



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA**

LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE  
DOPAMINA EN LA PERIODONTITIS MURINA

MODALIDAD DE TITULACIÓN: TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**CIRUJANO DENTISTA**

**PRESENTA:**

DOMÍNGUEZ RIVERA ANA JOYCE

**DIRECTOR:**

DRA. GARCÍA HERNÁNDEZ ANA LILIA

**DICTAMINADORES:**

DR. PÉREZ MARTÍNEZ ISAAC OBED

DR. CIFUENTES MENDIOLA SAÚL ERNESTO

MTRA. MONTES ÁNGELES CLAUDIA DANIELA

DR. GALLARDO LEYVA CARLOS ANDRÉS



Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Edo. de México, 2023.



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.

## Dedicatoria

A mis papas, por su fuerza diaria para que obtuviera este logro.

A mi mamá, por su apoyo incondicional, por siempre estar conmigo, por sus palabras de aliento y bendición para mi vida. A mi papá, por siempre animarme a no rendirme y concluir con mis metas. A mis tías, Graciela Rivera Lázaro y María de Jesús Rivera Lázaro por su gran apoyo y amor para mí y mi familia. A mi hermano Gerardo Abraham, por su comprensión y compañía en mi carrera universitaria, compartiendo risas, sueños y metas. A todos, gracias por siempre estar conmigo en cada paso de mi vida.

A mi familia, abuelos, tíos, tías y primos, a los que han estado conmigo, dándome consejos y su estima. A mis amigas, en especial a Dulce Itzel, por ser mi compañera de estudio, práctica, de risas y diversión.

A mi tutora de tesis, por su paciencia, apoyo, comprensión y por alentarme a confiar en mis capacidades. A mis sinodales por sus consejos y críticas constructivas. A mis compañeros del laboratorio por enseñarme cosas nuevas con paciencia y cariño, por su retroalimentación, compañía y amistad.

## Agradecimientos

A Dios, por ser mi sustento en la carrera universitaria y en mi vida. "Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes, porque Jehová tu Dios estará contigo en dondequiera que vayas." Josué 1:9

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (UNAM-DGAPA-PAPIIT) por el financiamiento para la realización de este trabajo con numero de proyecto: IN213122 y el financiamiento del proyecto FESI-PAPCA 2021-2022-27.

## ÍNDICE

Índice de figuras.....	3
Índice de abreviaturas.....	3
Resumen.....	4
Abstract.....	5
1.Introducción.....	6
1.1 Periodonto.....	6
1.2 Periodontitis.....	8
1.3 Clasificación de la periodontitis.....	9
1.4 Mecanismos inflamatorios de la periodontitis.....	11
1.5 Periodontitis y afectaciones sistémicas.....	13
1.6. Dopamina, sus receptores y su papel en enfermedades neuroinflamatorias..	16
2. Antecedentes.....	20
3. Justificación.....	22
4. Hipótesis.....	22
5. Objetivo general.....	22
6. Objetivos específicos.....	23
7. Metodología.....	23
7.1 Modelo experimental.....	23
7.2 Medición de la pérdida ósea alveolar.....	24
7.3 Evaluación histológica e inmunohistoquímica:.....	25
8. Análisis estadístico.....	26
9. Resultados.....	27
9.1 La periodontitis provocó pérdida ósea alveolar.....	27
9.2 La periodontitis induce destrucción del ligamento periodontal y hueso alveolar, así como infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo subyacente a la encía.....	29
9.3 La periodontitis no modifica la expresión del D1R en el periodonto de ratones.....	31
9.4 La periodontitis incrementó la expresión de D2R en el periodonto de ratones	33
10. Discusión.....	35
11. Conclusión.....	39
12. Referencias Bibliográficas.....	40
ANEXO 1. Comisión de ética.....	48

### Índice de figuras.

Figura 1. Partes del periodonto.....	7
Figura 2. Diferencia entre el periodonto sano y con periodontitis.....	8
Figura 3. Figura inmunopatogénesis de la periodontitis.....	12
Figura 4. Relación de la infección e inflamación periodontal con la neuroinflamación y enfermedades neurodegenerativas.....	16
Figura 5. Medición de la altura ósea alveolar.....	28
Figura 6. Imágenes representativas del análisis histológico del periodonto de los grupos de estudio.....	30
Figura 7. Imágenes representativas de la tinción de inmunohistoquímica (IHQ) para el receptor de dopamina 1 (D1R) del periodonto de los grupos de estudio...32	
Figura 8. Imágenes representativas de la tinción de inmunohistoquímica (IHQ) para el receptor de dopamina 2 (D2R) del periodonto de los grupos de estudio. ...34	

