidroxiacil coenzima A dehidratasa 1

LP: Ligamento Periodontal

MEC: Matriz Extracelular

PBS: Phosphate-Buffered Saline

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PF-4: Factor plaquetario 4

P34: Péptido 34 de CAP

TGF-  $\beta$ : Factor de crecimiento transformante beta



## RESUMEN

Las heridas agudas y crónicas son un problema de salud pública en México, en 2018 se presentaron total de 36,022 casos de heridas que requirieron atención médica de segundo nivel, representando un costo importante para las unidades médicas de la Secretaría de Salud.

En este trabajo de investigación se demostró el potencial de cicatrización del péptido 34 aislado de la Proteína de Adhesión del Cemento (HACD1/CAP). Las pruebas se llevaron a cabo en modelos animales experimentales de ratas Wistar, llevando a cabo los procedimientos de manejo, anestesia, sedación y cuidados postoperatorios de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO- 1999), el tamaño total de la muestra 9 (n=9) ratas wistar macho con 3 defectos dérmicos de 8mm de circunferencia y de espesor total, se agrupó en: grupo control negativo (PBS), grupo control positivo (Fibronectina) y grupo experimental (P34). El tratamiento se llevó a cabo con la aplicación de 20 µg sobre la superficie del defecto dos veces al día, durante 3, 7 y 10 días, a lo largo del procedimiento se tomaron fotografías clínicas de los defectos, se tomaron las muestras de los defectos correspondientes a los días establecidos y se prepararon para su procesamiento, posteriormente se realizaron los cortes y se tiñeron las laminillas para su observación, reconstrucción y medición. La medición del tamaño de los defectos dérmicos en las fotografías clínicas, la disminución del tamaño de los defectos dérmicos y el porcentaje de tejido neoformado, se obtuvieron mediante la delimitación del área del defecto en las reconstrucciones realizadas a partir de microfotografías de las laminillas con tinción tricrómica de Masson. Los datos arrojados mediante la delimitación del área se reflejarán en las unidades Píxeles<sup>2</sup> e Image Mean Value (IMV). Los datos obtenidos se sometieron a comparación entre los porcentajes reflejados, tomando como 100% el grupo control positivo con tratamiento de fibronectina.

Concluimos que el péptido 34 de CAP estimuló la cicatrización y completó el cierre de un defecto de tamaño crítico con tejido neoformado en un 99.55% en 10 días en defectos dérmicos de tamaño crítico de 8 mm de circunferencia y espesor total, en una concentración de 20µg sobre la superficie del defecto, logrando el cierre total del defecto con cicatrización clínica normal.

El péptido 34 aislado de la Proteína del Cemento (HACD1/CAP) es una alternativa prometedora para el tratamiento de heridas agudas y crónicas, ya que es de fácil obtención, económico y eficiente en comparación con otras moléculas.

## INTRODUCCIÓN

El periodonto, es una entidad anatómica sumamente compleja que desempeña un papel fundamental en la salud bucal y la funcionalidad del sistema masticatorio. Este complejo, conformado por diversas estructuras que incluyen encías, hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento radicular, no solo garantiza la estabilidad de los dientes en su alveolo, sino que también contribuye de manera activa a la homeostasis del microambiente oral.

En este trabajo, se describirán a detalle las principales estructuras que componen el periodonto, destacando sus funciones individuales y su interconexión. Profundizando en el cemento, la proteína cemento específica 3-Hidroxiacil coenzima A dehidratasa 1 / Proteína de Adhesión del Cemento (HACD1/CAP) y sus péptidos derivados que han emergido como actores clave en la biomineralización, la regeneración ósea, y la regeneración tisular periodontal brindando también nuevas perspectivas en el campo de la odontología. A través de este análisis exhaustivo, se revelará la importancia del periodonto y sus componentes para la investigación biomédica.

En México, las heridas agudas y crónicas representan un desafío importante para la Salud Pública, no solo en términos de impacto en la calidad de vida de los pacientes, sino también en términos de costos económicos para las unidades médicas de la Secretaría de Salud. En este contexto, se presenta una oportunidad significativa para abordar el problema mediante la utilización de un péptido derivado de la proteína cemento específica 3-Hidroxiacil coenzima A dehidratasa 1 / Proteína de Adhesión del Cemento (HACD1/CAP). Este péptido posee un potencial terapéutico prometedor en el tratamiento para la cicatrización de heridas agudas y crónicas. El estudio de su capacidad para acelerar el proceso de cicatrización y regeneración en defectos dérmicos de tamaño crítico ofrece una alternativa terapéutica valiosa, especialmente

considerando la falta de opciones efectivas en el mercado actual. Asimismo, la facilidad de obtención y manipulación del péptido lo hace económicamente viable y adecuado para su implementación en el sistema de atención médica.

# ANTECEDENTES

## CAPÍTULO 1: SISTEMA TEGUMENTARIO

### 1. SISTEMA TEGUMENTARIO

El sistema tegumentario se compone por la piel, glándulas sudoríparas, pelo, músculos erectores del pelo, uñas, glándulas sebáceas y glándulas mamarias.<sup>1</sup>

#### 1.1 Piel

La piel, también llamada cutis o tegumento, es el órgano más grande del cuerpo humano, ya que cubre toda su superficie externa. Se constituye por la epidermis (capa epitelial externa) y por la dermis (capa conjuntiva interna), la cual se une a la hipodermis (capa de tejido conjuntivo fibroadiposo) que sirve como unión de la piel a estructuras como periostio, pericondrio o fascias. La unión con mucosas se establece mediante zonas de transición mucocutánea.

Sus funciones son:

- Protección: es una barrera frente a agentes mecánicos, físicos, químicos y biológicos.
- Evitar la deshidratación: posibilita la vida fuera del agua por la permeabilidad que tienen los estratos superiores de la epidermis a los fluidos.
- Homeostasis hídrica y salina: mediante la secreción de sudor.
- Termorregulación: mediante la secreción de sudor y la dilatación/contracción de vasos cutáneos.
- Funciones sensitivas: Tiene receptores para tacto, presión, dolor y temperatura.
- Biosíntesis: formación de vitamina D3 bajo la acción de los rayos UV, que es enviada al hígado y transformada en 25-OH-vitaminaD3, la cual en los riñones sufre hidroxilación y se produce la forma activa 1,25-OH-vitamina D3 (calcitrol).<sup>2</sup>

### **1.1.1 Histología de la piel**

#### **Epidermis**

La epidermis es un epitelio estratificado plano queratinizado, consta de cinco estratos: basal, espinoso, granuloso, lúcido y córneo.<sup>3</sup>

El estrato basal está constituido por células cilíndricas o células cúbicas, basófilas, las cuáles se apoyan sobre la membrana basal. Se denomina estrato germinativo, porque tiene una intensa actividad mitótica, gracias a que presenta abundantes células troncales de la epidermis. Las células de este estrato tienen filamentos intermedios de queratina, los cuales aumentan de número conforme la célula alcanza la superficie.<sup>3</sup>

El estrato espinoso se conforma por células cuboides o células aplanadas con un núcleo central y un citoplasma con protuberancias que contienen tonofilamentos, que se aproximan y mantienen unidas a otras células por medio de desmosomas, por lo que les da un aspecto espinoso. Los desmosomas y los tonofilamentos ayudan a mantener la cohesión entre las células de la epidermis y su resistencia al desgaste.<sup>3</sup>

El estrato granuloso tiene entre tres y cinco hileras de células con forma poliédrica y aplanada, núcleo centrado y un citoplasma lleno de gránulos basófilos. Estos gránulos se denominan gránulos de queratohialina y contienen una proteína elevada en histidina fosforilada que causan la basofilia de la queratohialina, y proteínas con cistina. Las células del estrato granuloso se caracterizan por tener cuerpos laminares que se forman por discos laminados de bicapas lipídicas y limitados por una membrana. La función de estos cuerpos laminares es fusionarse con la membrana plasmática, expulsar su contenido dentro del espacio intercelular de estrato granuloso, y formar una barrera que no permite la entrada de sustancias, impermeabiliza la piel para impedir la deshidratación.<sup>3</sup>

El estrato lúcido es más evidente en la piel de mayor grosor y se compone por una capa delgada de células aplanadas, translúcidas y eosinófilas, no tienen núcleo ni organelos, el citoplasma contiene numerosos filamentos de queratina de forma compacta. En este estrato, pueden identificarse los desmosomas.<sup>3</sup>

El estrato córneo es de espesor variable y se conforma por células aplanadas, muertas y anucleadas, con un citoplasma repleto de queratina. En este estrato, los tonofilamentos se aglutinan con la matriz formada por la queratohialina, los queratinocitos se transforman en escamas y se exfolian de manera continua.<sup>3</sup>

<b>Tabla 1 Epidermis</b>		
	<b>Estrato</b>	<b>Componentes</b>
Está compuesta por epitelio escamoso estratificado queratinizado.  Tiene 5 estratos:	Estrato basal o germinativo	Se regeneran las células de los otros estratos.
	Estrato espinoso	Las células espinosas secretan filamentos de citoqueratina.
	Estrato granuloso	Se compone por queratinocitos anucleados.
	Estrato lúcido	Se compone por células cuyo núcleo se sustituye por vacuolas.
	Estrato córneo	Se compone por corneocitos que se descaman.

**Tabla 1.** Epidermis: estratos y componentes.

### **Dermis**

Se le llama dermis al tejido conjuntivo en el que se apoya la epidermis. La dermis une la piel a la hipodermis. Presenta un espesor variable, su superficie es irregular, contiene papilas dérmicas que acompañan las interdigitaciones de la epidermis, estas papilas son más evidentes en zonas anatómicas que sufren mayor presión o fricción. Se compone de dos estratos: Papilar y reticular, que no presentan límites bien definidos.<sup>3</sup>

El estrato papilar es delgado, se compone por tejido conjuntivo laxo que forma las papilas dérmicas. Contiene fibras de colágena que se insertan en la membrana basal y penetran la dermis, por lo que mantienen fija a la epidermis. Además, la capa papilar tiene vasos sanguíneos pequeños que se encargan de la nutrición y oxigenación de la epidermis.<sup>3</sup>

El estrato reticular es más grueso que el papilar, se forma por tejido conjuntivo denso no modelado. Contiene fibras que le confieren elasticidad a piel, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios y estructuras derivadas de la epidermis, como: folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas.<sup>3</sup>

<b>Tabla 2 Dermis</b>		
	<b>Estrato</b>	<b>Componentes</b>
Se compone por una red de fibras de colágena y fibras elásticas, dentro de una sustancia fundamental. Contiene fibroblastos que secretan matriz extracelular.  Tiene dos estratos:	Estrato papilar	Contiene vénulas, arteriolas, vasos linfáticos, terminaciones nerviosas (corpúsculos de Meissner).
	Estrato reticular	Se compone por fibras de colágena y elastina, orientadas a las líneas de Langer.

**Tabla 2.** Dermis: estratos y componentes.



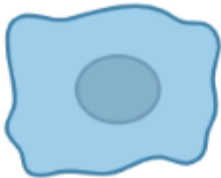

### **Hipodermis**





La hipodermis se conforma por tejido conjuntivo laxo, une a la dermis con los órganos. Es responsable del movimiento de la piel sobre las estructuras que recubre. De acuerdo con la región anatómica en la que se encuentre, la hipodermis tiene una capa de tejido adiposo de espesor variable. Esta capa de tejido adiposo constituye el panículo adiposo, el cual se encarga de modelar el cuerpo, y es una reserva de energía que protege del frío.<sup>3</sup>


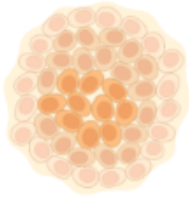

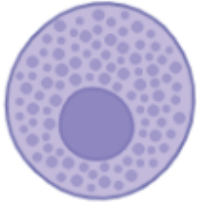
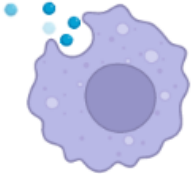




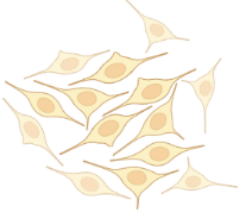



## Componentes de la piel


Los componentes celulares de la piel son:

<b>Tabla 3</b>			
<b>Células de la piel</b>			
<b>Epidermis</b>	<b>Célula</b>	<b>Características</b>	<b>Figura</b>
	Escamas	Células cornificadas y córneas. Se ubican en la superficie del estrato córneo. Se desprenden de la epidermis.	
	Queratinocitos muertos	Son planos, alargados, anucleares. Se ubican en el estrato córneo. Proporcionan resistencia mecánica.	
	Queratinocitos vivos	Son poliédricos, ligeramente aplanados. Se ubican en el estrato córneo. Sintetizan filamentos de queratina, fagocitan la punta de los queratinocitos para liberar la melanina y retienen grandes cantidades de agua.	
	Células eosinofílicas	Son planas, anucleadas, no tienen organelos, contienen filamentos de queratina incrustados en una matriz densa. Se ubican en el estrato lúcido de las plantas de los pies y palmas de las manos. Proporcionan una capa densa y gruesa.	

	Melanocitos	Células redondas con extensiones dendríticas largas e irregulares. Se ubican en el estrato basal, espinoso y en los folículos pilosos. Producen melanina.	
	Células de Langerhans	Son células dendríticas, con cuerpos celulares redondos, con largas extensiones en los espacios intercelulares. Se ubican en el estrato espinoso y sus prolongaciones citoplasmáticas se extienden entre los queratinocitos de todos los estratos epidérmicos. Procesan y presentan antígenos a los linfocitos T.	
	Linfocitos	Son células redondas con un núcleo grande, ramificados. Se localiza en la epidermis. Reconocimiento de epítopes, producción de citocinas.	
	Células de Merkel	Células con prolongaciones citoplasmáticas que tienen contacto con fibras sensoriales mielínicas en la lámina basal. Se ubican en la lámina basal y en la base de los folículos pilosos. Son mecanorreceptores para el tacto.	

	Células basales	Células de forma cuboide o columnar, que contienen queratina, la cual aumenta conforme migran al estrato córneo. Se ubican en el estrato basal. Producción continua de células epidérmicas.	
<b>Dermis</b>	Células troncales	Se ubican en el estrato basal y en la protuberancia del folículo piloso. Producen queratinocitos.	
	Fibroblastos	Células de forma alargada e irregular con núcleo grande y ovoide. Se ubican en el tejido conjuntivo de la capa papilar de la dermis. Sintetizan colágena, elastina, glicosaminoglicanos, proteoglicanos y glicoproteínas.	
	Mastocitos	Son células grandes, ovaladas o redondas, llenos de gránulos secretores basófilos. Cerca de los capilares de la dermis. Produce histamina y heparina.	
	Macrófagos	Son células grandes con núcleos grandes descentrados. Se ubican en el tejido conectivo de la dermis, para diferenciarse en células de Langerhans en la epidermis. Se encargan de la fagocitosis, producción de enzimas y citocinas	

	que facilitan la cicatrización de heridas y participan en procesos inmunes.	
Leucocitos	Son glóbulos blancos esféricos. Se ubican en la capa papilar de la dermis. Se encargan de la fagocitosis de materiales extraños y de células muertas.	
Terminaciones de células nerviosas libres	Receptores no encapsulados. Se ubican en la capa papilar de la dermis. Son receptores para el tacto ligero.	
Plexo capilar reticular	Es una red de fibras sensoriales. Se ubican en la capa reticular de la dermis. Detectan el movimiento de los pelos.	
Corpúsculos de Meissner (corpúsculos táctiles)	Terminaciones nerviosas elípticas encapsuladas. Se ubican en la capa reticular de la dermis. Receptores de texturas y vibraciones lentas.	
Corpúsculos de Pacini (laminados)	Terminaciones nerviosas grandes y ovales, con una cápsula externa, láminas concéntricas de células planas y colágena, que rodean un axón no mielinizado.	
Corpúsculos de Ruffini	Terminaciones dendríticas agrandadas. Se ubican en la capa reticular de la dermis. Detectan presión.	

	Adipocitos	Células que en su interior contienen moléculas de grasa. Se ubican en la hipodermis. Producen y almacenan lípidos.	
--	------------	--	---

**Tabla 3.** Células de la piel: células, características y figuras.<sup>4</sup>

Los componentes no celulares de la piel son:

<b>Tabla 4</b>		
<b>Componentes no celulares de la piel</b>		
<b>Epidermis</b>	<b>Componente</b>	<b>Características</b>
	Membrana basal	Compuesta por la lámina basal y la lámina reticular. Se ubica entre el estrato basal y la capa papilar de la dermis. Une a la dermis con la epidermis y permite la difusión de nutrientes.
	Lámina basal	Lámina de matriz extracelular compuesta por laminina, colágena tipo IV y entactina. Se ubica en la membrana basal. Une las fibras reticulares al tejido conjuntivo para unir los estratos de la piel.
	Lámina reticular	Son fibras de colágena tipo III. Se ubica debajo de la lámina basal. Se une a la lámina basal.
	Vitamina D3	Se ubica en los queratinocitos. Metaboliza el calcio, la formación ósea y regula la síntesis de péptidos antimicrobianos.
	Desmosomas	Es una estructura en forma de disco en la superficie de una celda que se conecta con una estructura idéntica. Se ubica entre células epiteliales. Proporciona unión entre las células.
	Hemidesmosomas	Es la mitad de un desmosoma, a diferencia de que contiene integrinas. Se ubican entre las células del estrato basal y la membrana basal. Une las células basales a la membrana basal.
	Corneodesmosomas	Estructuras proteicas especializadas. Se ubican entre los queratinocitos o

		corneocitos, en el estrato córneo. Se unen a las células de la capa externa de la piel y se degradan conforme migran a la superficie epitelial.
	Integrinas	Son proteínas transmembranales. Se ubican en los hemidesmosomas. Son sitios receptores para macromoléculas de laminina y colágena tipo IV.
	Queratinas	Proteínas de filamento. Se ubican en todas las superficies epiteliales. Previene la pérdida de agua, fortalece la epidermis y protege contra la abrasión.
	Tonofibrillas	Son haces de filamentos de queratina. Se ubican en áreas sujetas a fuerzas mecánicas continuas. Protegen la piel de la fricción y presión constante.
	Láminas de queratohialina	Son masas densas de filagrina. Se ubican en el citoplasma de las células del estrato granuloso. Se unen a las tonofibrillas para facilitar la queratinización.
	Filagrina	Son monómeros que se unen a las fibras de queratina del estrato córneo. Se ubican en las láminas de queratohialina. Regula la homeostasis epidérmica.
	Gránulos laminares	Estructuras ovoides pequeñas que contienen láminas de lípidos. Se ubican en las células del estrato granuloso. Forman envolturas de lípidos para evitar la pérdida de agua.
	Melanina	Pigmento producido por los melanocitos. Se ubica en las células del estrato basal y en los folículos pilosos. Dan color y protegen de los rayos ultravioleta.
	Caroteno	Es un hidrocarburo insaturado que se absorbe de los alimentos y se almacena en los lípidos. Se ubica en las células del estrato basal. Almacena la vitamina A y proporciona pigmento.

	Melanosomas	Son vesículas elípticas de proteínas. Se ubican en los melanocitos del estrato basal y en el estrato espinoso.
<b>Dermis</b>	Tejido conjuntivo	Matriz extracelular formada por fibras protéicas y sustancia fundamental. Se ubica en la capa dérmica e hipodérmica.
	Fibrillas de anclaje	Son filamentos de colágena VII. Se ubican entre la lámina basal y la dermis papilar. Unen la dermis a la epidermis.
	Fibras elásticas	Son fibras de colágena que forman redes con otros haces de colágena. Se ubican en la dermis. Proporcionan elasticidad y flexibilidad.

**Tabla 4.** Componentes no celulares de la piel: componentes y características.<sup>4</sup>

## CAPÍTULO 2: CICATRIZACIÓN CUTÁNEA

### 2. CICATRIZACIÓN CUTÁNEA

La palabra <cicatriz> tiene origen del latín cicatrix (apósito) y el término en inglés scar tiene origen del griego eskhara (costra).<sup>5</sup>

La cicatrización cutánea es el resultado de una secuencia de procesos fisiológicos que tienen como objetivo restaurar la integridad de la piel, y se pueden dividir en cuatro fases:

1. **Fase de hemostasia:** el componente vascular queda descubierto, implicando la ruptura vascular, lo cual provoca que se activen los mecanismos de coagulación y de agregación plaquetaria. El factor determinante en la fijación de las plaquetas es el de Von Willebrand (glucoproteína perteneciente a la familia de las integrinas de alto peso molecular), además la trombina y el colágena extravascular ayudan a la agregación y activación de las plaquetas en el coágulo. Las plaquetas activadas liberan lisosimas, trombospondina, fibronectina, factor plaquetario 4 (PF-4), proteasas y metabolitos del ácido araquidónico. Las proteínas de la extravasación sanguínea como el fibronógeno, la fibronectina, la trombospodina, la vitronectina, la trombina y el factor de Von Willenbrand, formarán el producto final de las vías intrínsecas y extrínsecas de la coagulación, el coágulo de fibrina. El coágulo inicial produce la hemostasia y sirve como una matriz provisional, permitiendo la migración de células inflamatorias, células dérmicas y células epidérmicas sobre la herida. Dentro de la red de fibrina-fibronectina se liberarán factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDFG), el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el factor de crecimiento transformante  $\alpha$  y  $\beta$  (TGF  $\alpha$  y  $\beta$ ), estas citocinas son las responsables de la emigración de los neutrófilos polimorfonucleares y macrófagos, que lucharán contra la infección,



limpiarán la herida por medio de enzimas y de producción de radicales libres.