### Índice de abreviaturas.

A $\beta$ : Proteína  $\beta$  amiloide cerebral

AL: Pérdida de Inserción Clínica

AMPc: Monofosfato de Adenosina Cíclico

BL: Bone Loss

BOP: Bleeding On Probing

D1R: Receptor de dopamina D1

D2R: Receptor de dopamina D2

D3R: Receptor de dopamina D3

D4R: Receptor de dopamina D4

D5R: Receptor de dopamina D5

DA: Dopamina

DAR: Receptores de Dopamina

DMT-2: Diabetes mellitus tipo 2

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

HyE: Hematoxilina y Eosina

IHQ: Inmunohistoquímica

IL: Interleucinas

K<sup>+</sup>: Potasio

LP: Ligamento Periodontal

NF-kB: Factor Nuclear kappa B

*P. gingivalis*: *Porphyromona gingivalis*

PD: Profundidad al Sondeo

PGE2: Prostaglandina E2

PKA: Proteína Cinasa A

RANK-L: Ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B

RBL: Pérdida Ósea Radiográfica.

Th: T-helper

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral

## Resumen

Las pocas investigaciones sobre el papel de la dopamina y sus receptores en la periodontitis revelan que este neurotransmisor es capaz de regular la inflamación periodontal y por ende la destrucción del hueso alveolar, sin embargo, se desconoce si la expresión de los receptores de dopamina D1 (D1R) y D2 (D2R) cambia en el tejido periodontal de ratones con periodontitis en comparación de ratones control con tejido periodontal sano. El objetivo de este estudio fue evaluar la expresión de los receptores de dopamina D1R y D2R en el periodonto de ratones sanos y de ratones con periodontitis experimental. Se utilizaron ratones macho de la cepa C57BL/6, los cuales se dividieron en dos grupos (n=6 en cada grupo), un grupo control y un grupo experimental al que se le indujo periodontitis por medio de la colocación de una ligadura infectada con la bacteria *P. gingivalis* alrededor de los segundos molares maxilares. Después de 6 semanas, se sacrificaron a todos los ratones. Se determinó la pérdida ósea lineal y volumétrica del hueso alveolar, el porcentaje, y la intensidad de expresión de D1R y D2R en el epitelio gingival, ligamento periodontal y hueso alveolar del maxilar por medio de inmunohistoquímica (IHQ). Los resultados mostraron que la periodontitis produjo destrucción de los tejidos periodontales y pérdida ósea alveolar, y se observó infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo subyacente a la encía. Además, observamos en los ratones del grupo control una expresión constitutiva de los receptores de dopamina 1 y 2 en el epitelio gingival, partes del ligamento periodontal y hueso alveolar. La expresión de D1R no cambia con la periodontitis, sin embargo, la expresión de D2R se incrementó en hueso alveolar y ligamento periodontal de los ratones con periodontitis en comparación con los ratones control. Estos resultados indican que el D2R podría participar en la inflamación y pérdida ósea inducida por la periodontitis.

## Abstract

There are few investigations regarding the role of dopamine and its receptors in periodontitis. This reveals that this neurotransmitter might regulate periodontal inflammation and therefore the destruction of alveolar bone. However, it remains unknown whether the expression of dopamine D1 receptors (D1R) and D2 (D2R) changes in periodontal tissue mice with periodontitis compared to control mice with healthy periodontal tissue. The aim of this study was to evaluate the expression of D1R and D2R dopamine receptors in healthy periodontium and experimental periodontitis mice. C57BL/6 male mice were used, which were divided into two groups (n=6 each group), a control group and an experimental group. Periodontitis was induced by placing a ligature infected with the *P. gingivalis*, around the maxillary second molars. After 6 weeks, all mice were sacrificed. Linear and volumetric bone loss of alveolar bone, percentage, and intensity of D1R and D2R in gingival epithelium, periodontal tissue and alveolar bone, expression was determined by immunohistochemistry (IHC). The results showed that periodontitis produced destruction of periodontal tissues and alveolar bone loss, inflammatory infiltrate was observed in the underlying connective tissue of the gingiva induced by periodontitis. Expression of dopamine 1 and 2 receptors is constitutively expressed in the gingival epithelium, parts of the periodontal ligament, and alveolar bone. D1R expression did not change with periodontitis, however, D2R expression was increased in alveolar bone and periodontal ligament of periodontitis mice compared to control mice. These results indicate that the dopamine 2 receptor could participate in the inflammation and bone loss induced by periodontitis.

## 1. Introducción

### 1.1 Periodonto

El periodonto es la estructura que rodea a los órganos dentales y está conformado por: la encía, el cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar (Chen & Hu, 2022).

Las funciones del periodonto incluyen sostener el diente, protegerlo contra la microbiota oral y permitir la unión del diente al hueso alveolar (Melcher, 1976). Cada uno de sus componentes tiene una función específica; la encía es un tejido queratinizado o paraqueratinizado con un epitelio escamoso estratificado (Figura 1) y tiene la función de actuar como una barrera química, mecánica y microbiana (Brizuela, M., & Winters, 2023; Carranza, F. A., Newman, M. G., Takei, H. H., & Mendez, 2014). El ligamento periodontal (LP) es un tejido conectivo que consiste principalmente en bandas de colágena tipo I y fibroblastos. El LP conecta el cemento del diente con la encía en el alvéolo mediante bandas de colágena (Figura 1). Por otro lado, los fibroblastos tienen un papel en la formación y reparación del hueso alveolar y el cemento (Mortazavi & Baharvand, 2016). Además de unir las raíces de los dientes al hueso y al tejido gingival, el LP también participa en la propiocepción al transmitir información a la corteza somatosensorial. Esto es importante para evitar las fuerzas oclusales durante la masticación y el habla (Willis & DiCosimo, 1979). El cemento es el tejido mineralizado que cubre las superficies de la dentina (Figura 1) y su principal función es la sujeción de



las fibras al LP, como un anclaje entre la raíz dental y el hueso alveolar; también controla el ancho del espacio periodontal, permitiendo que las fibras periodontales estén orientadas (Maldonado Frías, S., & Arzate, 2013). El hueso alveolar es un tejido conectivo mineralizado que rodea y protege a las raíces de los órganos dentales (Figura 1), por tal motivo tiene cercanía con la biopelícula de la placa dental, lo que lo hace único.

En condiciones fisiológicas, el periodonto mantiene un estado de homeostasis debido al equilibrio entre la microbiota simbiótica y las respuestas inmunitarias controladas del huésped (Hajishengallis, 2016; Xu et al., 2020). La ruptura de la homeostasis en el periodonto desencadena enfermedades periodontales como la gingivitis y la periodontitis (Preshaw et al., 2012).

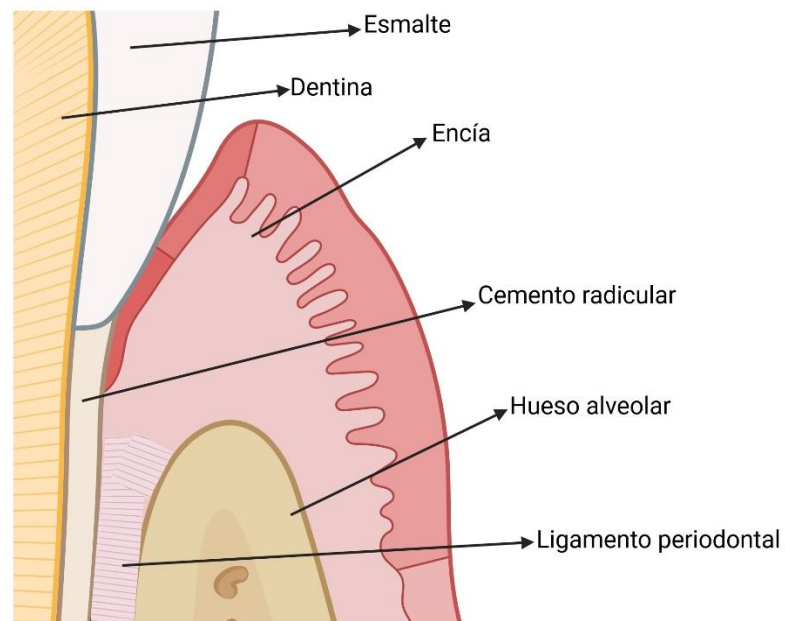


Figura 1. Partes del periodonto: encía, cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar. Estos tejidos actúan en conjunto para darle soporte, sostén, protección y propiocepción al diente. (elaboración propia)