2. **Fase inflamatoria:** durante esta fase, se produce vasodilatación que permite que las células lleguen a la zona de la herida, la vasodilatación depende de la histamina, de factores derivados del complemento (C3a y C5a) y de las prostaglandinas. Los péptidos bacterianos, los factores del complemento y los productos de degradación de la fibrina, juegan un papel importante en esta etapa, ya que atraerán células polimorfonucleares, que son los primeros leucocitos en llegar a la zona, y liberan enzimas proteolíticas (elastasa y colagensa), garantizan la limpieza porque tienen acción antiinfecciosa local antes de ser fagocitados, producen citocinas proinflamatorias que participan en la atracción y proliferación de queratinocitos y fibroblastos; y monocitos, que se fijan a las células endoteliales y migran hacia la herida para diferenciarse en macrófagos, adhiriéndose a las proteínas de la matriz extracelular mediante integrinas. Los macrófagos tienen un papel importante en la remodelación de la matriz y son una fuente primordial de citocinas proinflamatorias como interleucina 1 (IL1), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que estimularán la producción de la síntesis de óxido de nitrógeno (NO), la cual ejerce una actividad antiinfecciosa, una función inmunomoduladora y estimula la proliferación de los queratinocitos. y factores de crecimiento como el factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1), TGF- $\beta$  y PDGF, todas estas moléculas tienen como función amplificar la respuesta inflamatoria, estimular la proliferación de fibroblastos, la producción de colágena y la formación de tejido de granulación.
3. **Fase de reparación del tejido:** esta fase se dividirá en dos etapas, la de formación del tejido de granulación y la de epitelización. La etapa de la formación del tejido de granulación depende de las citocinas y dura de 10 a 15 días, comprende la angiogénesis, la proliferación de

fibroblastos y la síntesis de la matriz extracelular. La contracción de la herida contribuye a acercar los bordes de la herida y se ve relacionada con la formación del tejido de granulación. Los fibroblastos tendrán una participación muy importante en esta etapa, ya que sintetizarán una nueva matriz extracelular formada por colágena tipo II y colágena tipo I, fibronectina y proteoglucanos como ácido hialurónico, condroitina sulfato, heparán sulfato y dermatán sulfato, además producirán enzimas proteolíticas como metaloproteinasas (colagenasa o MMP-1, gelatinasa o MMP-2, estromelisina o MMP-3), que contribuyen en la remodelación de la matriz y favorecen la emigración celular, algunos fibroblastos se transforman en miofibroblastos que son capaces de contraerse y transmitir esta capacidad contráctil a los tejidos adyacentes gracias a su interacción de las proteínas de su citoesqueleto y la matriz extracelular. La matriz actúa como reservorio de factores de crecimiento que se adsorben sobre los heparanes sulfatos. Los capilares neoformados invaden la matriz provisional, gracias a la interacción entre las células endoteliales, las citocinas angiogénicas, la organización tridimensional y los componentes de la matriz como la fibronectina y los proteoglucanos, la expresión de receptores para la fibrina y la fibronectina como el de las integrinas  $\alpha$  (v)/  $\beta$  (3) son indispensables para la angiogénesis. Gracias a la angiogénesis, se forma una red vascular indiferenciada (granulación carnosas), que disminuye progresivamente a medida que se sintetiza el colágena y la herida evoluciona hacia la cicatriz. La etapa de epitelización, se desarrolla en tres fases: migración de las células epiteliales a partir de los bordes, multiplicación y diferenciación de la epidermis formada. Sucede la unión dermoepidérmica gracias a las interacciones entre la dermis y la epidermis, la normalización de la diferenciación epidérmica y la síntesis de laminina 5, de colágena tipo IV y VII, que se efectúa en presencia de los fibroblastos. En esta etapa, los queratinocitos tienen fenotipo de

células basales que emiten pseudópodos, emigran sobre la fibronectina, colágena I y IV y la trombospondina, se orientan sobre las fibras de colágena según el fenómeno llamado *guía por contacto*, dejan de expresar integrinas como  $\alpha 6\beta 4$  que permiten la fijación a la laminina 5 de la membrana basal y en su lugar, expresan receptores de integrinas como  $\alpha 1\beta 2$  y  $\alpha 5\beta 1$ , pertenecientes a la matriz provisional, receptores de colágena I y fibronectina. Cuando la herida se cierra con una monocapa de queratinocitos, estos frenan su migración, comienzan a multiplicarse y se diferencian, adquiriendo su fenotipo de diferenciación habitual y empiezan a sintetizar queratina, filagrina e involucrina. El NO, los factores de crecimiento EGF, el factor de crecimiento de los queratinocitos (KFG) y los TGF, estimulan la adherencia y migración de los queratinocitos y la reconstrucción de la unión dermoepidérmica. Después de que esto sucede, se produce la colonización de la epidermis por las células de Langerhans y melanocitos.

4. **Maduración:** cuando el tejido de granulación va perdiendo fibroblastos mediante la apoptosis, toma forma de una estructura más densa de colágena, y la red vascular se organiza, la fibronectina y el ácido hialurónico son sustituidos por colágena, fibras elásticas y glucosaminoglucanos como el dermatán sulfato y la condroitina 4 sulfato. Las colagenasas (MMP-1 y 8) y las gelatinasas (MMP-2 y 9) y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), las proteasas sintetizadas por fibroblastos, los polimorfonucleares y macrófagos, participan activamente en el proceso de remodelación de la matriz, favorecen la lisis y la síntesis de nuevas moléculas de la matriz, mejor orientadas.<sup>6</sup>

## 2.1 Tipos de cicatrización

Se pueden diferenciar dos tipos distintos de cicatrización:

- La cicatrización primaria o también llamada cicatrización por primera intención: es la cicatrización que se produce cuando se realiza una sutura con bordes limpios, sin tensión, y afrontados perfectamente.
- La cicatrización secundaria o cicatrización dirigida: es la cicatrización que se produce cuando una herida es suturada en malas condiciones locales o a una ausencia de sutura. En este tipo de cicatrización, la fase inflamatoria se prolonga y da como resultado cicatrices de aspecto no estético, y puede dar lugar a cicatrices defectuosas o patológicas.<sup>5</sup>

Los factores influyen en el tipo de cicatrización son:

- Intrínsecos: tipo y localización del traumatismo, limpieza de la herida y la presencia de cuerpos extraños.
- Extrínsecos: edad, genética (patologías congénitas como síndrome de Marfan y de Ehlers-Danlos), malnutrición, hábitos de tabaco, diabetes, elementos iatrogénicos (fármacos y radioterapia), procesos neoplásicos evolutivos y síndrome inflamatorio crónico.<sup>5</sup>

## **CAPÍTULO 3: PERIODONTO**

### **3. PERIODONTO**

El periodonto constituye una entidad anatómica sumamente compleja dentro de la cavidad oral, cuyo propósito primordial abarca desde la adhesión de los dientes al tejido óseo alveolar, hasta la redistribución de las fuerzas funcionales asociadas a la masticación. Asimismo, desempeña un papel crucial como reservorio de células que contribuyen a la homeostasis del microambiente oral.<sup>7</sup>

La morfogénesis del periodonto inicia con la etapa de desarrollo de la raíz dentaria. Durante este proceso, el tejido mesenquimatoso en la parte apical se multiplica, coincidiendo con la fusión de los epitelios dentales; interno y externo. Estos eventos concurren en la génesis de la denominada vaina epitelial de Hertwig. Las células que la componen generan proteínas quimiotácticas en la matriz basal, con el propósito de orquestar la migración de los precementoblastos, al tiempo que inducen la diferenciación de los odontoblastos, promoviendo la síntesis de dentina radicular. Paralelamente, inciden en la transformación de las células del folículo dental en cementoblastos, cuya función es la síntesis de cemento radicular. La migración de las células que conforman la vaina epitelial de Hertwig hacia el ectomesénquima delimita una zona anatómica entre la papila dental y el folículo dental, marcando el inicio de lo que será el ligamento periodontal. Esta migración culmina en la formación de los denominados restos epiteliales de Malassez, estructuras que desempeñan un papel en el desarrollo de la gestación de la inervación del ligamento periodontal, la regulación de la resorción radicular y la estimulación de la formación de cemento radicular acelular.<sup>7</sup>

De acuerdo con las estructuras involucradas y sus funciones, el periodonto se divide en dos:

1. Periodonto de protección: conformado por encía y mucosa alveolar.
2. Periodonto de inserción: conformado por cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar.<sup>1</sup>

### **3.1 Periodonto de protección**

#### **3.1.1 Encía**

La encía puede ser clasificada en tres segmentos de acuerdo a sus características anatómicas: encía marginal o libre, encía adherida y papila interdental.<sup>8</sup>

La encía puede dividirse en tres partes de acuerdo con sus características anatómicas: encía libre o marginal, encía adherida y papila interdental.<sup>8</sup>

La encía libre rodea el tercio cervical del diente y su margen es festoneado por la papila interdental, su parte inferior se extiende hasta la encía adherida. La encía adherida es de consistencia firme, se une al periostio del hueso alveolar, tiene un punteado o apariencia de “piel de naranja” en su parte bucal, su ancho varía según la edad y localización, entre más bucal sea la posición del diente, será más estrecha. La encía adherida está conectada con la mucosa alveolar, se caracteriza por un color rojo oscuro, cuenta con menor adherencia en la unión mucogingival. La papila interdental tiene forma piramidal, se conforma por el contorno de dos dientes adyacentes, su área de contacto y la altura del hueso alveolar.

La encía se compone por epitelio gingival y tejido conectivo, el epitelio gingival comprende también el epitelio oral, el cual está formado por un epitelio escamoso estratificado queratinizado, clínicamente llamado “encía queratinizada”.<sup>8</sup>

El epitelio sulcular no queratinizado cubre del surco gingival al epitelio de unión de la encía libre, el epitelio de unión es epitelio escamoso estratificado no queratinizado, se une al diente mediante la lámina basal y hemidesmosomas.

Se estima que el tiempo de renovación del epitelio oral es de 10 a 12 días, para el paladar, lengua y mucosa oral es de 5 a 6 días, y para el epitelio de unión es de 1 a 6 días.<sup>8</sup>

El tejido conectivo gingival se compone por fibras de colágena tipo I en un 90%. La función de estas fibras es sujetar la encía libre contra el diente y soporte ante las fuerzas masticatorias. Las fibras gingivales se dividen en cuatro grupos:

- Fibras dentogingivales: tienen dirección bucal, lingual/palatina e interproximal, están incrustadas en la porción apical del cemento y se difunden hacia la superficie externa de la encía libre.
- Fibras dentoperiósticas: tienen origen en el epitelio de unión y se incrustan en el periostio del hueso alveolar.
- Fibras circulares: envuelven la porción cervical del diente.
- Fibras transeptales: se localizan en la parte interproximal de la base del surco gingival y la cresta ósea del hueso alveolar, están incrustadas en el cemento de las raíces de los dientes multirradiculares y de los dientes adyacentes.<sup>8</sup>

## **3.2 Periodonto de inserción**

### **3.2.1 Hueso alveolar**

Dos tercios del hueso alveolar (HA) se componen de materia inorgánica, principalmente de minerales calcio y fosfato, de hidroxilo, carbonato, citrato, iones como sodio, magnesio y flúor. Las sales minerales se observan en forma de cristales de hidroxiapatita. El otro tercio es matriz orgánica, la cual consta de colágena tipo I en un 90% y pequeñas cantidades de proteínas no colágenas como osteocalcina, osteonectina, proteína morfogenética ósea, fosfoproteínas y proteoglicanos.<sup>9</sup>

### **3.2.2 Ligamento Periodontal**

El Ligamento periodontal (LP) es un tejido conjuntivo vascular y altamente celular que rodea la raíz del diente y la conecta con la pared interna del hueso alveolar. Sus fibras son continuas con el tejido conectivo de la encía, se comunica con los espacios medulares a través de canales vasculares en el hueso alveolar. Se han identificado cuatro tipos de células en el ligamento periodontal: células del tejido conjuntivo, células de los restos epiteliales de Malassez, células inmunes y células neurovasculares.<sup>9</sup>

- Células del tejido conjuntivo: fibroblastos, son las células más numerosas en el LP, sintetizan colágena y fagocitan fibras de colágena degradándolas mediante hidrólisis enzimática. También contiene osteoblastos, cementoblastos, osteoclastos, y odontoclastos en las zonas del cemento y hueso del LP.
- Células de los restos epiteliales de Malassez: se consideran restos de la vaina epitelial de Hertwig, la cual se desintegra durante el desarrollo de la raíz del diente. Forman una red de hebras entrelazadas que se ubican cerca del cemento radicular, son más numerosas en el ápice y en el tercio cervical. Estas células se degeneran con la edad y van desapareciendo o mineralizándose para convertirse en cementocitos. Están rodeadas por una lámina basal, se interconectan por medio de hemidesmosomas y contienen tonofilamentos. Poseen factores de crecimiento de queratinocitos, son positivos para el receptor de neutrofina tirosina cinasa A.
- Células inmunes: neutrófilos, linfocitos, macrófagos, mastocitos y eosinófilos.

### **3.2.3 Cemento radicular**

El cemento radicular (CR) descrito por primera vez en 1835, es un tejido conectivo mineralizado y avascular que cubre las superficies de las raíces dentales. Su función es proporcionar la interfaz mediante la cual las fibras de



colágena de Sharpey del ligamento periodontal se adhieren a la superficie radicular del diente. Existen dos tipos de cemento reconocidos según la presencia o ausencia de células y la fuente de fibras de colágena que poseen: el cemento radicular celular y el cemento radicular acelular.<sup>10</sup>

Se puede clasificar en cuatro diferentes grupos:

1. Cemento acelular afibrilar: su extensión y ubicación varía de un diente a otro. Se deposita en el área donde se unen el esmalte y la dentina, conocida como la unión dentino-esmalte. Su principal constituyente son glicosaminoglucanos. Estas sustancias son depositadas en regiones específicas sobre el cemento y la dentina, y el proceso de formación comienza una vez concluida la maduración del esmalte.
2. Cemento celular de fibras intrínsecas: incluye cementocitos integrados en una matriz de colágena y fibras intrínsecas. Estas fibras están dispuestas paralelamente a la superficie de la raíz y rodean al diente. La formación de esta matriz es muy rápida, lo que resulta en la presencia de cementocitos en el espacio entre las células de la vaina epitelial de Hertwig y la dentina. Esta zona se encuentra predominantemente en el tercio apical del diente, así como en bifurcaciones y en áreas de fractura. Cumple un papel fundamental en el proceso de reparación de tejidos.
3. Cemento acelular de fibras extrínsecas: compuesto por fibras de colágena que son secretadas por fibroblastos del ectomesénquima. Se localiza desde la región cervical del diente hasta aproximadamente dos tercios de su raíz y su grosor varía entre 50 y 250 micrómetros. Se caracteriza por ser un tejido uniforme que se encuentra mineralizado en un rango de 45-60%. La capa más interna presenta menor mineralización, mientras que en la capa externa se observa un grupo de capas alternas con distintos niveles de mineralización, dispuestas de manera paralela a la superficie de la raíz. En esta región, se insertan

las fibras del ligamento periodontal conocidas como fibras de Sharpey. La formación de este tejido inicia poco después de la formación de la raíz y se mantiene en desarrollo mientras las estructuras adyacentes se mantengan íntegras.

4. Cemento mixto celular estratificado: es exclusivo de los seres humanos y se localiza principalmente en las bifurcaciones dentales después de la erupción, así como en la región apical de las raíces. Está compuesto por capas intercaladas de cemento acelular con fibras extrínsecas y cemento celular con fibras que son intrínsecas al tejido. Estas capas se conocen como "líneas incrementales" o "líneas de descanso".<sup>11</sup>

De la misma forma que el HA y la dentina, el CR está conformado por colágena, predominando en un 90% el colágena tipo I y recubierto por colágena tipo III, el colágena tipo I al tener un papel estructural toma gran importancia en el proceso de biomineralización, ya que sirve como reservorio en la nucleación de la hidroxiapatita que después se desarrollará en cristales de apatita intrafibrilares. El CR no solo está compuesto de colágena, también están presentes algunos mucopolisacáridos sulfatados y carboxilados (glucosaminoglicanos). Los glucosaminoglicanos presentes en el cemento radicular son componentes esenciales en las matrices de unión al sustrato celular, por lo que intervienen en la unión entre el cemento antiguo y el cemento recién formado, creando así las líneas incrementales o de descanso.<sup>12</sup>

El CR contiene proteínas no colagenasas como lo son la osteopontina y la sialoproteína ósea, que tienen un papel dentro de la nucleación y el crecimiento de los cristales de hidroxiapatita durante la biomineralización de los tejidos duros, sugiriendo que son necesarias para la formación de cristales en fibrillas de colágena tipo I. Además, en el cemento radicular se encuentran presentes las proteínas Gla, la proteína matriz del ácido gamma-

carboxiglutámico y la osteocalcina, ambas con gran afinidad por el calcio y la hidroxiapatita, se encuentran mayormente expresadas en el cemento acelular, debido a esto se les atribuye un papel relacionado con la regulación de la mineralización.<sup>12</sup>

Los tejidos mineralizados tienen en su composición moléculas que no están presentes en otros tejidos, consideradas como marcadores específicos. En el cemento radicular se han aislado y caracterizado dos proteínas específicas del cemento, la Proteína de Adhesión del Cemento (CAP) y la Proteína del Cemento 1 (CEMP 1).<sup>12</sup>

## CAPÍTULO 4: MOLÉCULAS APLICADAS

### 4.1 PROTEÍNA DE ADHESIÓN DEL CEMENTO (HACD1/CAP)

La Proteína de Adhesión del Cemento (CAP), es la primera proteína aislada del cemento radicular, fue caracterizada y purificada por medio de cemento bovino y humano maduros.<sup>13</sup> La proteína CAP se expresa en los cementoblastos localizados en el espacio paravascular del LP y en los espacios endósticos del HA<sup>14</sup>, CAP tiene una importante participación en el reclutamiento y diferenciación celular durante la cementogénesis, expresándose en células del folículo dental, promueve su adhesión y diferenciación. Se ve involucrada en la quimiotaxis de células del LP y del HA hacia la superficie radicular, incrementa la actividad de la enzima fosfatasa alcalina (ALP) y la expresión de proteínas asociadas con la biomineralización.<sup>7</sup>



**Imagen 1.** Estructura tridimensional de la Proteína de Adhesión del Cemento (HACD1/CAP). UniProt: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/B0YJ81/entry>

La proteína HACD1/CAP se conforma por una secuencia de 140 aminoácidos (MGRLTEAAAAGSGSRAAGWAGSPPTLLPLSPTSPRCAATMASSDEDGTTN GGASEAGEDREAPGERRRRLGVLATAWLTFYDIAMTAGWLVLAIAMVRFYM EKGTHRGLYKSIQKTLKFFQTFALLEVSFPSCCFSAIVIFM), es una isoforma

(isoforma 2) producida mediante el splicing alternativo para 3-hidroxiacil-CoA-deshidratasa 1, denominada también como PTPLA proteína recombinante expresada en *E. coli* que posee propiedades similares a CAP aislada del CR<sup>15</sup>,<sup>16</sup> en la cual se presentan cuatro secuencias que contienen Gly-X-Y propias del colágena, por lo que se sugiere que CAP es una proteína de adhesión al colágena que se localiza únicamente en el cemento<sup>12</sup> posee un peso molecular teórico de 14.920kDa, movilidad relativa de 54kDa, y punto isoeléctrico teórico de 7.82, el gen de la proteína CAP se localiza en el cromosoma 10 (10p13-14).<sup>17</sup>

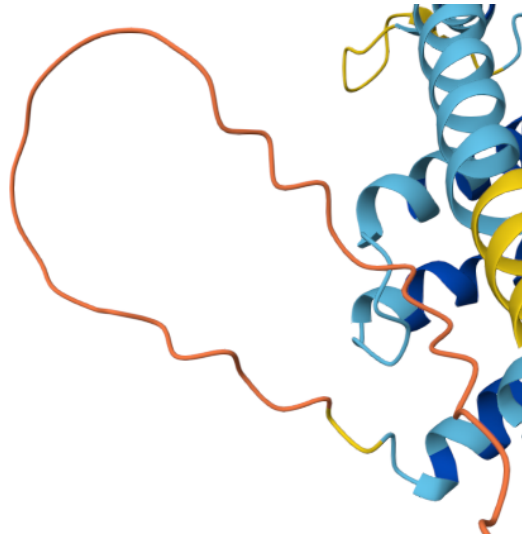
La isoforma 1 de HACD1/CAP se expresa principalmente en el miocardio y en menor medida en músculo esquelético y liso, como en el estómago y vejiga, en fibroblastos gingivales, células del LP, osteoblastos y cementoblastos; su papel biológico se ve reflejado en la interacción con las enzimas de la familia ELO, enzimas que regulan el primer paso del ciclo de reacción de alargamiento de los ácidos grasos.<sup>18</sup> La isoforma 2 de HACD1/CAP se expresa específicamente en los cementoblastos; su papel biológico consiste en el autoensamblaje en forma de esferas que permiten la formación de una red estructural para la nucleación de cristales de hidroxiapatita.<sup>16</sup>

#### **4.1.1 PÉPTIDO 34 DE CAP**

Los péptidos son cadenas de aminoácidos unidos de forma covalente por un enlace amida sustituido (enlace peptídico), la unión de 2 a 10 aminoácidos se denomina oligopéptido, la unión 10 a 50 aminoácidos se denomina péptido y la unión de más de 50 aminoácidos se denomina polipéptido. Las cadenas laterales de un péptido, determinan su identidad y sus propiedades.<sup>19</sup> (Debido a su diversidad estructural y alto grado de selectividad, actualmente los péptidos son los principales candidatos para el desarrollo terapéutico.<sup>15</sup> Al tener una cadena corta de aminoácidos, los péptidos pueden ser empacados

en altas densidades alcanzando un dominio funcional total, evitando el proceso de degradación proteolítica y con ello la respuesta inflamatoria.<sup>20</sup>

Se han aislado 3 péptidos de HACD1/CAP, el péptido 15aa, el péptido 5aa y el péptido 34aa. Estos péptidos promueven la adhesión de fibroblastos gingivales, células endoteliales y células del músculo liso por unión a los receptores de integrinas  $\alpha 5\beta 1$ , que intervienen en la adhesión a la matriz extracelular de forma muy similar a la fibronectina.<sup>21</sup>



**Imagen 2.** Ubicación del péptido 34 derivado de la proteína CAP en estructura tridimensional. Uniprot: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/B0YJ81/entry>

El péptido 34 (p34) derivado de la Proteína de Adhesión del Cemento (HACD1/CAP), está conformado por una secuencia de 34 aminoácidos, sus cadenas laterales son hidrófobas, por ello no pueden formar enlaces electrostáticos o interactuar con agua<sup>22</sup>, tiene un peso molecular de 3.46 kDa. Con la secuencia MASSDEDGTNGGASEAGEDREAPGERRRLGVLAT, está compuesto por:

- Metionina: aminoácido esencial para el desarrollo humano, es un agente quelante, aromatizante y suplemento nutricional, se utiliza como

hepatoprotector, ya que actúa como agente lipotrópico, previniendo la acumulación excesiva de grasa en el hígado.<sup>23</sup>

- Alanina: es útil en la construcción de proteínas, durante el metabolismo del triptófano y la piridoxina, además, proporciona energía a los músculos y al sistema nervioso central, participa en el metabolismo de los azúcares y ácidos orgánicos.<sup>24</sup>
- Serina: actúa en la biosíntesis de purinas, es agonista del del sitio glicinérgico del receptor del glutamato tipo NMDA, es intermediario de la lacosamida.<sup>25</sup>
- Ácido Aspártico: mantiene la solubilidad y carácter iónico de las proteínas, se usa en los centros activos de las enzimas.<sup>26</sup>
- Ácido Glutámico: es una fuente de energía precursora de diferentes moléculas, actúa como neurotransmisor excitatorio, potenciador de la memoria a corto y largo plazo.<sup>27</sup>
- Glicina: neurotransmisor en el sistema nervioso central para médula espinal, retina y tronco cerebral.<sup>28</sup>
- Treonina: es un aminoácido importante en la composición de proteínas como el esmalte, el colágena y la elastina, se ve involucrado en el metabolismo de la porfirina y los ácidos grasos, eleva los niveles de glicina en el cerebro.<sup>29</sup>
- Asparagina: es precursor del aspartato, útil en la biosíntesis de proteínas, produce acrilamida, juega un papel importante en el funcionamiento y desarrollo del cerebro.<sup>30</sup>
- Arginina: tiene un papel antiaterogénico, antiisquémico, antiagregante plaquetario y antitrombótico, por lo que es de vital importancia para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.<sup>31</sup>
- Prolina: molécula precursora de la hidroxiprolina en el colágena, es un componente activo del colágena que permite el adecuado funcionamiento de los tendones y articulaciones, tiene propiedades osmoprotectoras.