## 1.2 Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica de los tejidos periodontales caracterizada por la destrucción inflamatoria de los tejidos periodontales y en especial el hueso alveolar (Figura 2), es provocada por la disbiosis del microbiota oral que inicia con un proceso infeccioso e inflamatorio. La enfermedad se ve potenciada por factores etiológicos tanto locales como sistémicos. La periodontitis es una de las enfermedades más comunes asociadas con la cavidad oral. Es importante tratar la enfermedad con prontitud, ya que no solo provoca la pérdida de dientes, sino que también afecta la salud general del paciente.

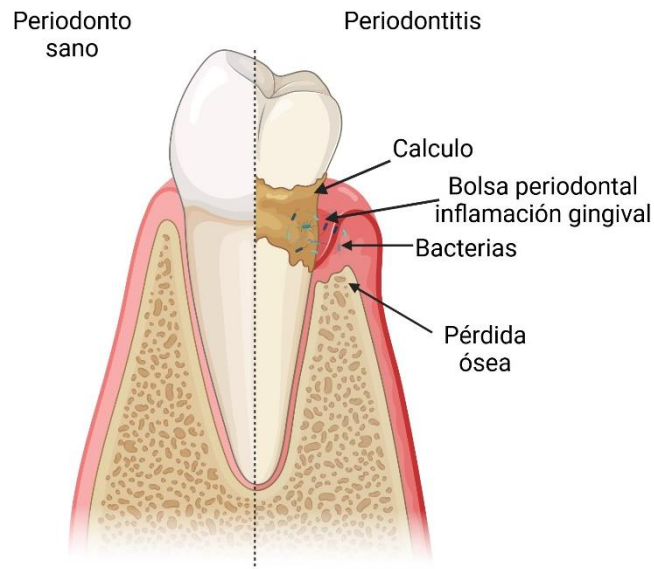


Figura 2. Diferencia entre el periodonto sano y con periodontitis caracterizado por la inflamación de origen infecciosa y la acumulación de cálculo dental en el cuello del diente, la desinserción de las fibras de ligamento periodontal, lo que provoca la formación de la bolsa periodontal y la destrucción de cemento radicular y hueso alveolar.

### 1.3 Clasificación de la periodontitis

En la nueva clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales y Periimplantares, se encuentra la periodontitis (Papapanou et al., 2018) y los criterios que se utilizan para llegar al diagnóstico son: distribución del sangrado, sangrado al sondaje (BOP: Bleeding On Probing), Profundidad al Sondeo (PD), Pérdida de Inserción Clínica (AL) y Pérdida Ósea Radiográfica (RBL). A su vez, el diagnóstico de periodontitis se puede clasificar en: enfermedades periodontales necrosantes, periodontitis y periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas. El diagnóstico se estatifica de acuerdo con la gravedad en base a la pérdida o extracción dental por periodontitis y por el resultado de lo anterior que es la disfunción masticatoria. Finalmente, se determina el grado de periodontitis por la progresión de la enfermedad, ya sea directa, de los datos longitudinales (>5 años) de RBL o AL clínica, o lo contrario, por el cálculo de porcentaje de pérdida ósea por edad e indicadores de factores de riesgo como fumar y la diabetes mellitus no controlada (Sutthiboonyapan et al., 2020; Tonetti et al., 2018) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de periodontitis (Tonetti et al., 2018).	
Formas de periodontitis	
1. Enfermedad periodontal necrotizante	
a. Gingivitis necrotizante	
b. Periodontitis necrotizante	
c. Estomatitis necrotizante	
2. Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas	
3. Periodontitis	
a. Estadios: basados en la severidad <sup>1</sup> y la complejidad del manejo <sup>2</sup>	
	Estadio I: Periodontitis inicial
	Estadio II: Periodontitis moderada
	Estadio III: Periodontitis severa con potencial para pérdida de dientes adicional
	Estadio IV: Periodontitis severa con potencial para la pérdida de la dentición
b. Extensión y distribución: localizada, generalizada, distribución molar-incisivos <sup>3</sup>	
c. Grados: Evidencia o riesgo de progresión rápida <sup>4</sup> , responde a tratamiento anticipado	
i. Grado A: Tasa de progresión lenta	
ii. Grado B: Tasa de progresión moderada	
iii. Grado C: Tasa de progresión rápida	
	<sup>1</sup> Severidad: nivel de adhesión clínica interdental en el sitio con la mayor pérdida; pérdida ósea radiográfica y pérdida ósea
	<sup>2</sup> Complejidad del manejo: profundidad del sondeo, patrón de pérdida ósea, lesiones en la furca, número de dientes remanentes, movilidad dental, defectos de la cresta, disfunción masticatoria
	<sup>3</sup> Localizada < 30% de los dientes, generalizada ≥ 30% de los dientes
	<sup>4</sup> Riesgo de la progresión: evidencia directa por evidencia radiográfica o pérdida rápida del nivel de adhesión clínica

#### 1.4 Mecanismos inflamatorios de la periodontitis

La etiología de las enfermedades periodontales son las bacterias. La cavidad bucal humana alberga una carga sustancial y en continua evolución de especies microbianas. Las interacciones ecológicas entre el huésped y los microbios determinan la gravedad de la enfermedad. Las bacterias periodonto patógenas en la placa dentobacteriana como la *Porphyromona gingivalis* (*P.gingivalis*), que son clave en los mecanismos inflamatorios de la periodontitis, ya que inducen la secreción descontrolada de mediadores de inflamación y degradación tisular. Esto también puede estimular el ligamento periodontal y los fibroblastos gingivales, así como las células dendríticas que liberan mediadores de la inflamación a través de la activación de los receptores tipo toll (TLR's) (Behm et al., 2019; Song et al., 2017) en respuesta a las endotoxinas bacterianas. Las células vecinas ubicadas en el tejido conectivo y el hueso alveolar impulsan la expresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, incluidas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL) 1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 y el receptor activador del ligando del factor nuclear kappa B (RANK-L) (Duka et al., 2019). La falla en la resolución de la infección sustenta la liberación de mediadores proinflamatorios que desencadenan la inmunidad adaptativa a través de la activación respectiva de los linfocitos B y T (Figura 3).

En la inmunopatogénesis de la enfermedad periodontal, una vez que el tejido conectivo gingival es infiltrado por células inflamatorias, ocurre la respuesta inflamatoria local y aumenta el infiltrado por células T, células B, macrófagos

y neutrófilos, ocurre el alza de la secreción de mediadores inflamatorios y citocinas, por ejemplo: prostaglandina E2 (PGE2), IL-1 y RANK-L. Lo anterior, promueve la osteoclastogénesis, y con ello, la resorción ósea. Los linfocitos T y B activados pueden mediar la resorción ósea a través de la sobreproducción de RANKL soluble (sRANKL), en el tejido periodontal enfermo (Hienz et al., 2015). En consecuencia ocurre una resorción ósea y pérdida de inserción clínica (CAL) (Bostanci et al., 2019) que da como resultado la pérdida del hueso alveolar (Figura3) (Hajishengallis, 2016; Lin et al., 2021; Preshaw et al., 2012; Xu et al., 2020).