- Leucina: crecimiento y la reparación del tejido muscular y óseo, preservar el glucógeno muscular, formación de hemoglobina, regulación de la producción de hormonas de crecimiento y cicatrización de heridas.<sup>33</sup>
- Valina: molécula alifática e insoluble, sintetizada a partir del ácido valérico, que participa en la reparación de tejido muscular y hueso, en la síntesis de neurotransmisores como dopamina y noradrenalina, permite el balance de nitrógeno positivo.<sup>34</sup>

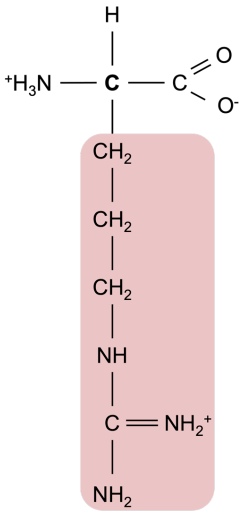
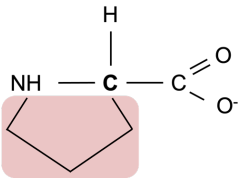
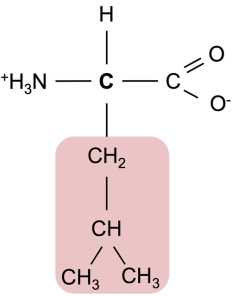
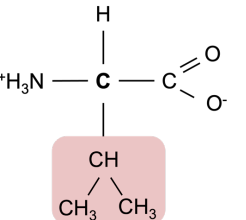
10	20	30	40	50	60	70	80
MGRLTEAAAA	GSGSRAAGWA	GSPPTLLPLS	PTSPRCAATM	ASSDEDGTNG	GASEAGEDRE	APGERRRLGV	LATAWLTFYD
90	100	110	120	130	140	150	160
IAMTAGWLVL	AIAMVRFYME	KGTHRGLYKS	IQKTLKFFQT	FALLEIVHCL	IGIVPTSVIV	TGVQVSSRIF	MVWLITHSIK
170	180	190	200	210	220	230	240
PIQNEESVVL	FLVAWTVTEI	TRYSFYTFSL	LDHLPYFIKW	ARYNFFIILY	PVGVAGELLT	IYAALPHVKK	TGMFSIRLPN
250	260	270	280				
KYNVSFDYYY	FLLITMASYI	PLFPQLYFHM	LRQRRKVLHG	EVIVEKDD			

**Imagen 3.** Secuencia de HACD1/CAP, se resaltó la secuencia de aminoácidos del péptido 34. Uniprot: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/B0YJ81/entry>



**Tabla 5**  
**Péptido 34 de HACD1/CAP**

<b>M</b>	<b>A</b>	<b>S</b>	<b>D</b>
Metionina	Alanina	Serina	Ácido Aspártico
Met	Ala	Ser	Asp
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub>
Hidrofóbico No polar Cadena lateral alifática	Hidrofóbico No polar Cadena lateral alifática	Hidrofóbico Polar Sin carga Cadena lateral alifática	Hidrofilico Polar Ionizable Cadena lateral alifática
149.21 kDa	89.09 kDa	105.09 kDa	133.10 kDa
<b>E</b>	<b>G</b>	<b>T</b>	<b>N</b>
Ácido Glutámico	Glicina	Treonina	Asparagina
Glu	Gly	Thr	Asn
C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Hidrofilico Polar ionizable Cadena lateral alifática	Hidrofóbico No polar Cadena lateral alifática	Hidrofóbico Polar sin carga Cadena lateral alifática	Hidrofilico Polar sin carga Cadena lateral alifática
147.13 kDa	75.07 kDa	119.12 kDa	132.12 kDa
<b>R</b>	<b>P</b>	<b>L</b>	<b>V</b>
Arginina	Prolina	Leucina	Valina
Arg	Pro	Leu	Val

			
$C_6H_{14}N_4O_2$	$C_5H_9NO_2$	$C_6H_{13}NO_2$	$C_5H_{11}NO_2$
Hidrofílico Polar ionizable Cadena lateral alifática	Hidrofóbico No polar Cadena lateral alifática	Hidrofóbico No polar Cadena lateral alifática	Hidrofóbico No polar Cadena lateral alifática
174.20 kDa	115.13 kDa	131.17 kDa	119.15 kDa

**Tabla 5.** Aminoácidos presentes en el péptido 34 aislado de HACD1/CAP.

## 4.2 FIBRONECTINA

La fibronectina (FN) es una glicoproteína dimérica adhesiva que se compone por dos subunidades de 250 kDa conectadas por enlaces disulfuro en su C-terminal. A su vez, las subunidades se constituyen por tres módulos llamados tipo I (FNI), tipo II (FNII), y tipo III (FNIII). Cada molécula de FN se compone por 12 repeticiones de FNI, 2 repeticiones de FNII, y de 15 a 17 repeticiones de FNIII. La repetición FNIII, se compone por láminas beta antiparalelas, y son lábiles bajo la influencia de estímulos químicos o mecánicos. La fibronectina tiene múltiples formas debido al corte y empalme alternativo de su ARNm. Se encuentra en la matriz extracelular (EMC), lo cual la ubica en muchos procesos celulares esenciales como la cicatrización, la morfogénesis embrionaria, y la regulación de adhesión y migración celular.<sup>35</sup>

La fibronectina es de vital importancia para el depósito de matriz de colágena. El colágena interactúa con FN en la repetición 6, 7-9 de FNI, en las

repeticiones 1 y 2 de FNII, que se denomina dominio de unión al colágena. FN y el colágena se colocan de forma relajada en la MEC, su relación es recíproca, aunque la matriz de colágena no se deposita en ausencia de FN, ya que se ha establecido una matriz de colágena, proporciona una estructura que limita el estiramiento de FN.<sup>35</sup>

### 4.3 BUFFER FOSFATO SALINO

El Phosphate Buffered Saline o Buffer Fosfato Salino (PBS), es una solución isotónica que imita el pH, la osmolaridad y las concentraciones de diferentes iones en el humano, por lo cual tiene aplicaciones biológicas como el lavado de células, en disoluciones y en traslado de tejidos.<sup>36</sup>

<b>Tabla 6 Componentes del PBS</b>	
<b>Componentes</b>	<b>Cantidad</b>
Cloruro de sodio (NaCl)	8 gramos
KCl	0.2 gramos
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> Dibásico	1.37 gramos
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> Monobásico	0.27 gramos
Agua desionizada	1 litro

**Tabla 6.** Componentes del PBS y cantidades.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México, las heridas agudas y crónicas representan un problema de Salud Pública y un elevado gasto económico para las unidades médicas de la Secretaría de Salud.

Durante el año 2018, la Secretaría de Salud en colaboración con la Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia de la UNAM, realizó un estudio para describir las características epidemiológicas y los costos de la atención de las heridas dentro de sus unidades médicas. Dicho estudio reveló un total de 36,022 casos de heridas, de las cuales el 79.4% fueron atendidas en unidades de segundo nivel, de este porcentaje el 75.1% fueron ambulatorias y 24.9% requirieron hospitalización, representando costos directos mensuales estimados en \$1 864 124 436.89 para la atención de heridas que requieren hospitalización y en \$46 563 070.76 para la atención ambulatoria.<sup>37</sup>

Las heridas además de ser un problema de salud pública, afectan la calidad de vida del individuo, en el contexto social el paciente con heridas crónicas o de difícil manejo sufre dolor, mal olor, trastornos emocionales así como la depresión debido al aislamiento y/o la pérdida de la independencia, posibilidad de infecciones e incidencia de úlceras.<sup>37</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

Las proteínas y péptidos desempeñan un papel esencial en los procesos biológicos y fisiológicos presentes en todos los organismos vivos. Los péptidos son secuencias cortas de aminoácidos que tienen la capacidad de llevar a cabo diversas funciones, como la estimulación, regulación o inhibición de numerosas actividades biológicas.

El potencial uso del péptido 34 derivado de la proteína cemento específica 3-Hidroxiacil coenzima A deshidratasa 1 / Proteína de Adhesión del Cemento

(HACD1/CAP) con la secuencia de aminoácidos MASSDEDGTNGGASEAGEDREAPGERRRLGVLAT como una alternativa terapéutica de heridas agudas y crónicas representa un gran avance para la medicina regenerativa. El péptido 34 de HACD1/CAP (34 aa) es el futuro para la cicatrización, ya que en el mercado no existe una molécula capaz de acelerar el proceso de cicatrización y regeneración en heridas dérmicas de espesor total. Además, es de fácil obtención y manipulación, y no requiere de inversiones financieras significativas, por lo cual, es la biomolécula ideal para este problema de salud pública en México.

### **Hipótesis**

El péptido 34 de CAP con la secuencia MASSDEDGTNGGASEAGEDREAPGERRRLGVLAT promueve la cicatrización en defectos dérmicos de tamaño crítico en ratas Wistar.

### **Objetivo general**

Determinar si el péptido 34 de CAP promueve la cicatrización de la dermis en defectos de tamaño crítico en ratas Wistar.

### **Objetivos específicos**

- Evaluar si el péptido 34 de CAP a una dosis de 20 µg promueve la neoformación de tejido conectivo y epitelio escamoso estratificado queratinizado en comparación con la fibronectina.
- Determinar si el péptido 34 de CAP a una concentración de 20 µg inhibe la respuesta inflamatoria a nivel histológico en comparación con la fibronectina.
- Determinar si el péptido 34 de CAP a una concentración de 20 µg promueve la cicatrización tisular de un modo más efectivo que la fibronectina.

## **METODOLOGÍA**

Tipo de estudio: Analítico, longitudinal, experimental y prospectivo.

### **Variables**

Independientes:

- PBS.
- Fibronectina (FN).
- P34.

Dependientes:

- Reducción del defecto.
- Grado de infiltrado inflamatorio.

### **Universo de estudio**

Ratas wistar macho procedentes del bioterio de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM, con 3 defectos dérmicos de tamaño crítico en el lomo.

### **Tamaño de muestra**

El tamaño total de la muestra será de 9 ratas wistar macho (N=9) procedentes del bioterio de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM, con 3 defectos dérmicos de tamaño crítico en el lomo. Se agruparán en 3: control positivo, control negativo y experimental.

### **Grupos de estudio**

La muestra total de estudio se dividió y clasificó en tres grupos:

- Control positivo (Fibronectina).
- Control negativo (PBS).
- Experimental (Péptido 34).

## MATERIALES Y REACTIVOS

Tabla 7 Materiales y reactivos	
Acción	Materiales y reactivos
Cirugía	Cloherxidina 4% Dermal Punch 8 mm Tijeras para encía rectas Mango de bisturí #3 Hoja de bisturí #11 Gasas estériles Guantes Campos de trabajo desechables
Tratamiento	Fibronectina Péptido 34 Tubos eppendorf 1ml Pipeta 20 µl Puntas de pipeta Guantes Cámara EOS 90D de la marca Canon
PBS	Vaso de precipitados Agitador magnético Balanza de la marca Scientech modelo ZSL 400 Potenciómetro de la marca Hanna Instruments modelo HI 2212 Cloruro de sodio Cloruro de Potasio Fosfato de Sodio Dibásico Fosfato de Potasio Monobásico Agua desionizada
Eutanasia	Cámara de inducción Guantes
Toma de muestras	Regla Formol 10% Vasos para muestra Kit de disección Hoja de bisturí #11 Campos de trabajo desechables
Procesamiento de las muestras	Procesador de tejidos automático modelo KD-TS1A de la marca KEDEE Cassettes para inclusión Alcohol 70° Alcohol 80° Alcohol 90°

	Alcohol 96° Alcohol 100° Xilol 50° Xilol 70° Xilol 100° Xilol 100° Parafina para inclusión
Inclusión de las muestras	Centro de inclusión de tejidos modelo KD-BM de la marca KEDDE Platina de enfriamiento KD-BL de la marca KEDDE
Corte de las muestras	Microtomo modelo KD-3358 de la marca KEDDE Tina de flotación Electrothermal de la marca Bibby Scientific Agua Portaobjetos
Tinción H&E	Xilol Alcohol 100° Alcohol 96° Alcohol 80° Agua desionizada Agua corriente Hematoxilina Eosina
Tinción tricrómica	Solución de Bouin Hematoxilina Férrica de Weigert Solución fucsina-escarlata de Biebrich Ácido fosfomolibdico al 1% Azul de Anilina al 1.8 % Ácido acético al 1% Alcohol 80° Alcohol 96° Alcohol 100° Xilol Agua desionizada
Montaje de laminillas	Cubreobjetos Resina sintética de la marca Entellan™
Reconstrucción digital de laminillas	Microscopio modelo Axioskop 2 de la marca Zeiss Cámara para microscopio modelo AxioCam Mrc5 de la marca Zeiss Computadora Pantalla de televisión modelo UN49KU6400F de la marca Samsung



	Programa para tomar microfotografías ZEN 2 lite de la marca Carl Zeiss Microscopy GmbH Microsoft PowerPoint
--	--

**Tabla 7.** Acciones, materiales y reactivos.

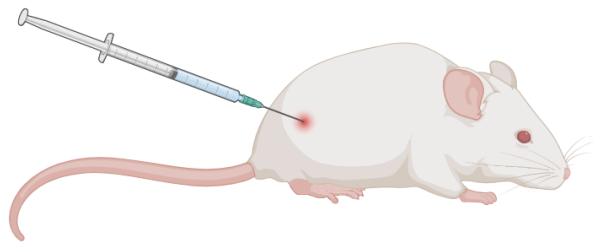
## PROCEDIMIENTOS

### Buffer fosfato salino (PBS)

1. Pesar los reactivos.
2. Medir 800 mililitros de agua desionizada en un vaso de precipitados de 1 litro.
3. Agregar 8 gramos de Cloruro de Sodio.
4. Agregar 0.2 gramos de Cloruro de Potasio.
5. Agregar 1.37 gramos de Fosfato de Sodio Dibásico.
6. Agregar 0.27 gramos de Fosfato de Potasio Monobásico.
7. Ajustar la solución a pH de 7.4
8. Aforar a 1 litro.

### Procedimiento de la cirugía

1. El primer paso del procedimiento para realizar los defectos dérmicos en el lomo de la rata Wistar es la anestesia general, para evitar el dolor o sufrimiento del animal, se utilizó hidrocloreuro de Zolazepam (Zoletil 100) en una dosis de 0.2mg/100 gramos de peso, de forma subdérmica, y en combinación con Xilacina (Procin) para disminuir los efectos adversos, reducir la dosis empleada y proporcionar una anestesia adecuada.



**Imagen 4.** Aplicación de anestesia de forma subdérmica. Creado con BioRender.

2. Se rasuró el pelo formando un cuadrado de 5x5 centímetros en el lomo de la rata.
3. La asepsia y antisepsia del sitio quirúrgico se llevó a cabo con clorhexidina al 4%.

4. Con un punch dérmico se realizaron 3 defectos en el lomo de la rata, dos en la parte superior y uno en la parte inferior del cuadrado previamente rasurado.



**Imagen 5.** Ubicación y realización de los defectos dérmicos con un punch dérmico.  
Creado con BioRender.

5. En el defecto #1 se colocó una dosis de 20  $\mu$ l del péptido 34, en el defecto #2 se colocó Fibronectina, y, por último, en el defecto #3 se colocó PBS.
6. Se tomó una fotografía inicial del estado de los defectos dérmicos con una cámara EOS 90D de la marca Canon y un objetivo EF-S18-135mm de la marca Canon, la fotografía fue tomada a 20 centímetros de distancia y formando un ángulo recto entre la superficie del lomo de la rata y el lente de la cámara.
7. Se depositó a la rata en su caja, vigilando la respiración y el pulso, esperando la recuperación de la anestesia.

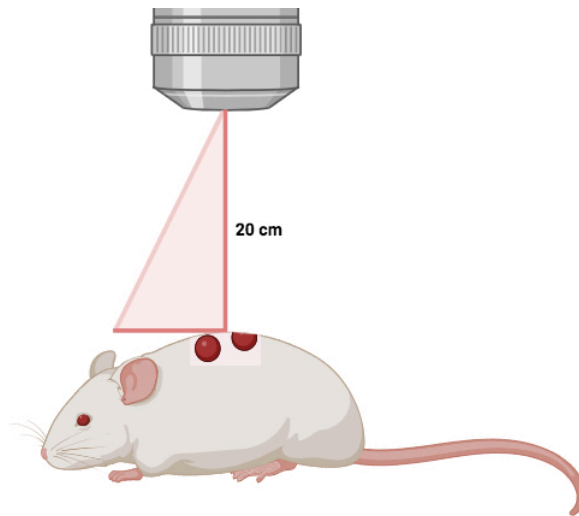
## Tratamiento

1. Se llevó a cabo el tratamiento de cada defecto dos veces al día durante un total de 10 días.
2. Las ratas fueron sedadas con Isoflurano (Fluriso) anestésico volátil, dentro de una cámara de inducción.
3. En el defecto #1 se colocó el péptido 34, en el defecto #2 se colocó Fibronectina y, por último, en el defecto #3 se colocó PBS, en una dosis de 20µl.



**Imagen 6.** Aplicación del tratamiento, defecto #1 con PBS, defecto #2 con FN y defecto #3 con p34. Creado con BioRender.

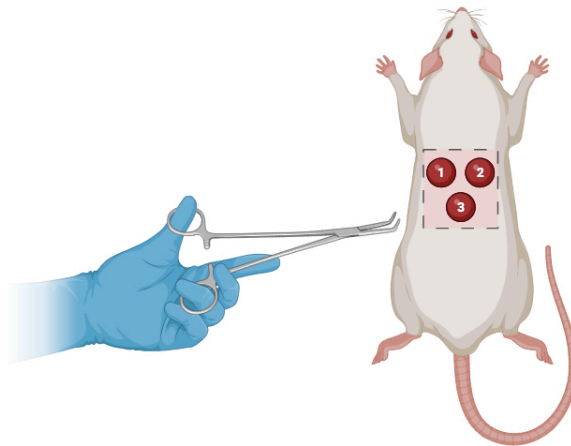
4. El seguimiento fotográfico de los defectos dérmicos se realizó una vez al día con una cámara EOS 90D de la marca Canon y un objetivo EF-S18-135mm de la marca Canon, la fotografía fue tomada a 20 centímetros de distancia y formando un ángulo recto entre la superficie del lomo de la rata y el lente de la cámara.



**Imagen 7.** Toma de fotografías clínicas formando un ángulo recto entre el objetivo de la cámara y la superficie del lomo de la rata. Creado con BioRender.