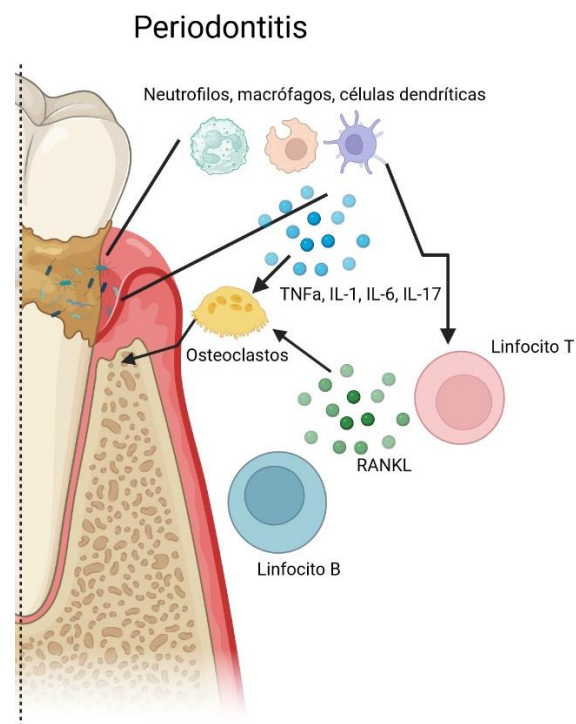


Figura 3. Figura inmunopatogénesis de la periodontitis. El infiltrado inflamatorio en la encía provoca el incremento de citocinas inflamatorias. Las células presentadoras de antígeno activan a los linfocitos T y B productoras de RANKL que junto con las citocinas promueven la osteoclastogénesis y la pérdida ósea alveolar (creación propia).

### 1.5 Periodontitis y afectaciones sistémicas.

La periodontitis no sólo afecta la cavidad oral, sino que también favorece el desarrollo de la inflamación sistémica a través del incremento de la producción de mediadores proinflamatorios como: IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  (Cardoso et al., 2018) provocados por la infección bacteriana presentes en la periodontitis. Estos mediadores proinflamatorios alcanzan niveles importantes en el torrente sanguíneo y hace al paciente predisponente a enfermedades metabólicas o neurológicas (Kamer et al., 2008; Preshaw et al., 2012).

En el caso de enfermedades cardiovasculares, la periodontitis agrava la enfermedad aterosclerótica; sin embargo, el control de la enfermedad periodontal disminuye el riesgo de evolución (Hajishengallis, 2016). Mientras que, en enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DMT-2), el estado glucémico de los pacientes puede empeorar por la progresión de la enfermedad periodontal debido a la relación bidireccional que existe con la periodontitis (Preshaw et al., 2012).

En mujeres embarazadas con periodontitis, hay estudios que indican la presencia de productos bacterianos en el líquido amniótico, lo que desencadena niveles elevados de citocinas proinflamatorias, PGE2 y riesgo de parto prematuro (Babalola & Omole, 2010).

La periodontitis se ha relacionado no solo con la inflamación sistémica, sino también con la neuroinflamación y otras formas de daño neurológico. Por

ejemplo, se sabe desde hace algún tiempo que la enfermedad periodontal es más frecuente en pacientes con enfermedad de Parkinson (Kaur et al., 2016).

En un estudio realizado por Yang, P y colaboradores en el año 2021, mencionan que la densidad de D2R disminuye en el cuerpo estriado en pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con el grupo control y esto se puede correlacionar con la edad de los pacientes y el progreso de la enfermedad (Yang et al., 2021).

Los pacientes con enfermedad de Parkinson han mostrado una tasa significativamente mayor de bolsas periodontales de 4 mm de profundidad en comparación con pacientes sin dicha enfermedad. (98,6 frente a 43,5 %, respectivamente) aunque establecer una relación puede ser complicado, ya que la correlación puede atribuirse no solo la neuroinflamación inducida por la enfermedad de Parkinson asociada a la enfermedad neurológica, sino también a la discapacidad motora y el deterioro cognitivo que disminuye la eficiencia de la higiene oral que puede conducir a la periodontitis (Bui et al., 2019; Cecoro et al., 2020; Diomedea et al., 2017).

Se ha argumentado que, las bacterias periodontales, sus productos y las citocinas proinflamatorias liberadas en el torrente sanguíneo a través de las bolsas periodontales ulceradas, pueden debilitar la barrera hematoencefálica y atravesarla lo que permite el acceso a las regiones cerebrales y pueden inducir cambios en las funciones neurovasculares, el incremento de la permeabilidad hematoencefálica y el aumento de compuestos neurotóxicos



provoca cambios en la síntesis de neurotransmisiones como serotonina o dopamina que contribuyen a la neuroinflamación (Figura 4) (Ball & Darby, 2022; Cecoro et al., 2020; Gil Montoya et al., 2020).