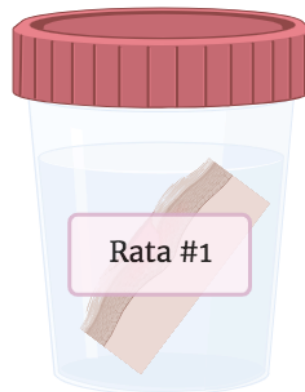
### **Eutanasia y toma de muestras**

1. La eutanasia de las ratas se realizó de manera mixta, de forma química induciendo una sobredosis de  $\text{CO}_2$ , y de manera física con dislocamiento cervical.
2. Se rasuró el exceso de pelo que creció en el recuadro de 5x5 centímetros previamente realizado.
3. Con un kit de disección, mango de bisturí #3, hoja de bisturí #11, tijeras punta roma y pinzas Adson dentadas, se tomó la muestra del cuadro de 5x5 centímetros previamente rasurado.



**Imagen 8.** Toma de la muestra. Creado con BioRender.

4. La muestra se colocó en un frasco plástico etiquetado y se fijó con formol al 10%.



**Imagen 9.** Fijación y etiquetado de las muestras. Creado con BioRender.

### **Procesamiento de las muestras**

Para poder procesar los tejidos, es necesario que después de la fijación estos se coloquen en agua desionizada durante 1 hora para así eliminar los excesos de formol al 10% del tejido. Las muestras se colocaron en cassettes plásticos para inclusión y se situaron dentro de la canastilla del procesador de tejidos automático modelo KD-TS1A de la marca KEDEE, en la programación #2, la cual consiste en un tren de alcohol en concentración 70°, 80°, 90°, 96° y 100°,

de Xiloles en concentraciones 50°, 70° y 100°, (aclaramiento) y de parafina de inclusión (infiltración).

### **Inclusión de las muestras**

La inclusión de las muestras obtenidas se llevó a cabo en el centro de inclusión de tejidos modelo KD-BM de la marca KEDDE. El tejido previamente procesado se colocó en un molde de inclusión en el que anteriormente se colocó una capa delgada de parafina líquida. Se orientaron las muestras de manera en que la parte de interés tenga contacto con la base del molde de inclusión y en la orientación adecuada de corte. Posteriormente se llenó el molde de inclusión con parafina líquida, se colocó encima el cassette de inclusión y se relleno al tope. Se dejó enfriar la parafina líquida a temperatura ambiente por 10 minutos y después se colocó el molde en la platina de enfriamiento KD-BL de la marca KEDDE por 15 minutos.

### **Corte de las muestras**

Se seccionó la muestra incluida dentro del bloque de parafina con un microtomo modelo KD-3358 de la marca KEDDE, que permite obtener cortes de un grosor de 4 µm, los cuales se recogieron en un portaobjetos con el uso de la tina de flotación Electrothermal de la marca Bibby Scientific, para su posterior tinción.

### **Tinción con hematoxilina y eosina**

Con el fin de realizar el diagnóstico histopatológico de las muestras, se realizó la tinción de los cortes con la técnica histológica hematoxilina y eosina. El uso principal de esta tinción es el estudio de la estructura general de las células y tejidos<sup>38</sup>, mediante un tren de xilol, alcohol en concentraciones 100°, 96° y 80°, hematoxilina y eosina; los núcleos y los elementos basófilos (como RNA y porciones de la matriz extracelular del cartílago hialino) se teñirán de

morado/azul por la hematoxilina, por otra parte, el citoplasma y los elementos acidófilos (como el colágena) se teñirán de rosa por la eosina<sup>3</sup>.

<b>Tabla 8</b>		
<b>Tinción con hematoxilina y eosina</b>		
<b>Acción</b>	<b>Reactivos</b>	<b>Tiempo</b>
Desparafinado	Xilol	10 minutos (x2)
	Alcohol 100°	10 minutos (x2)
	Alcohol 96°	10 minutos
	Alcohol 80°	10 minutos
	Lavado con agua desionizada	10 minutos
Tinción	Hematoxilina	3 minutos
	Agua corriente	15 minutos
	Agua desionizada	10 minutos (x2)
	Eosina	30 segundos
	Alcohol 80°	15 segundos
Deshidratación	Alcohol 96°	30 segundos
	Alcohol 100°	5 minutos
	Alcohol 100°	10 minutos
	Xilol	10 minutos (x2)
Montaje	Resina sintética de la marca Entellan™	-
	Cubreobjetos	-
	Secado	-

**Tabla 8.** Acciones, reactivos y tiempos para la tinción con H&E.

### **Tinción tricrómica de Masson**

Las fibras musculares, la queratina y la fibrina se teñirán de rojo, los núcleos de las células de negro y el colágena de azul.

<b>Tabla 9</b>		
<b>Tinción tricrómica de Masson</b>		
<b>Acción</b>	<b>Reactivos</b>	<b>Tiempo</b>
Desparafinado	Xilol	10 min (x2)
Hidratación	Alcohol 100°	10 min
	Alcohol 96°	10 minutos
	Alcohol 80°	10 minutos
	Alcohol 50°	10 minutos
	Solución de Bouin	15 minutos
Tinción	Lavado con agua desionizada	3 minutos



	Hematoxilina férrica de Weigert	5 minutos
	Lavado con agua desionizada	5 min (x3)
	Solución fucsina-escarlata de Biebrich	5 min
	Lavado con agua desionizada	2 min (x3)
	Ácido fosfomolibdico al 1%	2 minutos
	Azul de anilina	5 minutos
	Lavado con agua desionizada	3 minutos
	Ácido acético al 1%	30 segundos
	Lavado con agua desionizada	3 minutos
Deshidratación	Alcohol 96°	30 segundos
	Alcohol 100°	5 minutos
	Alcohol 100°	10 minutos
	Xilol	10 minutos
Montaje	Resina sintética de la marca Entellan™	-
	Cubreobjetos	-
	Secado	-

**Tabla 9.** Acciones, reactivos y tiempos para la tinción con H&E.

### **Toma de microfotografías**

Las microfotografías de las laminillas se tomaron en un aumento de 5x en el programa ZEN 2 lite de la marca Carl Zeiss Microscopy GmbH, con el microscopio Axioskop 2 de la marca Zeiss y la cámara para microscopio modelo AxioCam Mrc5 de la marca Zeiss, para su posterior reconstrucción en Microsoft PowerPoint.

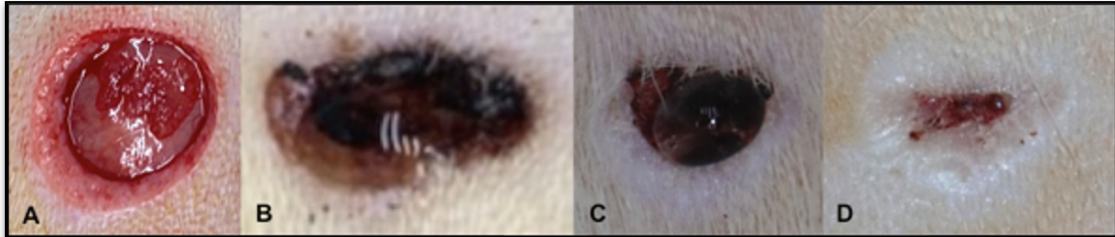
### **Análisis de los datos**

Los datos de medición se obtuvieron mediante la delimitación del área del defecto en las reconstrucciones realizadas a partir de microfotografías de las laminillas. Los datos arrojados mediante la delimitación del área se reflejaron en las unidades Pixeles<sup>2</sup> e Image Mean Value (IMV). Las cifras medidas de cada grupo de estudio se compararon, poniendo como un valor 100% el control positivo de Fibronectina. Con ello se determinará el porcentaje de eficacia de cada grupo.

## RESULTADOS

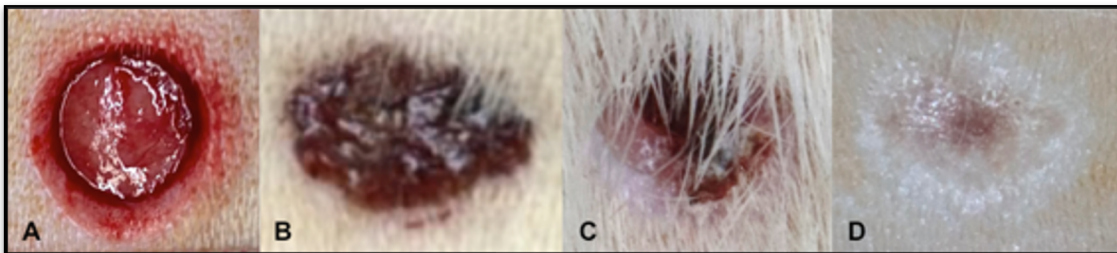
### FOTOGRAFÍAS DESCRIPTIVAS

Fotografías descriptivas del tamaño del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS.



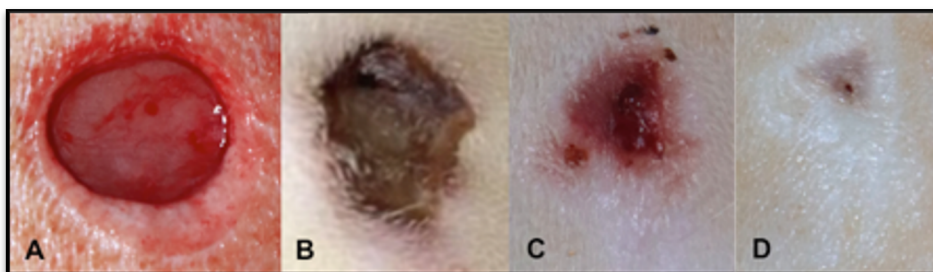
**Figura 1.** Tamaño del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 0 días (A), 3 días (B), 7 días (C), 10 días (D).

Fotografías descriptivas del tamaño del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento Fibronectina.



**Figura 2.** Tamaño del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento Fibronectina a 0 días (A), 3 días (B), 7 días (C), 10 días (D).

Fotografías descriptivas del tamaño del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento con p34.

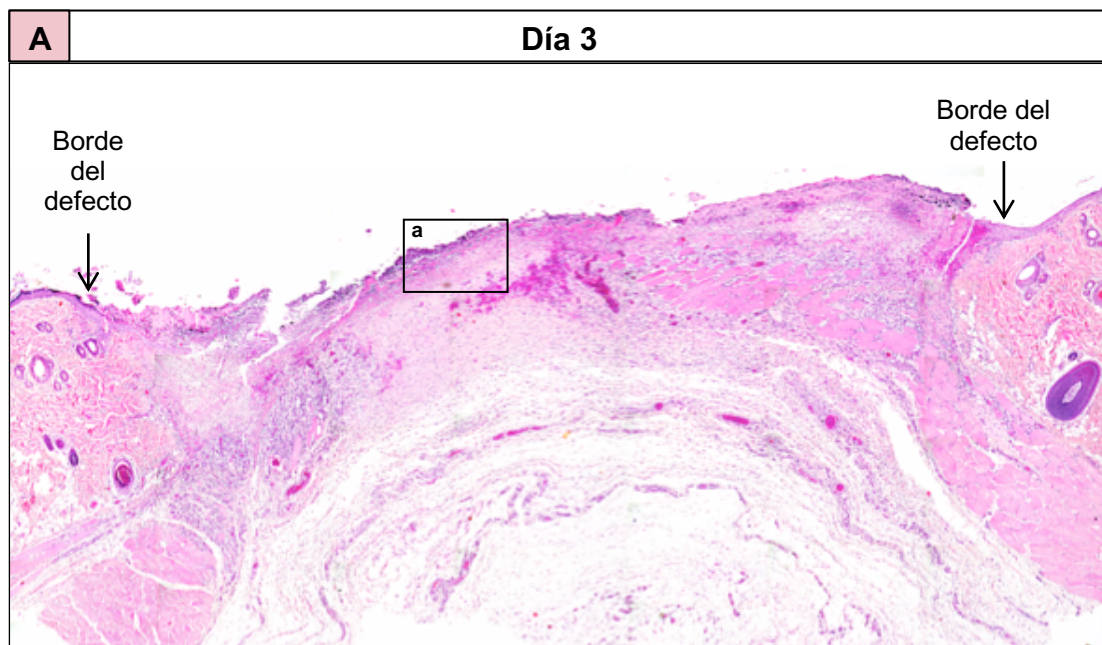


**Figura 3.** Tamaño del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento con péptido p34 a 0 días (A), 3 días (B), 7 días (C), 10 días (D).

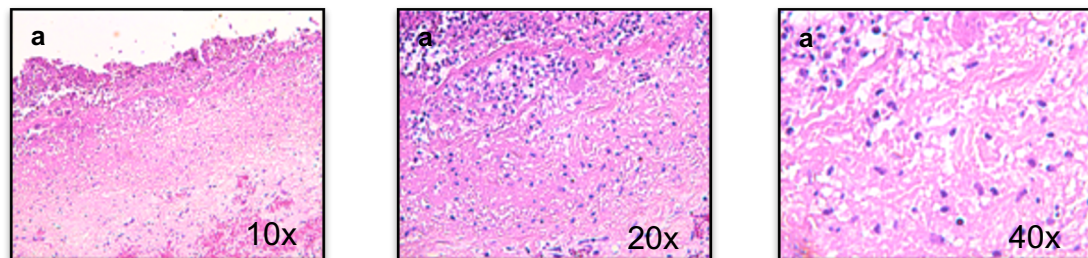
## HALLAZGOS CELULARES

**PBS: 3 días, 7 días y 10 días.**

Hallazgos celulares en reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 3 días. Se observa pérdida de continuidad del epitelio con presencia de fibrina, infiltrado inflamatorio agudo difuso de predominio linfocitario con presencia de macrófagos, hemorragia y presencia de células de aspecto estrellado.



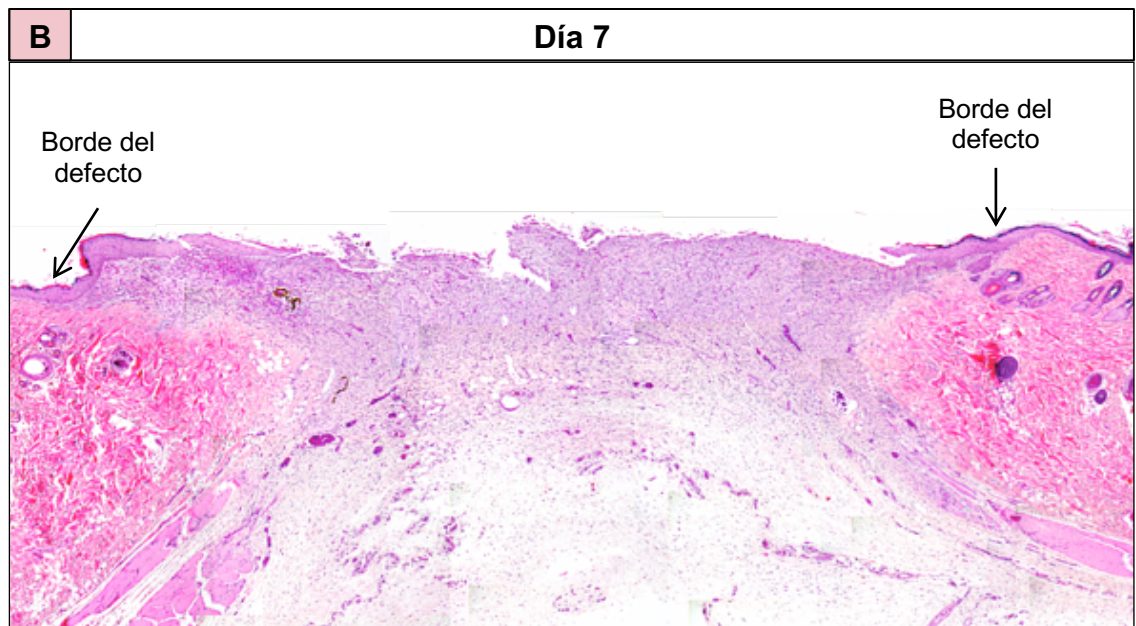
**Figura 4.** Reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 3 días.



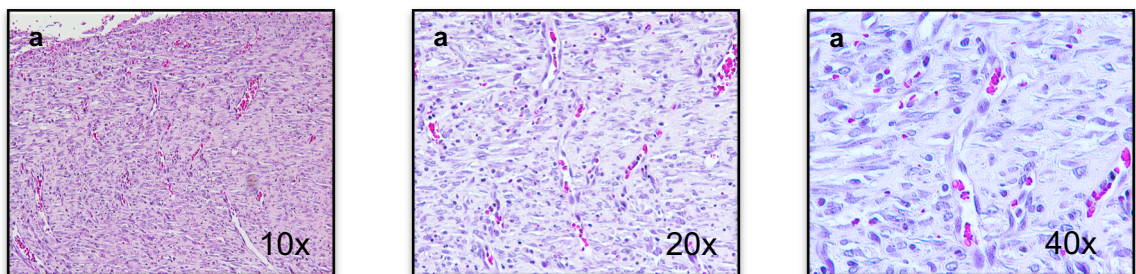
**Figura 4a.** Microfotografías con aumento 10x, 20x y 40x de la selección a de la reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 3 días.

Hallazgos celulares en reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 7 días.

Se observa pérdida de continuidad del epitelio sin presencia de fibrina, fibroblastos muy activos y abundantes, infiltrado inflamatorio leve de predominio linfocitario, vasos sanguíneos de varios calibres perpendiculares al epitelio, angiogénesis y matriz de colágena.



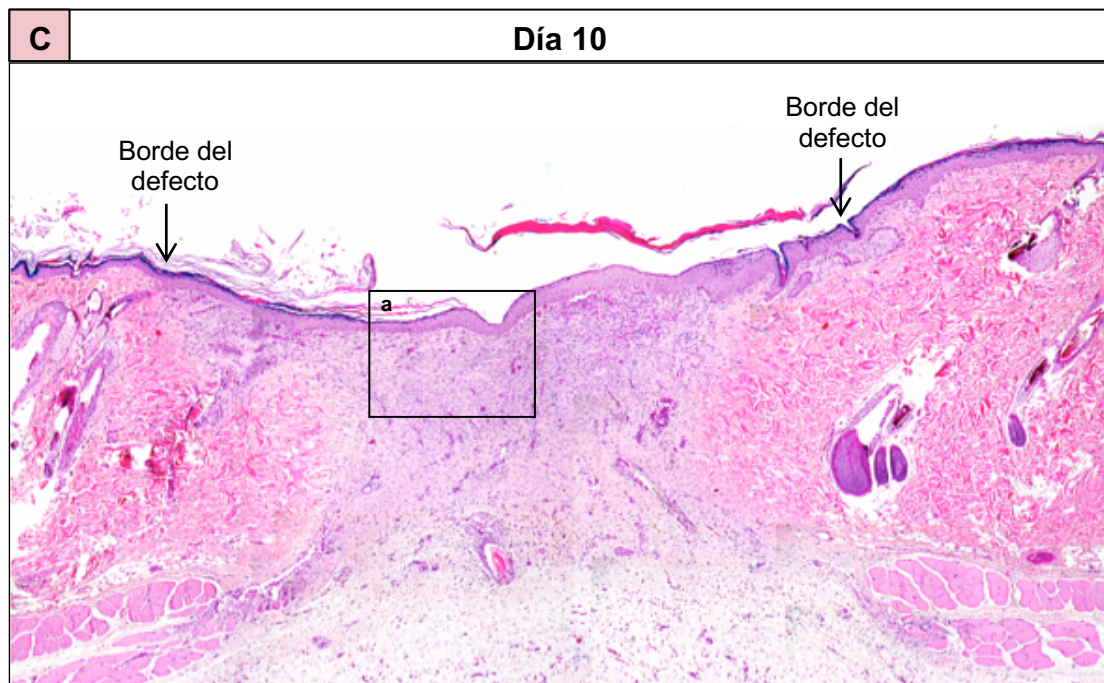
**Figura 5.** Reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 7 días.



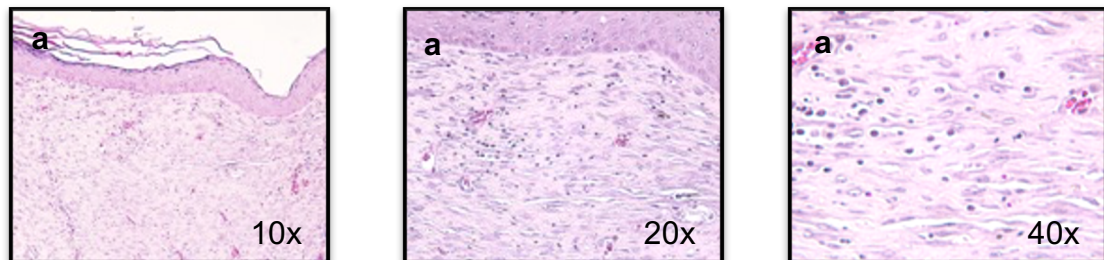
**Figura 5a.** Microfotografías con aumento 10x, 20x y 40x de la selección a de la reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 7 días.

Hallazgos celulares en reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 10 días.

Se observa migración del epitelio, vasos sanguíneos con calibres más pequeños y sin ramificaciones, tejido más organizado, macrófagos con hemosiderina, abundantes vasos sanguíneos con orientación perpendicular al epitelio, abundantes fibroblastos en matriz de colágena.



**Figura 6.** Reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 10 días.

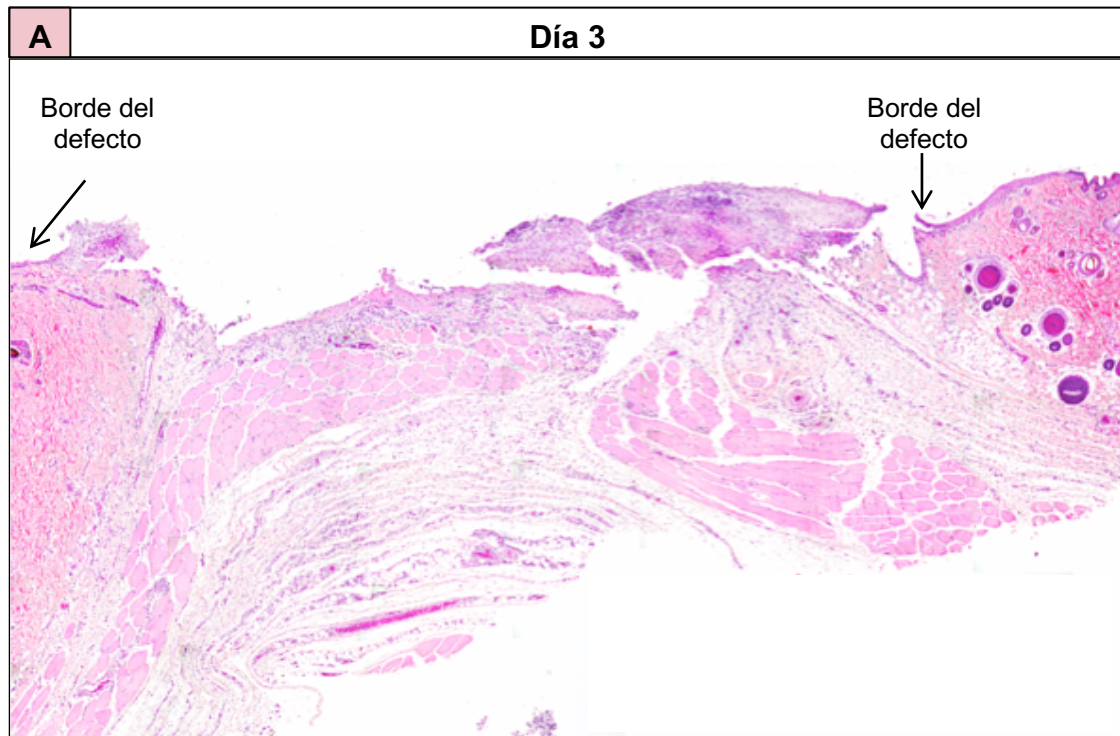


**Figura 6a.** Microfotografías con aumento 10x, 20x y 40x de la selección a de la reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 10 días.

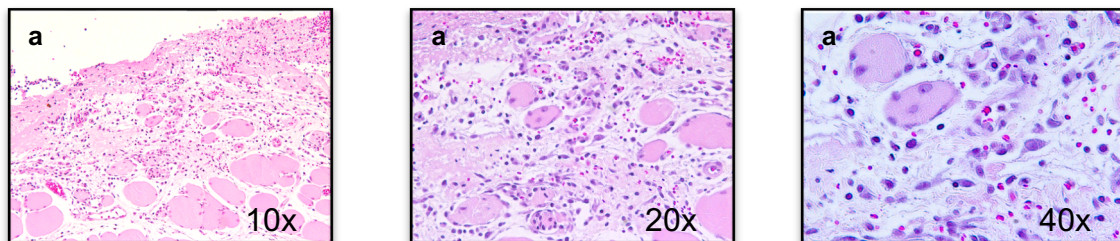
**Fibronectina: 3 días, 7 días y 10 días.**

Hallazgos celulares en reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 3 días.

Se observa pérdida de continuidad del epitelio, presencia de fibrina, infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario, presencia de fibroblastos, células de aspecto epiteloide, macrófagos, fibroblastos gigantes y migración epitelial al centro del defecto dérmico.

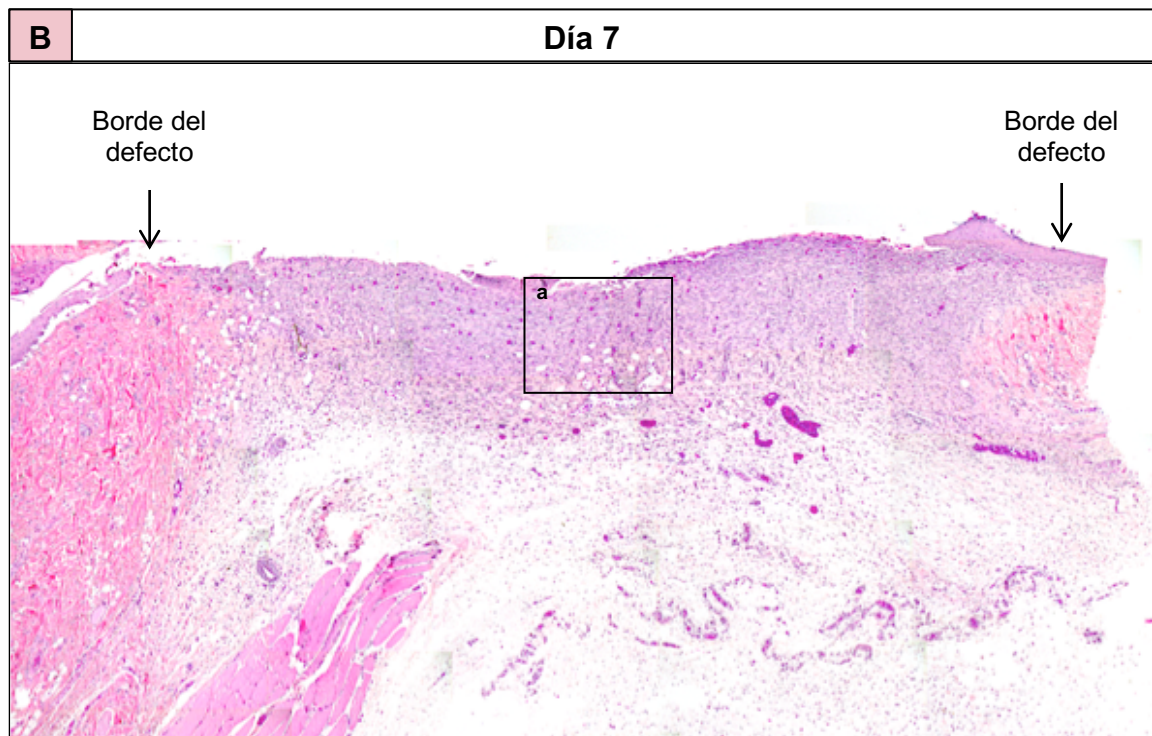


**Figura 7.** Reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 3 días.

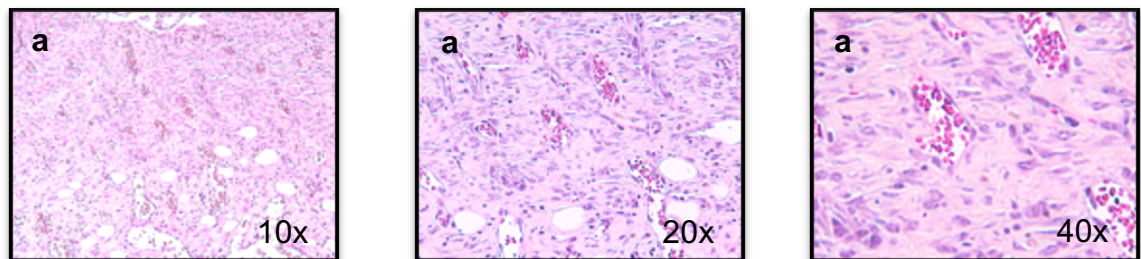


**Figura 7a.** Microfotografías con aumento 10x, 20x y 40x de la selección a de la reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 3 días.

Hallazgos celulares en reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 7 días. Se observa pérdida de continuidad del epitelio sin presencia de fibrina, vasos sanguíneos con calibres más pequeños y sin reificaciones, tejido más organizado, macrófagos con hemosiderina, abundantes fibroblastos en matriz de colágena.

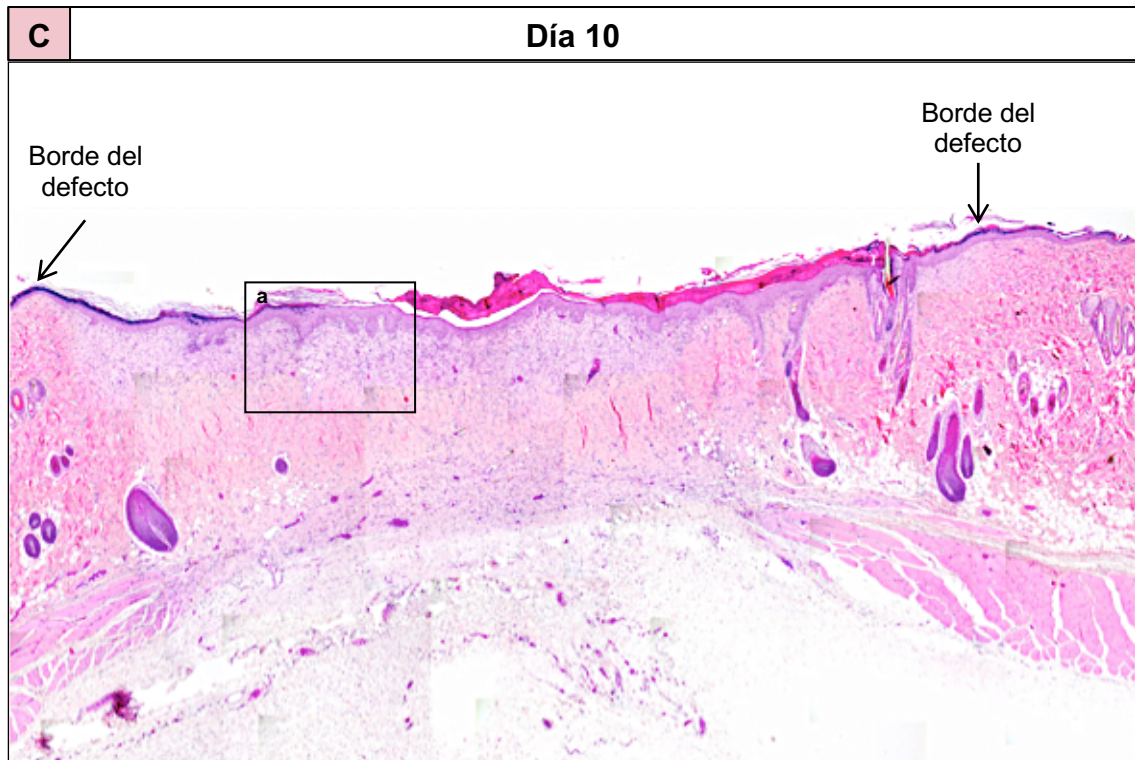


**Figura 8.** Reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 7 días.

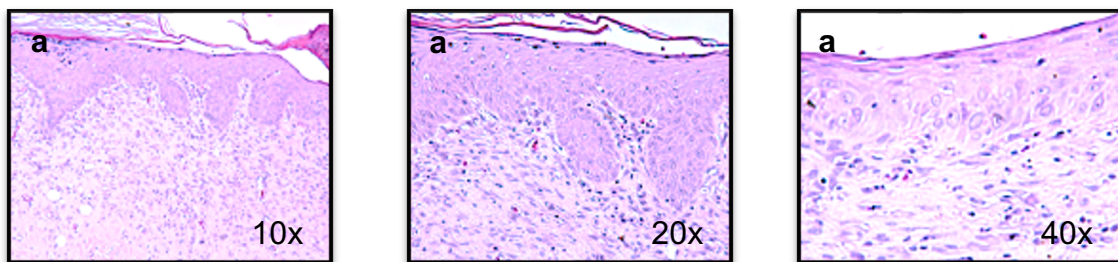


**Figura 8a.** Microfotografías con aumento 10x, 20x y 40x de la selección a de la reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 7 días.

Hallazgos celulares en reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 10 días. Se observa epitelio, clavos epiteliales, fibras de colágena más gruesas y fibroblastos activos gigantes.



**Figura 9.** Reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 10 días.



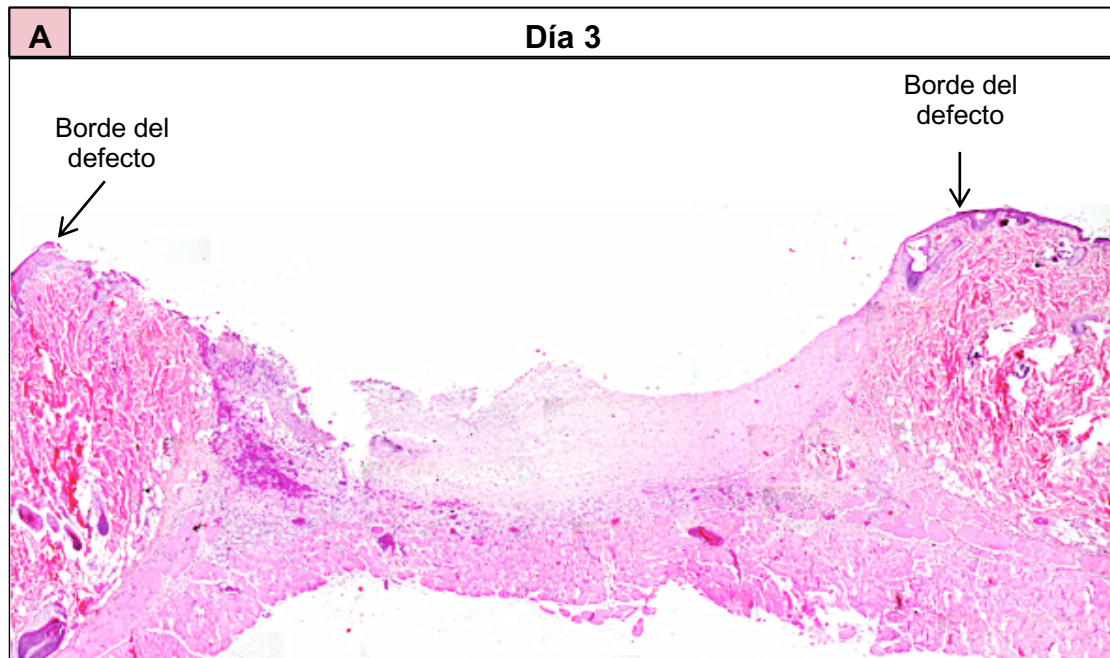
**Figura 9a.** Microfotografías con aumento 10x, 20x y 40x de la selección 'a' de la reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 10 días.



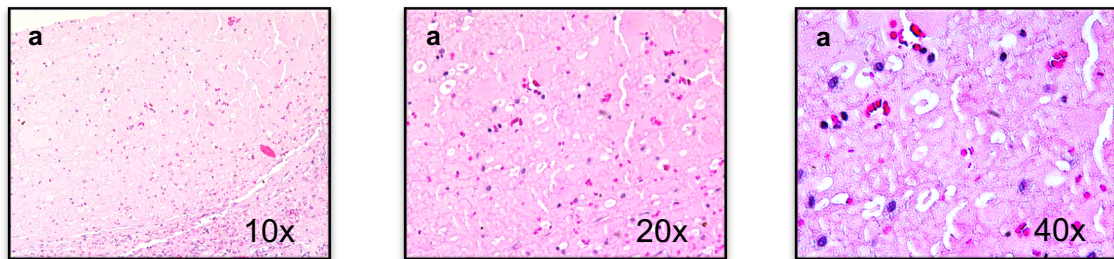
**Péptido 34: 3 días, 7 días y 10 días.**

Hallazgos celulares en reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 3 días.

Se observa pérdida de continuidad del epitelio con presencia de fibrina, infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario con macrófagos, neovascularización, fibroblastos estrellados y fibronectina.



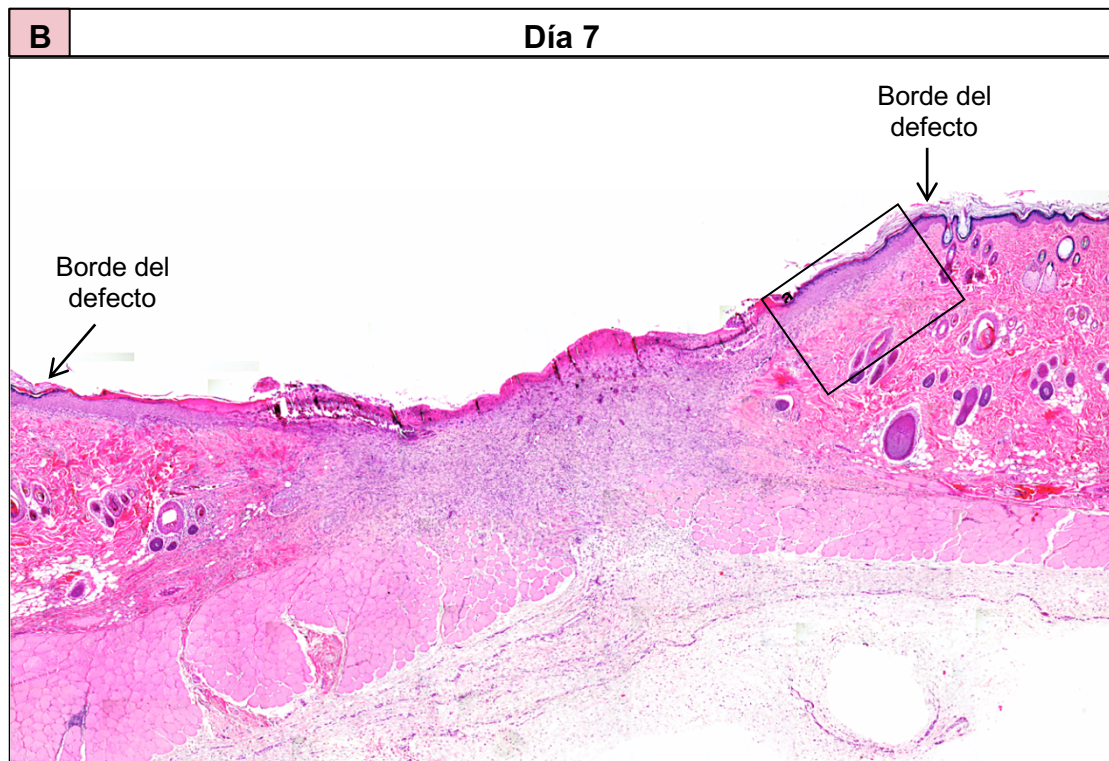
**Figura 10.** Reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 3 días.



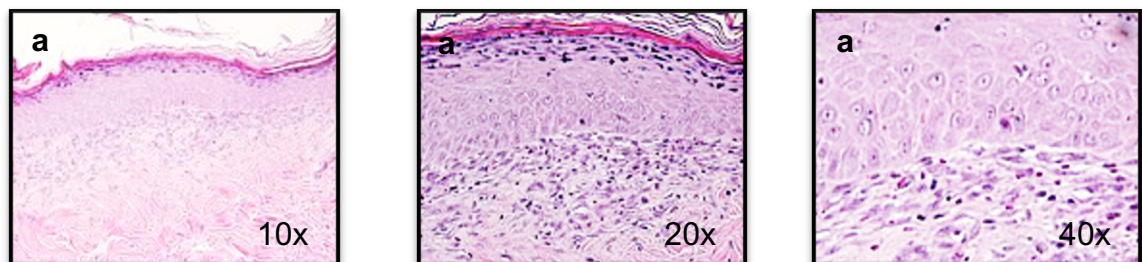
**Figura 10a.** Microfotografías con aumento 10x, 20x y 40x de la selección a de la reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 3 días.

Hallazgos celulares en reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 7 días.

Se observa migración del epitelio hacia el centro del defecto dérmico, fibronectina, matriz de colágena, vasos sanguíneos pequeños y sin ramificaciones, fibroblastos activos, infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfocitario, hemosiderina, colágena abundante con haces gruesos.



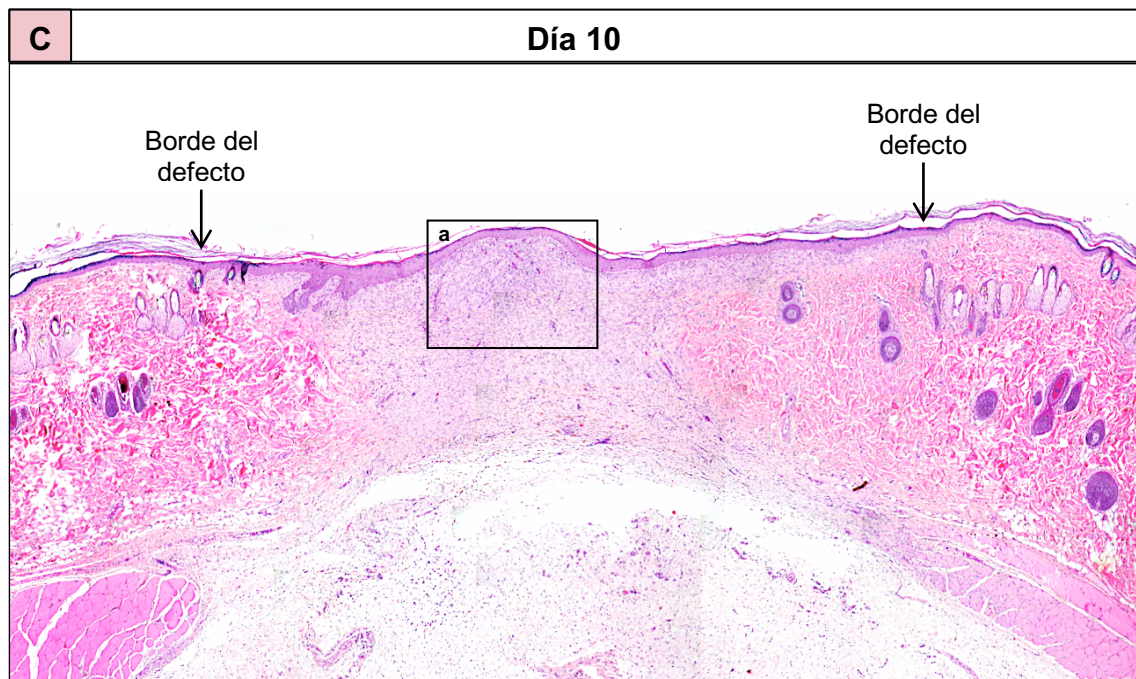
**Figura 11.** Reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 7 días.



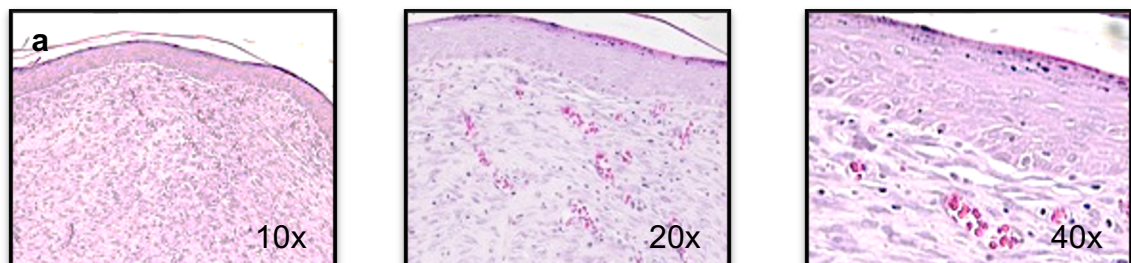
**Figura 11a.** Microfotografías con aumento 10x, 20x y 40x de la selección a de la reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento péptido 34 a 7 días.

Hallazgos celulares en reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 10 días.

Se observa disminución del tamaño del defecto dérmico, epitelio, abundante colágena con haces gruesos, vasos sanguíneos verticales de calibres pequeños, hemosiderina, abundantes fibroblastos e infiltrado inflamatorio leve difuso.



**Figura 12.** Reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 10 días.

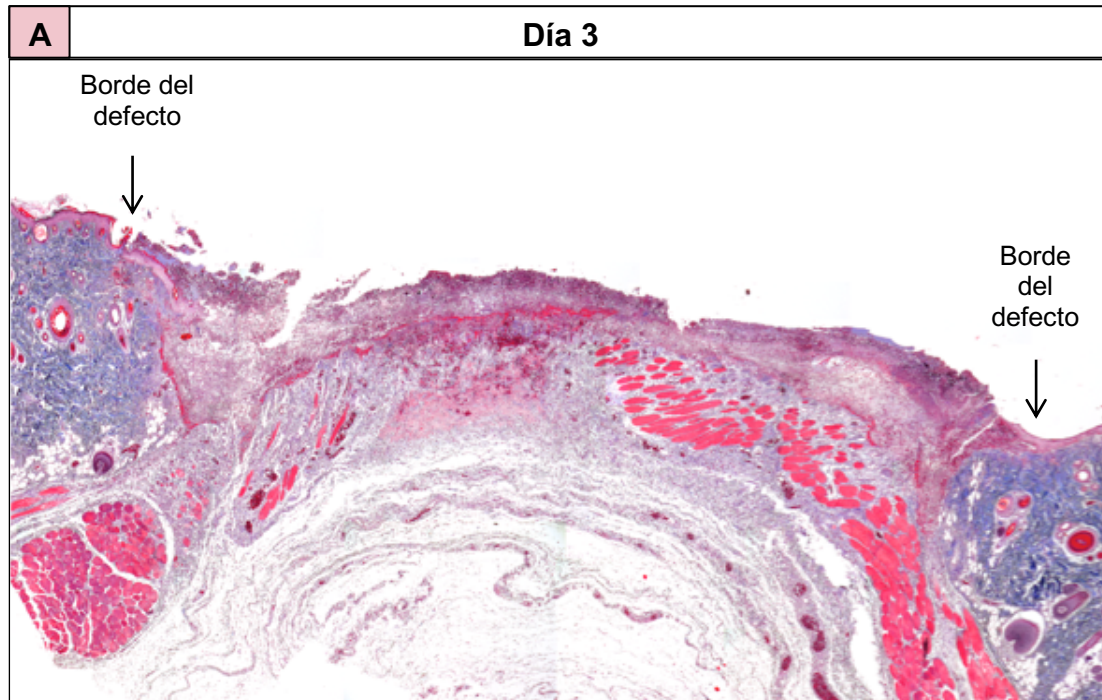


**Figura 12a.** Microfotografías con aumento 10x, 20x y 40x de la selección a de la reconstrucción con microfotografías con tinción H&E del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 10 días.

## RECONSTRUCCIONES CON MICROFOTOGRAFÍAS

**PBS: 3 días, 7 días y 10 días.**

Reconstrucción con microfotografías de laminilla con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 3 días.



**Figura 13.** Reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 3 días.

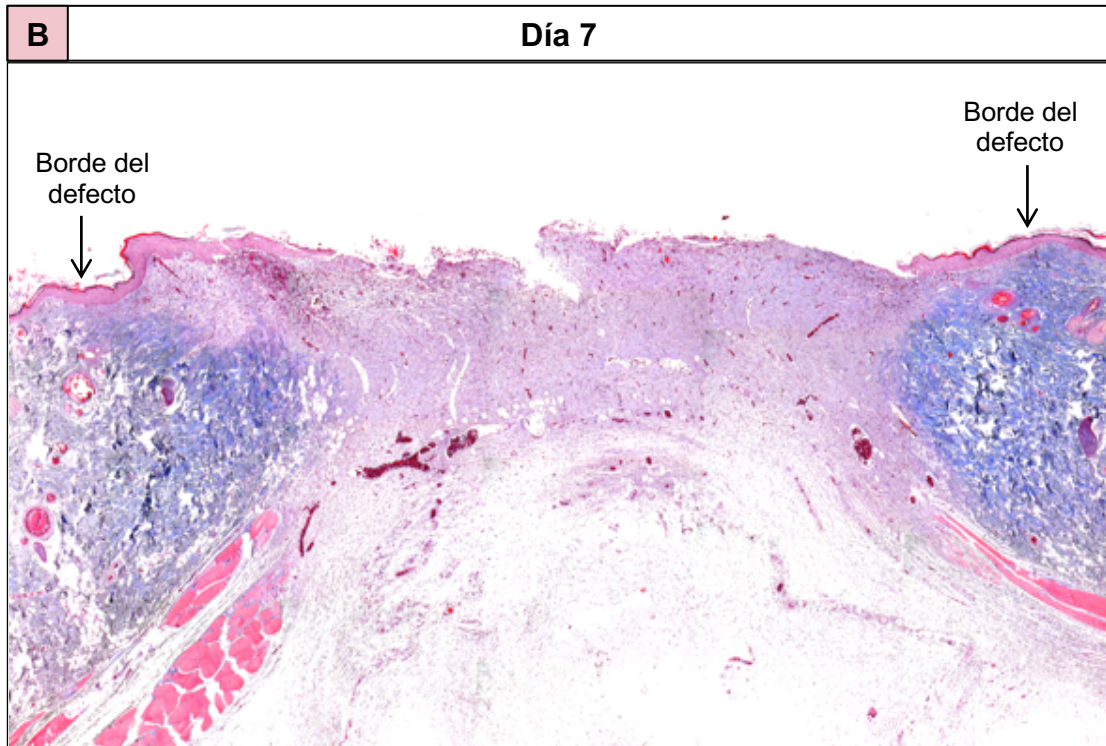
<b>Tabla 10. Formación de tejido nuevo en el defecto dérmico</b>	
PBS: 3 días	
Borde izquierdo	Borde derecho
10500	8732

**Tabla 10.** Formación de tejido nuevo del defecto dérmico con tratamiento PBS del grupo control negativo a 3 días en el borde izquierdo y borde derecho, expresado en área de pixeles cuadrados.

<b>Tabla 11. Reducción del tamaño del defecto dérmico</b>
PBS: 3 días
Área en pixeles cuadrados
132801.594

**Tabla 11.** Reducción del tamaño del defecto dérmico con tratamiento PBS del grupo control negativo a 3 días, expresado en área de pixeles cuadrados.

Reconstrucción con microfotografías de laminilla con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 7 días.



**Figura 14.** Reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 7 días.

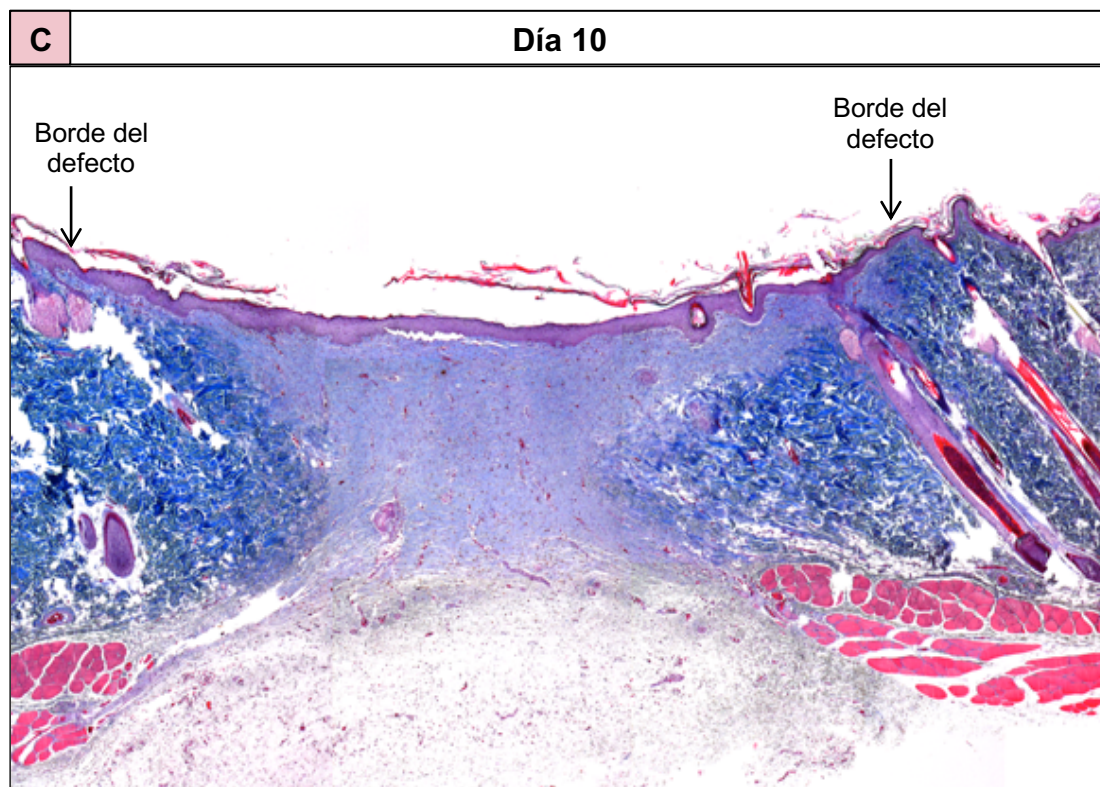
<b>Tabla 12. Formación de tejido nuevo en el defecto dérmico</b>	
PBS: 7 días	
Borde izquierdo	Borde derecho
32874	28516

**Tabla 12.** Formación de tejido nuevo del defecto dérmico con tratamiento PBS del grupo control negativo a 7 días en el borde izquierdo y borde derecho, expresado en área de píxeles cuadrados.

<b>Tabla 13. Reducción del tamaño del defecto dérmico</b>
PBS: 7 días
Área en píxeles cuadrados
136107

**Tabla 13.** Reducción del tamaño del defecto dérmico con tratamiento PBS del grupo control negativo a 7 días, expresado en área de píxeles cuadrados.

Reconstrucción con microfotografías de laminilla con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 10 días.



**Figura 15.** Reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control negativo con tratamiento PBS a 10 días.

<b>Tabla 14. Formación de tejido nuevo en el defecto dérmico</b>	
PBS: 10 días	
Borde izquierdo	Borde derecho
22108	23210

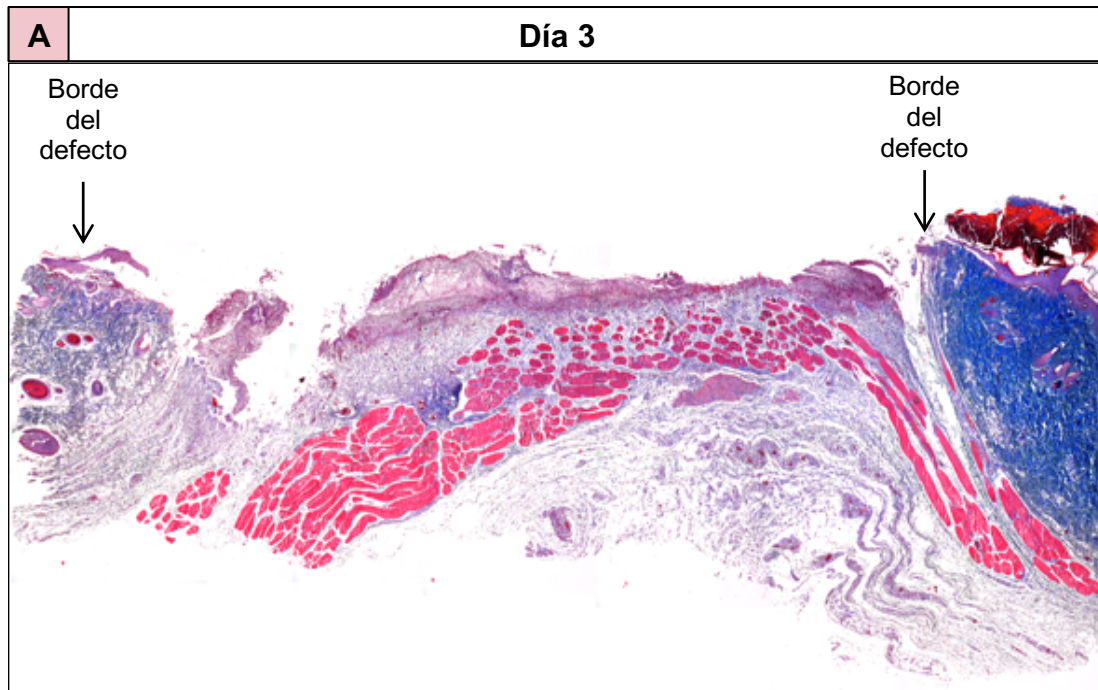
**Tabla 14.** Formación de tejido nuevo del defecto dérmico con tratamiento PBS del grupo control negativo a 10 días en el borde izquierdo y borde derecho, expresado en área de pixeles cuadrados.

<b>Tabla 15. Reducción del tamaño del defecto dérmico</b>
PBS: 10 días
Área en pixeles cuadrados
62957

**Tabla 15.** Reducción del tamaño del defecto dérmico con tratamiento PBS del grupo control negativo a 10 días, expresado en área de pixeles cuadrados.

**Fibronectina: 3 días, 7 días y 10 días.**

Reconstrucción de laminilla con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento Fibronectina a 3 días.



**Figura 16.** Reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 3 días.

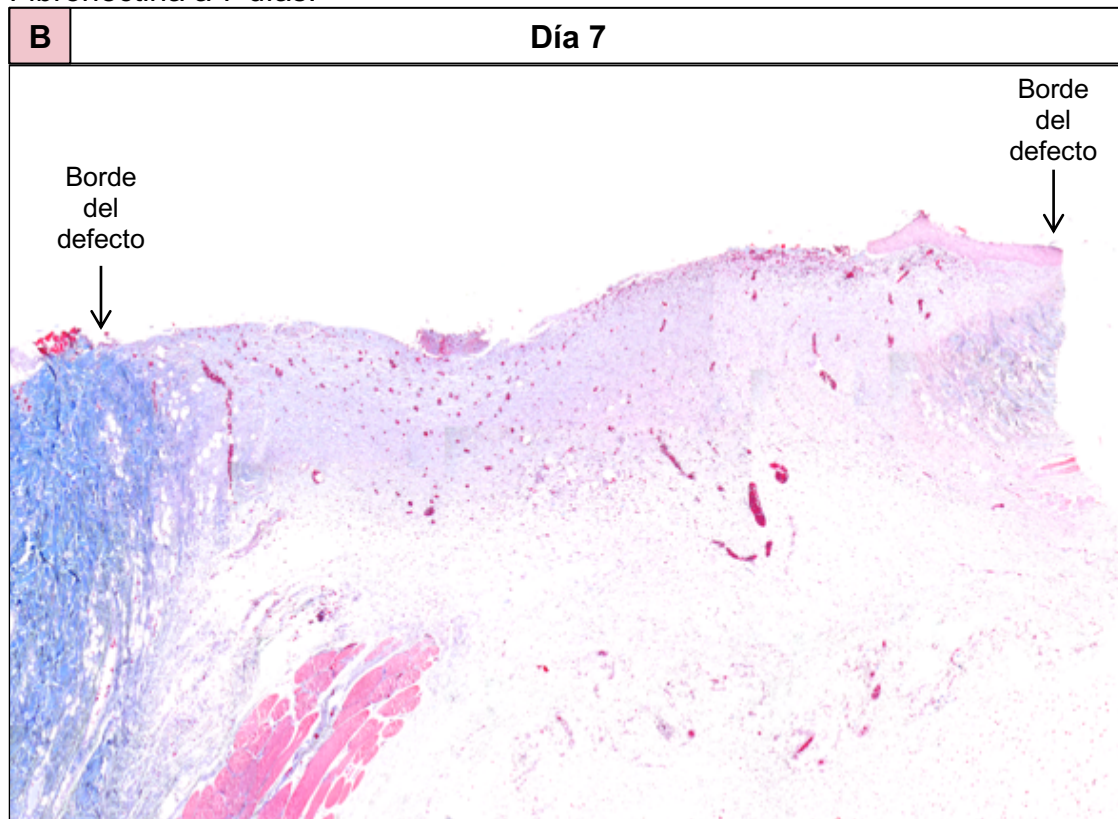
<b>Tabla 16. Formación de tejido nuevo en el defecto dérmico</b>	
Fibronectina: 3 días	
Borde izquierdo	Borde derecho
4074	0

**Tabla 16.** Formación de tejido nuevo del defecto dérmico con tratamiento FN del grupo control positivo a 3 días en el borde izquierdo y borde derecho, expresado en área de pixeles cuadrados.

<b>Tabla 17. Reducción del tamaño del defecto dérmico</b>
Fibronectina: 3 días
Área en pixeles cuadrados
104410

**Tabla 17.** Reducción del tamaño del defecto dérmico con tratamiento FN del grupo control positivo a 3 días, expresado en área de pixeles cuadrados.

Reconstrucción de laminilla con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento Fibronectina a 7 días.



**Figura 17.** Reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 7 días.

<b>Tabla 18. Formación de tejido nuevo en el defecto dérmico</b>	
Fibronectina: 3 días	
Borde izquierdo	Borde derecho
8928	14719

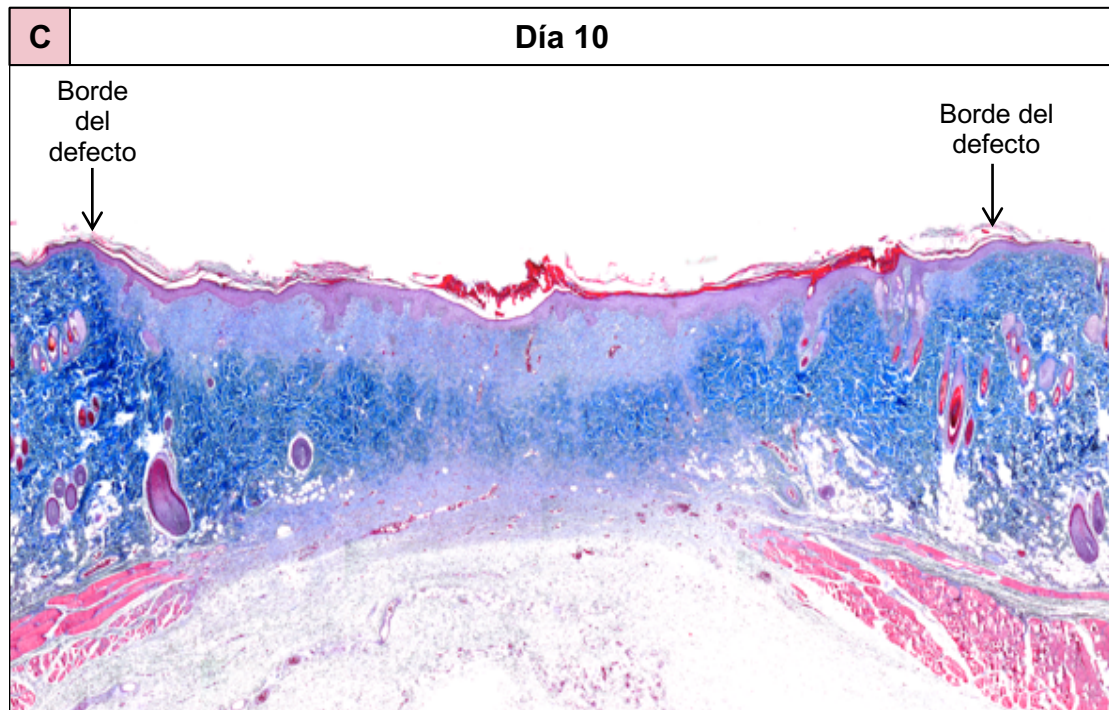
**Tabla 18.** Formación de tejido nuevo del defecto dérmico con tratamiento FN del grupo control positivo a 7 días en el borde izquierdo y borde derecho, expresado en área de píxeles cuadrados.

<b>Tabla 19. Reducción del tamaño del defecto dérmico</b>
Fibronectina: 3 días
Área en píxeles cuadrados
120512

**Tabla 19.** Reducción del tamaño del defecto dérmico con tratamiento FN del grupo control positivo a 7 días, expresado en área de píxeles cuadrados.



Reconstrucción de laminilla con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento Fibronectina a 10 días.



**Figura 18.** Reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo control positivo con tratamiento FN a 10 días.

<b>Tabla 20. Formación de tejido nuevo en el defecto dérmico</b>	
Fibronectina: 3 días	
Borde izquierdo	Borde derecho
105914	

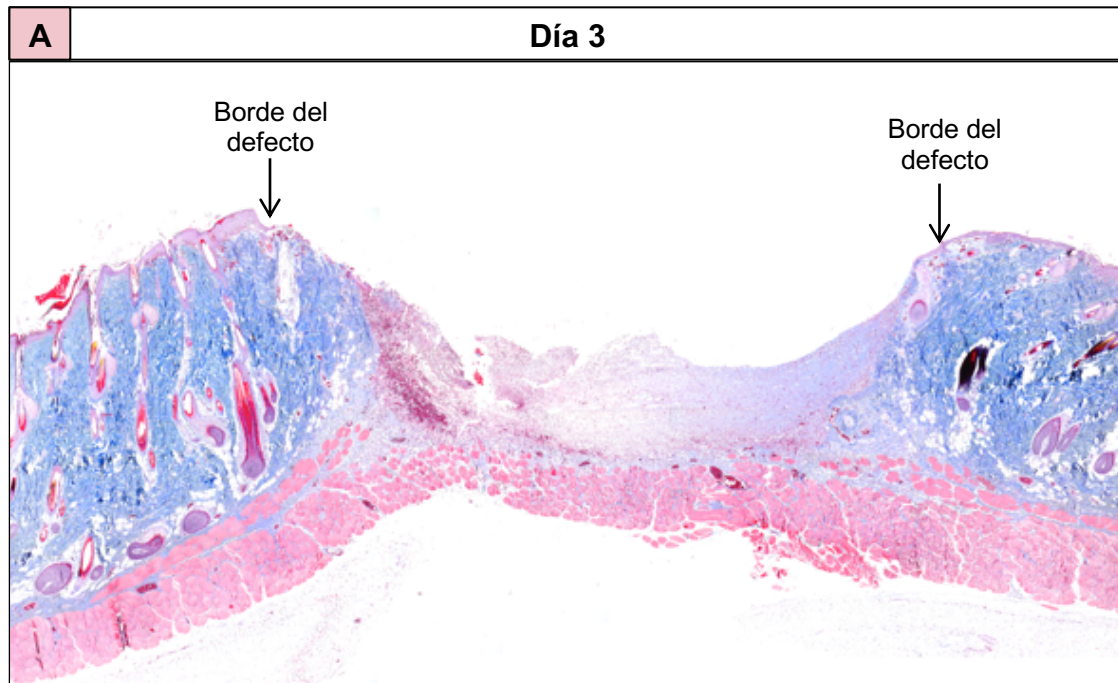
**Tabla 20.** Formación de tejido nuevo del defecto dérmico con tratamiento FN del grupo control positivo a 10 días en el borde izquierdo y borde derecho, expresado en área de píxeles cuadrados.

<b>Tabla 21. Reducción del tamaño del defecto dérmico</b>	
Fibronectina: 3 días	
Área en píxeles cuadrados	
60096	

**Tabla 21.** Reducción del tamaño del defecto dérmico con tratamiento FN del grupo control positivo a 10 días, expresado en área de píxeles cuadrados.

**Péptido 34: 3 días, 7 días y 10 días.**

Reconstrucción de laminilla con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 3 días.



**Figura 19.** Reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 3 días.

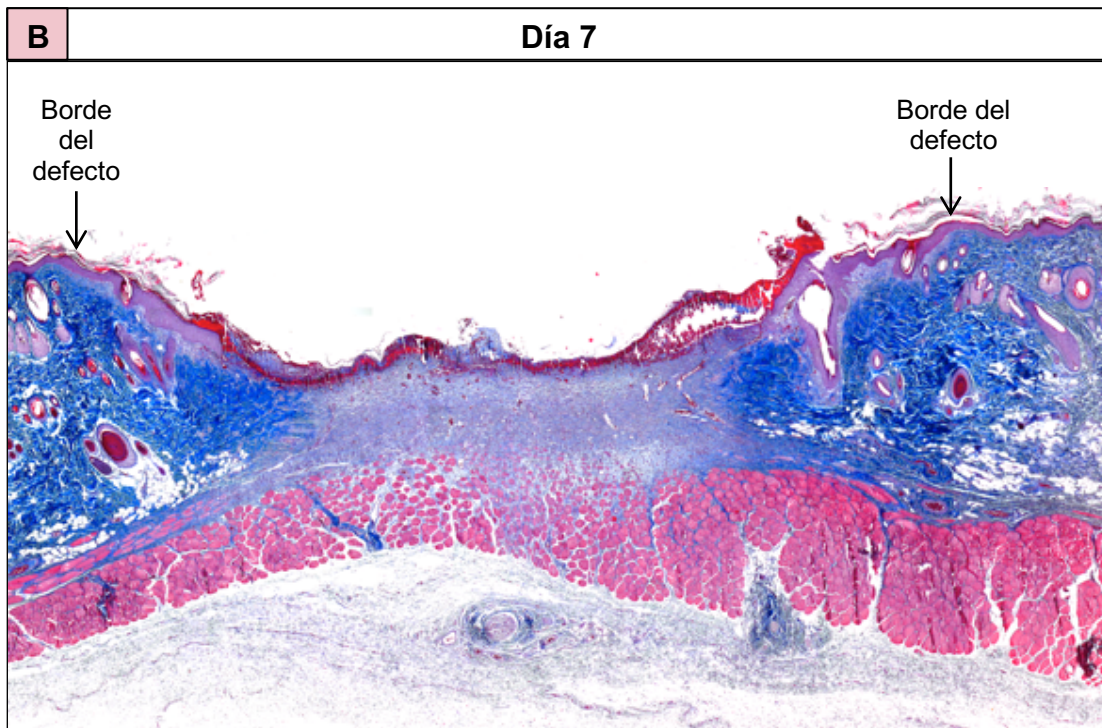
<b>Tabla 22. Formación de tejido nuevo en el defecto dérmico</b>	
Péptido 34: 3 días	
Borde izquierdo	Borde derecho
15525	11972

**Tabla 22.** Formación de tejido nuevo del defecto dérmico con tratamiento con péptido CAPp5 del grupo experimental a 3 días en el borde izquierdo y borde derecho, expresado en área de pixeles cuadrados.

<b>Tabla 23. Reducción del tamaño del defecto dérmico</b>
Péptido 34: 3 días
Área en pixeles cuadrados
88180

**Tabla 23.** Reducción del tamaño del defecto dérmico con tratamiento con péptido 34 del grupo experimental a 3 días, expresado en área de pixeles cuadrados.

Reconstrucción de laminilla con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 7 días.



**Figura 20.** Reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 7 días.

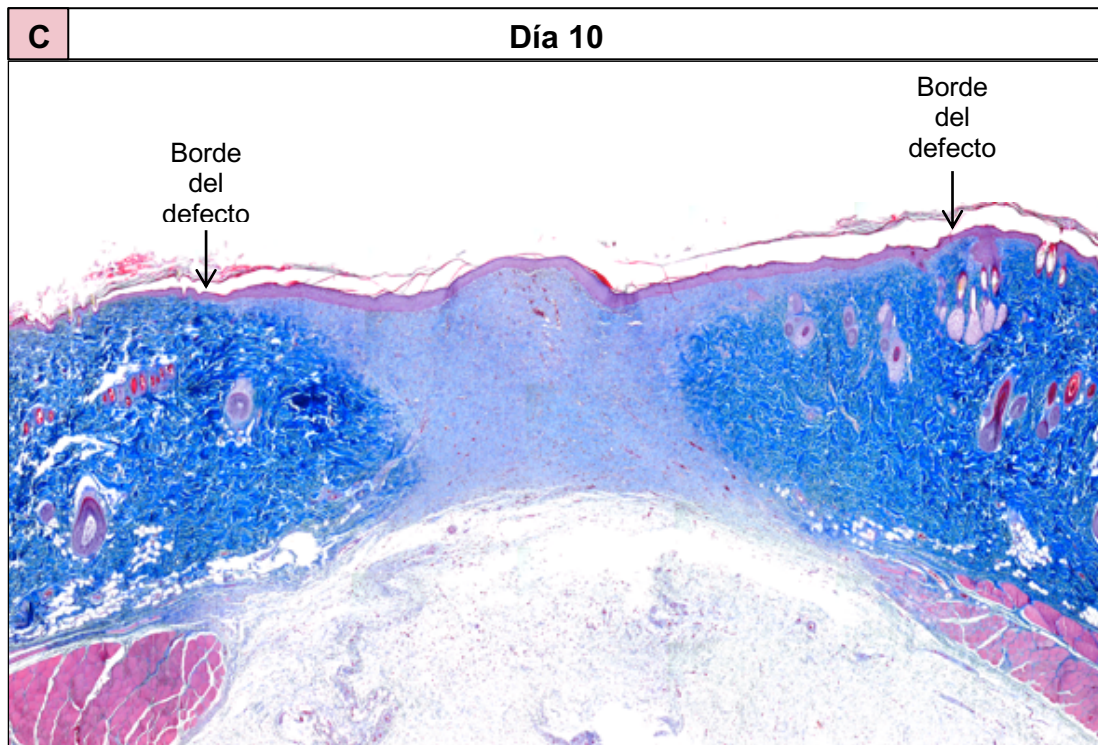
<b>Tabla 24. Formación de tejido nuevo en el defecto dérmico</b>	
Péptido 34: 7 días	
Borde izquierdo	Borde derecho
32727	51581

**Tabla 24.** Formación de tejido nuevo del defecto dérmico con tratamiento péptido 34 del grupo experimental a 7 días en el borde izquierdo y borde derecho, expresado en área de píxeles cuadrados.

<b>Tabla 25. Reducción del tamaño del defecto dérmico</b>
Péptido 34: 7 días
Área en píxeles cuadrados
55146

**Tabla 25.** Reducción del tamaño del defecto dérmico con tratamiento péptido 34 del grupo experimental a 7 días, expresado en área de píxeles cuadrados.

Reconstrucción de laminilla con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento con péptido 34 a 10 días.



**Figura 21.** Reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson del defecto dérmico del grupo experimental con tratamiento péptido 34 a 10 días.

<b>Tabla 26. Formación de tejido nuevo en el defecto dérmico</b>	
Péptido 34: 10 días	
Borde izquierdo	Borde derecho
42511	62922

**Tabla 26.** Formación de tejido nuevo del defecto dérmico con tratamiento péptido 34 del grupo experimental a 10 días en el borde izquierdo y borde derecho, expresado en área de pixeles cuadrados.

<b>Tabla 27. Reducción del tamaño del defecto dérmico</b>
Péptido 34: 10 días
Área en pixeles cuadrados
80930

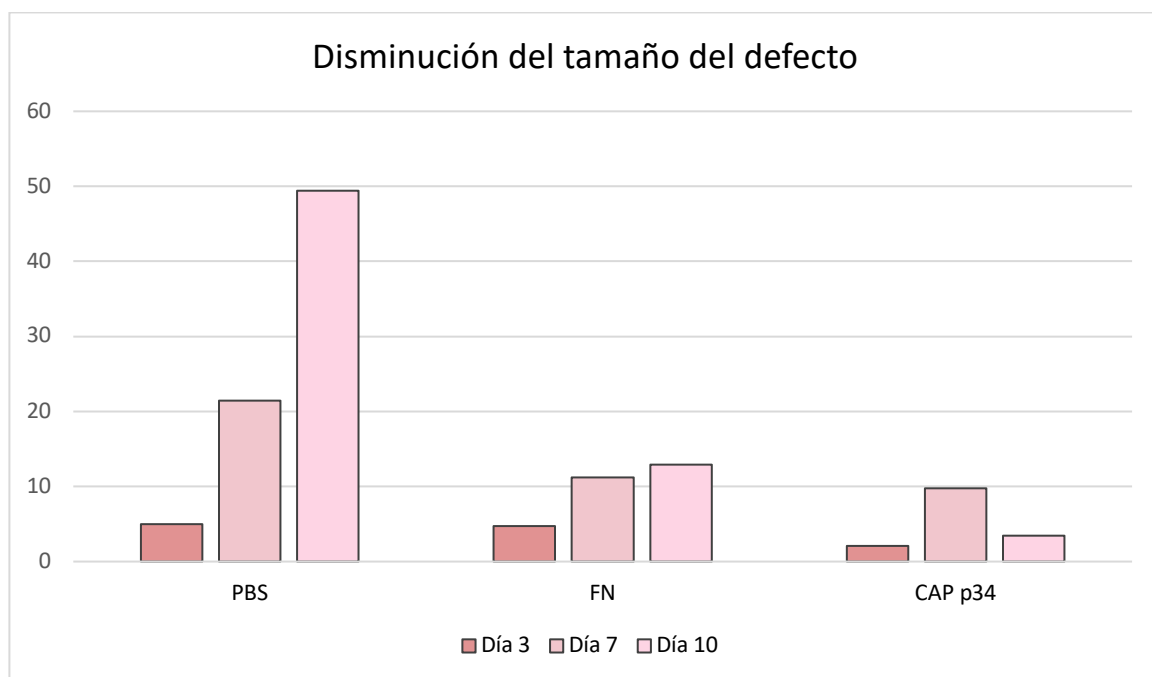
**Tabla 27.** Reducción del tamaño del defecto dérmico con tratamiento péptido 34 del grupo experimental a 10 días, expresado en área de pixeles cuadrados.

## PORCENTAJE DE REGENERACIÓN

Disminución del tamaño del defecto dérmico en fotografías clínicas descriptivas.

Tabla 27. Disminución del tamaño del defecto						
Días	PBS		FN		CAP p34	
	Área	Porcentaje (%)	Área	Porcentaje (%)	Área	Porcentaje (%)
0 días	87228	100%	80768	100%	421678	100%
3 días	4362	5%	3796	4.70%	8759	2.08%
7 días	184432	21.44%	192790	11.22%	41085	9.74%
10 días	43098	49.41%	10434	12.92%	14451	3.43%
% 0 a 10 días	50.59%		100%		96.57%	

**Tabla 27.** Disminución del tamaño del defecto dérmico en fotografías clínicas descriptivas.

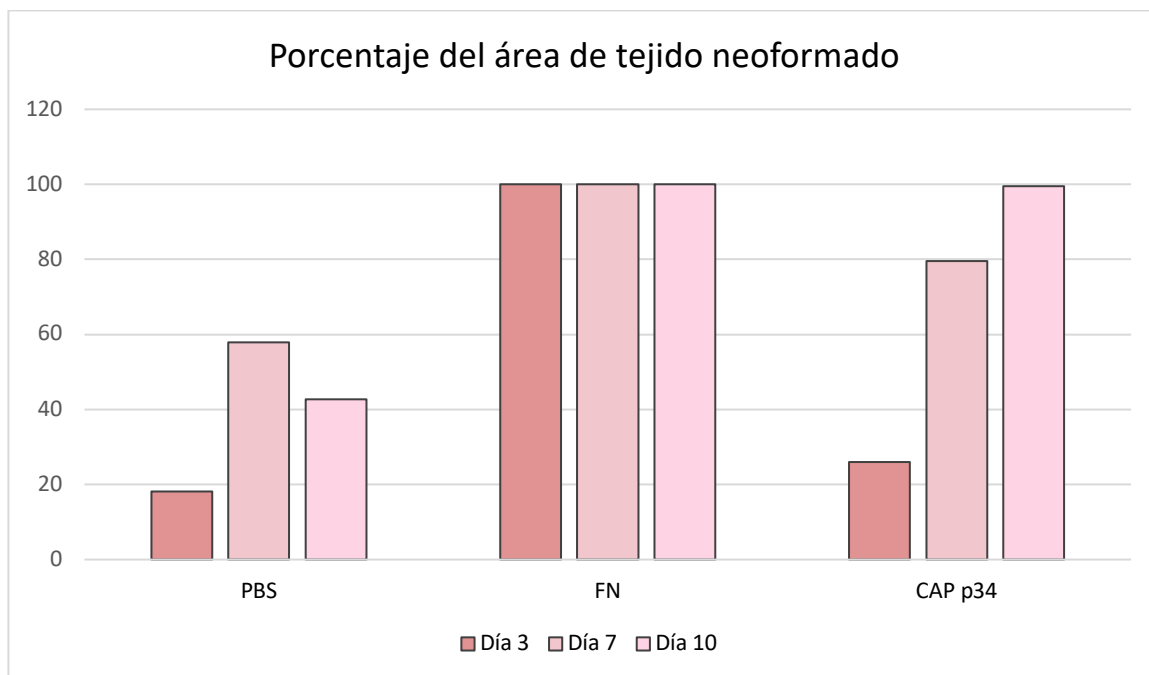


**Gráfico 1.** Disminución del tamaño del defecto en fotografías clínicas descriptivas a 3, 7 y 10 días de las moléculas aplicadas.

Porcentaje del área de tejido neoformado del defecto dérmico en reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson.

<b>Tabla 28. Porcentaje de tejido neoformado</b>				
<b>PBS</b>				
<b>Días</b>	<b>Área (píxeles)</b>			<b>Porcentaje (%)</b>
	<b>Borde izquierdo</b>	<b>Borde derecho</b>	<b>Total</b>	
3 días	10500	8732	19232	18.16
7 días	32874	28516	61390	57.96
10 días	22108	23210	45318	42.79%
<b>FN</b>				
<b>Días</b>	<b>Área (píxeles)</b>			<b>Porcentaje (%)</b>
	<b>Borde izquierdo</b>	<b>Borde derecho</b>	<b>Total</b>	
3 días	4074	0	4074	100%
7 días	8928	14719	23647	100%
10 días	105914	0	105914	100%
<b>CAP p34</b>				
<b>Días</b>	<b>Área (píxeles)</b>			<b>Porcentaje (%)</b>
	<b>Borde izquierdo</b>	<b>Borde derecho</b>	<b>Total</b>	
3 días	15525	11972	27497	25.96%
7 días	32727	51581	84308	79.60%
10 días	42511	62922	105433	99.55%

**Tabla 28.** Porcentaje del área de tejido neoformado del defecto dérmico en reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson.

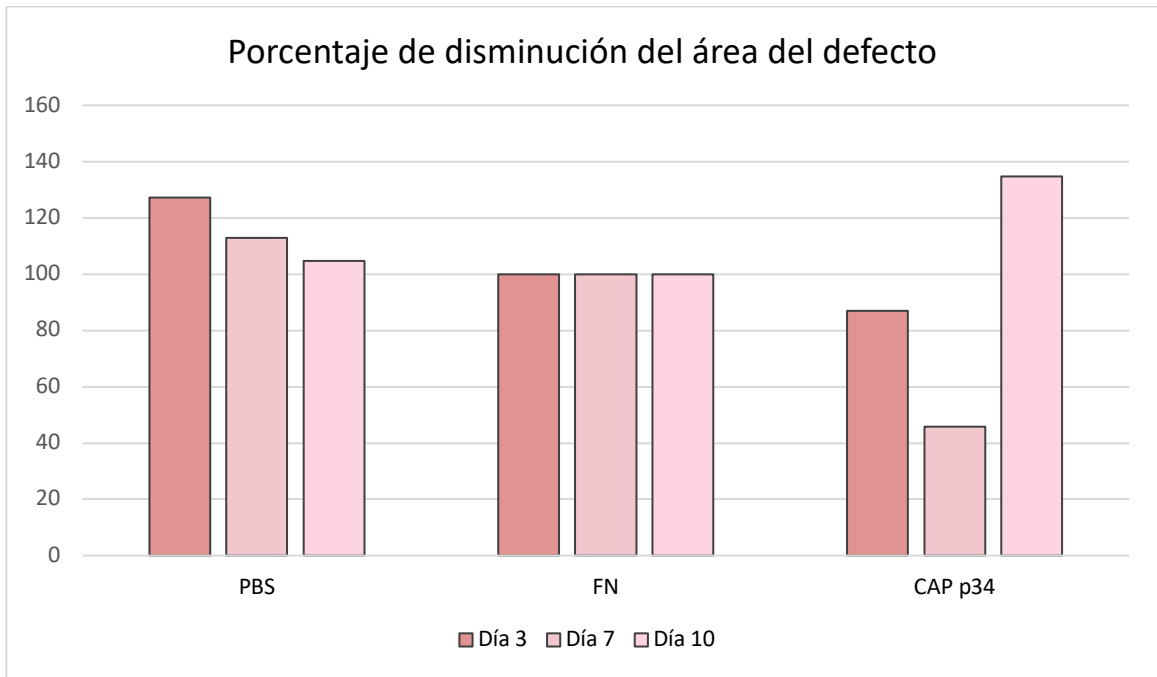


**Gráfico 2.** Porcentaje del área de tejido neoformado del defecto dérmico en reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson a 3, 7 y 10 días de las moléculas aplicadas.

Porcentaje de disminución del área del defecto dérmico en reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson.

Días	PBS		FN		CAP p34	
	Área (Pixel)	Porcentaje (%)	Área (Pixel)	Porcentaje (%)	Área (Pixel)	Porcentaje (%)
3 días	132801.594	127.19%	104410	100%	90736	86.90%
7 días	136107	112.94%	120512	100%	55146	45.76%
10 días	62957	104.76%	60096	100%	80930	134.67%

**Tabla 29.** Porcentaje de disminución del área del defecto dérmico en reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson.



**Gráfico 3.** Porcentaje de disminución del área del defecto dérmico en reconstrucción con microfotografías con tinción tricrómica de Masson a 3, 7 y 10 días de las moléculas aplicadas.



## DISCUSIÓN

Las proteínas son polímeros hechos de monómeros de aminoácidos con una secuencia única que le otorga cualidades a la molécula, las cuales pueden entenderse al examinar las propiedades químicas de sus aminoácidos constituyentes.<sup>39</sup> La proteína CAP afecta la progresión del ciclo celular en la fase G1 y aumenta los niveles de ciclina D1, lo que indica qué células se reclutan y su diferenciación durante la homeostasis normal y la cicatrización de heridas, además de si la curación es reparación o regeneración, dado que CAP presenta quimiotaxis selectiva y actividad de unión celular que define la ruta de las células involucradas.<sup>14</sup>

En la actualidad se han podido sintetizar péptidos de uso terapéutico, es decir, moléculas bioactivas de fácil producción que reproducen las funciones de los péptidos naturales o de las proteínas de longitud completa, las cuales inducen procesos celulares al intervenir en el comportamiento de las células, mejorando sus procesos de diferenciación, migración y adhesión. Además, tienen ventajas sobre otras moléculas, como: mayor especificidad, menor tamaño que les permite penetrar en los tejidos, buenos perfiles de seguridad, tolerabilidad y eficacia, menor inmunogenicidad y mayor estabilidad, ya que pueden almacenarse por cantidades de tiempo considerables, menor riesgo de complicaciones a causa de sus metabolitos y menor riesgo de toxicidad sistémica por sus productos de degradación.<sup>40</sup> Se cree que los péptidos de alto peso molecular que contienen aminoácidos con características antioxidantes, antimicrobianas e inmunomoduladoras influyen en la cicatrización de heridas.<sup>41</sup>

Diferentes péptidos sintéticos de uso terapéutico han sido utilizados en estudios *in vivo* con el objetivo de evaluar su potencial para cicatrización. Su papel en la cicatrización se ha relacionado con sus propiedades antioxidantes,

antimicrobianas e inmunomoduladoras. Los aminoácidos histidina, tirosina y glicina se han localizado en cadenas peptídicas con actividad antioxidante y cicatrizante; lisina, arginina y leucina se han encontrado en cadenas peptídicas que poseen actividad antioxidante, antimicrobiana y cicatrizante; los aminoácidos valina e isoleucina se hallan en péptidos inmunoactivos y antioxidantes.<sup>41</sup> De esta forma, el péptido 34 de CAP por su secuencia MASSDEDGTNGGASEAGEDREAPGERRRLGVLAT, al tener en su conformación repeticiones de glicina, arginina, leucina y valina, simboliza una gran oportunidad en el uso terapéutico de péptidos.

El péptido sintético CAPp34 con secuencia MASSDEDGTNGGASEAGEDREAPGERRRLGVLAT, derivado de la proteína de Adhesión del Cemento (HACD1/CAP), está conformado por 34 aminoácidos de los cuales 16 son hidrofóbicos no polares: M (1), A (5), G (6), P (1), L (2), V(1); 6 son polares sin carga: S (3), T (2), N(1); y 12 son polares ionizables: D (3), E (5), R(4). Sus cadenas laterales son hidrófobas, por ello no pueden formar enlaces electrostáticos o interactuar con agua.<sup>22</sup> Debido a las características y secuencia del péptido CAPp34, el mecanismo de acción antimicrobiana que posee puede ser consecuencia de una interacción electrostática con los fosfolípidos de la membrana y desintegración de la membrana, que resulta en muerte celular.<sup>41</sup>

En estudios recientes, se ha descrito que los péptidos pueden ejercer efectos inmunomoduladores que suceden a través de la activación de macrófagos, estimulación de la fagocitosis, aumento en el recuento de leucocitos, inducción y modulación de citocinas, producción de anticuerpos, aumento en la actividad de células natural killer, mejora en la capacidad fagocítica de los macrófagos, estimulación de la proliferación de linfocitos e inhibición de respuestas proinflamatorias del huésped a lipopolisacáridos. Los péptidos con estos efectos son cortos e hidrofóbicos, además los péptidos con carga positiva son

más efectivos para la estimulación de la proliferación de linfocitos, por lo tanto la composición, secuencia, longitud, carga e hidrofobicidad son decisivas en su capacidad de actividad inmunomoduladora.<sup>42</sup> El péptido 34 de CAP con secuencia MASSDEDGTNGGASEAGEDREAPGERRRLGVLAT, es un péptido corto, hidrofóbico, con alto peso molecular, que al tener estas características cumple con todos aspectos de estudio que se le otorgan a los péptidos con efectos antioxidantes, antimicrobianos, cicatrizantes e inmunomoduladores. Sin embargo, es necesario continuar el estudio del p34 para determinar sus efectos en las células del sistema inmune.

De acuerdo con Lezama García (2019) en su ensayo *in vivo*, los hidrolizados de pancreatina y la fracción peptídica mayor de 10kDa obtenidos del concentrado proteico de *Phaseolus lunatus* aplicado 10 ml de solución de 5,0 mg/ml en heridas de 2 mm de diámetro, demostró un avance en la cicatrización de un 80% a los 2.86 días para el hidrolizado y 3.03 días para la fracción peptídica mayor, respecto a los controles.<sup>41</sup>

En contraste, el péptido CAP p34 con secuencia MASSDEDGTNGGASEAGEDREAPGERRRLGVLAT en una concentración de 20µg/ml aplicada sobre la superficie del defecto en una dosis de 20µl, mostró un porcentaje de tejido neoformado de 25% a los tres días, 79.60% a los 7 días y 99.55% a los 10 días, en comparación con el control positivo de fibronectina (FN) (100%), en defectos dérmicos de tamaño crítico de 8 mm de circunferencia y de espesor total. En cuanto al porcentaje de disminución del área del defecto, mostró un porcentaje de 86.90% a los tres días, 45.76% a los 7 días y 134.67% a los días en comparación con el control positivo de fibronectina (FN) (100%) en defectos dérmicos de tamaño crítico de 8 mm de circunferencia y de espesor total. Clínicamente, el péptido CAPp34 demostró la disminución del tamaño del defecto a un 2.08% a los 3 días, 9.74% a los 7 días y 3.43% a los 10 días, siendo que del día 0 (100%) al día 10 (3.43%) el

tamaño del defecto disminuyó un 96.57% en defectos dérmicos de tamaño crítico de 8 mm de circunferencia y de espesor total.

El péptido 34 de CAP estimuló la cicatrización y completó el cierre de un defecto de tamaño crítico con tejido neoformado en un 99.55% en 10 días, lo que demuestra mayor efectividad en comparación con los hidrolizados de pancreatina y la fracción peptídica mayor de 10kDa obtenidos del concentrado proteico de *Phaseolus lunatus*.

A pesar de ser una cicatrización de segunda intención por ausencia de sutura, la cicatrización de los defectos dérmicos corresponde a un tipo de cicatrización normal, en los cortes histológicos se observa la adecuada formación de tejido de granulación con proliferación de fibroblastos, formación de vasos sanguíneos y síntesis de matriz extracelular.<sup>6</sup> Además, en el día 7 se observa migración de las células epiteliales hacia el centro del defecto, correspondiente a una correcta fase de epitelización, la unión dermoepidérmica se observa finalizada en el corte histológico con tinción H&E del día 10.

Múltiples estudios consideran que la dehiscencia postquirúrgica es el mejor medio de cicatrización, en esta se separa la incisión para realizar un manejo eficaz de infecciones, control de exudados y edema, logrando la cicatrización con ayuda de apósitos antimicrobianos.<sup>43</sup> En este sentido, el tratamiento con el péptido 34 de CAP sobre los defectos dérmicos de tamaño crítico con su potencial antimicrobiano otorga el medio necesario para la estimulación de los fibroblastos y la correcta cicatrización sin necesidad de colocar un andamio que proporcione una estructura a las células para prevenir una cicatrización defectuosa o patológica.

## CONCLUSIONES

En el ensayo *in vivo* con ratas Wistar, el péptido 34 con secuencia MASSDEDGTNGGASEAGEDREAPGERRRLGVLAT derivado de la Proteína de Adhesión del Cemento (HACD1/CAP) demostró tener potencial para la cicatrización, promover la neoformación de tejido conectivo y epitelio escamoso estratificado queratinizado en defectos dérmicos de tamaño crítico de 8 mm de circunferencia y espesor total, en una concentración de 20µg/ml sobre la superficie del defecto, logrando el cierre total del defecto en el día 10, con una cicatrización clínica normal.

Se demostró diferencia importante entre los grupos controles (PBS y FN) con respecto al experimental (p34), logrando un resultado de mayor eficacia para los defectos dérmicos tratados con el péptido 34 de CAP. Por lo que p34 es una alternativa terapéutica en la regeneración de tejido epitelial.

Debido a las características de los aminoácidos que conforman el p34 de CAP, este posee potencial antioxidante, antibacteriano e inmunomodulador, el cual otorga un medio adecuado para la estimulación y proliferación celular, que da como resultado una correcta cicatrización.

El péptido 34 de CAP por su fácil obtención, manipulación, almacenamiento y aplicación, representa el futuro para el tratamiento de heridas crónicas y agudas.

## **Perspectivas a futuro**

Los resultados obtenidos en esta investigación son de vital importancia para el diseño de biomoléculas asociadas con la ingeniería tisular y la regeneración de tejidos. El siguiente objetivo para esta investigación es determinar las características inmunomoduladoras del péptido 34 de CAP, ya que representan una gran oportunidad en el tratamiento para la cicatrización de heridas agudas y crónicas, así como en el tratamiento con injertos dérmicos, sin embargo, es necesario someterlo a diferentes estudios para determinar la farmacodinamia, farmacocinética, eficacia, seguridad y los posibles eventos adversos que pueda tener.

## REFERENCIAS

1. Moore K, Persaud T, Torchia M. Embriología clínica. Barcelona: Elsevier; 2020.
2. Villaro C. Histología para estudiantes. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2021.
3. Junqueira L. Histología básica: texto y atlas. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2022.
4. Hamm R. Text and Atlas of Wound Diagnosis and Treatment. China: McGraw-Hill Education; 2019.
5. Herlin C, Gandolfi S, Chaput B. Anomalías de la cicatrización. Cirugía Plástica Reparadora y Estética. [Internet] 2021 [Citado 12 de abril de 2023] 29(2):1–13. [https://doi.org/10.1016/S1634-2143\(21\)45734-1](https://doi.org/10.1016/S1634-2143(21)45734-1)
6. Senet P. Fisiología de la cicatrización cutánea. Dermatología [Internet] 2018 [Consultado 4 de marzo de 2023] 42(1):1-10. [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(08\)70356-X](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(08)70356-X)
7. Montoya G. Capítulo 2: Aspectos bioquímicos de los tejidos dentales y del periodonto. Ecología Oral. Ciudad de México: Editorial El Manual Moderno; 2018. p27-28, 31.
8. Liu Q, Zhang H, Yang J, Yan X, Suo C. Periodontal surgery for root coverage: A step-by-step guide. China: Quintessence; 2018.
9. Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F. Newman and Carranza's clinical periodontology. 13th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2019.
10. Alvarez M, Narayanan S, Zeichner M, Rodríguez B, Arzate H. Molecular cloning, expression and immunolocalization of a novel human cementum-derived protein (CP-23). Bone [Internet] 2006 [Citado 20 de marzo de 2023] 38(3), 409–419. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.09.009>

11. Montoya G. La proteína recombinante de adhesión del cemento radicular (hrCAP) induce la diferenciación de células troncales derivadas del ligamento periodontal humano y regula el proceso de mineralización in vitro. [Tesis maestría]. Ciudad de México: UNAM; 2011. Disponible en: [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/RDVUJH1VM61YTUYH2TE2S6PYH\\_VU7GGTUE1KT7E9IG2C45H5DAF-11962?func=full-set-set&set\\_number=093192&set\\_entry=000020&format=999](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/RDVUJH1VM61YTUYH2TE2S6PYH_VU7GGTUE1KT7E9IG2C45H5DAF-11962?func=full-set-set&set_number=093192&set_entry=000020&format=999)
12. Arzate H, Zeichner M, Mercado G. Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. Periodontology 2000 [Internet] 2015 [Consultado 6 de marzo de 2023] 67;211-233. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25494602/>
13. Salgado F. Inducción de la regeneración ósea en defectos óseos severos por el efecto del péptido novel derivado de la proteína de adhesión del cemento radicular (ptpla/cap). [Tesis maestría] Ciudad de México: UNAM; 2014. Disponible en: [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/VGC963VTJ1KNRTBG6TLRU26JIPY\\_889HN3EMKNYI16I38YIJN2G-28832?func=full-set-set&set\\_number=093379&set\\_entry=000024&format=999](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/VGC963VTJ1KNRTBG6TLRU26JIPY_889HN3EMKNYI16I38YIJN2G-28832?func=full-set-set&set_number=093379&set_entry=000024&format=999)
14. Arzate H, Zeichner M. Capítulo 7: Cementum Proteins Beyond Cementum. Extracellular matrix biomineralization of dental tissue structures. Switzerland: Springer; 2021.
15. Juárez P. Utilización de péptidos derivados del cemento radicular en la diferenciación de células del ligamento periodontal in vitro. [Tesis de maestría] 2023 Ciudad de México: UNAM. Disponible en: [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MHGDKSYD9J7D5ACN5VMICYJL7P\\_B5X4857Q43FCKXV25XBQ6ESH-02504?func=full-set-set&set\\_number=100934&set\\_entry=000001&format=999](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/MHGDKSYD9J7D5ACN5VMICYJL7P_B5X4857Q43FCKXV25XBQ6ESH-02504?func=full-set-set&set_number=100934&set_entry=000001&format=999)



16. Valdés A, Hoz L, Arzate, H, Narayanan A. Isolation of protein-tyrosine phosphatase-like member-a variant from cementum. [Internet] 2012 Journal of dental research, 91(2), 203–209. <https://doi.org/10.1177/0022034511428155>
17. Nidome M. Estudio de plegamiento y estabilidad estructural de la proteína de adhesión del cemento radicular (HACD1/CAP). [Tesis maestría] Ciudad de México: UNAM; 2018. Disponible en: [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/VGC963VTJ1KNRTBG6TLRU26JIPY889HN3EMKNYI16I38YIJN2G-23541?func=full-set-set&set\\_number=093353&set\\_entry=000007&format=999](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/VGC963VTJ1KNRTBG6TLRU26JIPY889HN3EMKNYI16I38YIJN2G-23541?func=full-set-set&set_number=093353&set_entry=000007&format=999)
18. Mika I, Yuki K, Masao Y, Hiroko S, Yukiko M, Yasuyuki I, Akio K. Characterization of four mammalian 3-hydroxyacyl-CoA dehydratases involved in very long-chain fatty acid synthesis. [Internet] 2008 [Consultado 3 de marzo de 2023] FEBS Letters 582(16);435–2440. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1016/j.febslet.2008.06.007>
19. Nelson D, Cox M. Lehninger. Principios de Bioquímica. 7ª edición. España: Omega. 2019.
20. Correa R. Nucleación y/o inhibición del proceso de mineralización in vitro a partir de péptidos derivados de proteínas del cemento. [Tesis de maestría] 2016 Ciudad de México: UNAM. [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/XPSYCKUYJSNBT55PDV3VG2TLSJ9RU5Y3UKQI4X5EX9X5KVN9G-02122?func=full-set-set&set\\_number=101839&set\\_entry=000002&format=999](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/XPSYCKUYJSNBT55PDV3VG2TLSJ9RU5Y3UKQI4X5EX9X5KVN9G-02122?func=full-set-set&set_number=101839&set_entry=000002&format=999)
21. Serrano A. Efecto de un péptido sintético bioactivo derivado de la proteína de adhesión del cemento radicular (HACD1/CAP) en un modelo de lesión de médula espinal en ratas. [Tesis de maestría] 2020 Ciudad de México: UNAM. <https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/I6YUQGI5DL8N1A789CJEYB9YRNP>

[Q2UYFJXEAHPTXTQGK5QHGNJ-16422?func=full-set-set&set\\_number=102024&set\\_entry=000001&format=999](https://www.fishersci.es/shop/products/l-methionine-98-8/11424083)

22. Karp G. Biología celular y molecular: Conceptos y experimentos. 6ª edición. México: McGraw Hill; 2011.
23. Thermo Fisher Scientific. Thermo Scientific Chemicals L-metionina, + 98 %. [Internet] España: Thermo Fisher Scientific Inc.;2023. [Consultado 4 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/l-methionine-98-8/11424083>
24. Thermo Fisher Scientific. Thermo Scientific Chemicals L-alanina, 99 %. España: Thermo Fisher Scientific Inc.;2023. [Consultado 4 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/l-alanine-99-7/11442468#?keyword=alanina>
25. Thermo Fisher Scientific. Thermo Scientific Chemicals D-serina, 99 %. España: Thermo Fisher Scientific Inc.;2023. [Consultado 4 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/d-serine-99/11440153#?keyword=serina>
26. Thermo Fisher Scientific. Thermo Scientific Chemicals ácido L-aspártico, +98 %. España: Thermo Fisher Scientific Inc.;2023. [Consultado 4 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/l-aspartic-acid-98/11455623#?keyword=%C3%81cido%20Asp%C3%A1rtico>
27. Albarracín S, Baldeón M, Sangronis E, Cucufate A, Reyes F. L-Glutamato: un aminoácido clave para las funciones sensoriales y metabólicas. ALAN [Internet]. 2016 [Consultado 4 de marzo de 2023] 66(2): 101-112. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06222016000200002&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222016000200002&lng=es)
28. Thermo Fisher Scientific. Thermo Scientific Chemicals Glicina, 99 %. España: Thermo Fisher Scientific Inc.;2023. [Consultado 4 de marzo

- de 2023] Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/glycine-99-16/11464894#?keyword=Glicina>
29. Thermo Fisher Scientific. Thermo Scientific Chemicals L-treonina, +98 %. España: Thermo Fisher Scientific Inc.;2023. [Consultado 4 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/l-threonine-98-5/11452878#?keyword=Treonina>
30. Thermo Fisher Scientific. Thermo Scientific Chemicals L-(+)-asparagina, 99 %. España: Thermo Fisher Scientific Inc.;2023. [Consultado 4 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/l-asparagine-99-12/11477004#?keyword=Asparagina>
31. Thermo Fisher Scientific. Thermo Scientific Chemicals L-arginina, 98+ %. España: Thermo Fisher Scientific Inc.;2023. [Consultado 4 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/l-arginine-98-2/11498850#?keyword=Arginina>
32. Thermo Fisher Scientific. L-prolina, 99 %, Thermo Scientific Chemicals. España: Thermo Fisher Scientific Inc.;2023. [Consultado 4 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/l-proline-99-thermo-scientific/11439512#?keyword=Prolina>
33. Thermo Fisher Scientific. Thermo Scientific Chemicals L-leucina, 99 %. España: Thermo Fisher Scientific Inc.;2023. [Consultado 4 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/l-leucine-99-5/10274980#?keyword=Leucina>
34. Clínica Universidad de Navarra. Diccionario médico: Valina. [Internet] España: CUN; 2023. [Consultado 4 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/valina>
35. Zollinger J, Smith L. Fibronectin, the extracellular glue. Matrix Biology [Internet] 2017. [Consultado 4 de marzo de 2023] 60-61:27–37. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.07.011>

36. AAT Bioquest, Inc. PBS (Phosphate Buffered Saline) (1X, pH 7.4) Preparation and Recipe [Internet] 2023 [Citado 21 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.aatbio.com/resources/buffer-preparations-and-recipes/pbs-phosphate-buffered-saline>
37. Vela G, Stegensek E, Leija C. Características epidemiológicas y costos de la atención de las heridas en unidades médicas de la Secretaría de Salud. Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social. 26(2):105-14 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriamss/eim-2018/eim182g.pdf>
38. Gómez E, Campos A. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. Ciudad De México: Panamericana; 2019.
39. Iwasa, J. KARP: Biología celular y molecular. 8ª edición. México: McGraw Hill; 2014.
40. Bermúdez M, Hoz L, Montoya G, Nidome M, Pérez A, Romo E, et al. Bioactive Synthetic Peptides for Oral Tissues Regeneration. Frontiers [Internet] 2021 [Consultado 6 de octubre de 2023] Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmats.2021.655495/full>
41. Lezama R, Chel L, Acevedo J, Betancur D. Efecto cicatrizante de fracciones peptídicas derivadas de la hidrólisis enzimática de proteínas de Phaseolus lunatus. Nutricion Hospitalaria [Internet] 2021 [Consultado 6 de octubre de 2023] Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112019000100159](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112019000100159)
42. Chalamaiah M, Yu W, Wu J. Hidrolizados de proteínas (péptidos) inmunomoduladores y anticancerígenos de proteínas alimentarias: una revisión. Química de los alimentos; 2018. 245:205–222. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.087>
43. García A, Viedma S, Martínez N, Gombau Y, Guinot J. Abordaje multidisciplinar de una dehiscencia abdominal infectada: evaluación

coste-consecuente de apósitos y medidas utilizadas. Gerokomos  
[Internet] 2018 [consultado 6 de octubre de 2023] 29(3): 148-152.

Disponible

en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-928X2018000300148&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2018000300148&lng=es)

## ANEXOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
BIOTERIO DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



COMITÉ INTERNO PARA EL CUIDADO Y USO DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO

Ciudad Universitaria a 17 de octubre de 2022  
CICUAL-FO/0010/2022

ASUNTO: CARTA DE APROBACIÓN

**DR. HIGINIO ARZATE**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**UNAM**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente, le comunicó que el proyecto titulado **PÉPTIDO NOVEL PARA LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS Y REGENERACIÓN**, el cual se revisó en la sesión del CICUAL el día 22 de septiembre del presente año, ha sido **APROBADO**.

Cualquier duda o aclaración, estaré al pendiente de su solicitud.  
Les deseamos éxitos en sus investigaciones.  
Sin más por el momento, le mando un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

**M.V.Z. M. Sc. Enrique Aguilar Mejía**  
**RESPONSABLE DEL BIOTERIO**