La relación entre las bacterias de la enfermedad periodontal y la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer se ha discutido en la literatura. Un subconjunto de bacterias periodontopatógenas como la *P. gingivalis* y *Treponema* y sus productos tienen el potencial para invadir directa o indirectamente el sistema nervioso central, se han detectado en fluido cerebral en animales vivos como en secciones de tejido de pacientes con Alzheimer (Riviere et al., 2002). La inflamación derivada de la periodontitis también contribuye al riesgo, aparición y/o progresión del Alzheimer, al aumentar la carga inflamatoria periférica que luego puede desencadenar y/o exacerbar la neuroinflamación (Poole et al., 2013) (Figura 4). Kamer y sus colegas demostraron, por primera vez en humanos, una asociación positiva entre la enfermedad periodontal crónica y la carga de la proteína  $\beta$  amiloide cerebral ( $A\beta$ ) mediante la utilización de imágenes de tomografía por emisión de positrones (Kamer et al., 2015). Después de ajustar por factores de confusión como edad, afecciones médicas, tabaquismo, conductas de higiene bucal, pérdida de dientes, memoria y genotipo de apolipoproteína E, las agresiones inflamatorias de las infecciones periodontales siguieron siendo suficientes para producir acumulación de  $A\beta$  (Kamer et al., 2015). Se encontró que estas asociaciones no eran secundarias al deterioro cognitivo.

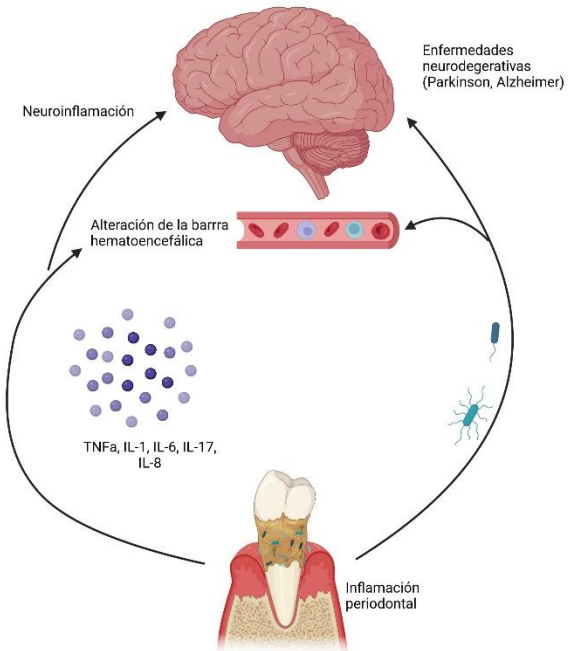


Figura 4. Relación de la infección e inflamación periodontal con la neuroinflamación y enfermedades neurodegenerativas.

### 1.6. Dopamina, sus receptores y su papel en enfermedades neuroinflamatorias

La dopamina (DA) es una hormona y un neurotransmisor de catecolamina monoamina, desempeña un papel en muchas funciones corporales importantes, incluido el movimiento, la memoria y la recompensa y motivación placenteras. Los niveles altos o bajos de dopamina están asociados con varias enfermedades neurológicas y de salud mental.

Los receptores de dopamina juegan un papel esencial en las funciones de la vida diaria. Los receptores de dopamina se expresan en el sistema nervioso central. Dichos receptores también se expresan en la periferia, más prominentemente en el riñón y la vasculatura. Hay cinco tipos de receptores

de dopamina, que incluyen D1, D2, D3, D4 y D5, se dividen en dos grupos: tipo D1 (D1, D5) o tipo D2 (D2, D3, D4). Cada receptor tiene una función diferente.

La función de cada receptor de dopamina (Mishra et al., 2018):

D1: memoria, atención, control de impulsos, regulación de la función renal, locomoción.

D2: locomoción, atención, sueño, memoria, aprendizaje.

D3: cognición, control de impulsos, atención, sueño.

D4: cognición, control de impulsos, atención, sueño.

D5: toma de decisiones, cognición, atención, secreción de renina.

Los receptores tipo D1, se acoplan a proteínas G estimulantes y su modo de acción es activar al adenilato ciclasa, que conduce a la producción del segundo mensajero AMPc y la actividad de la proteína quinasa A (PKA). En el caso de los receptores tipo D2, estos se acoplan a proteínas inhibitorias Gi/G0 que inhiben la adenil ciclasa, regulan negativamente la producción de AMPc, lo que resulta en una disminución de la actividad de PKA (Beaulieu & Gainetdinov, 2011; Kabir et al., 2022; Mishra et al., 2018).

El receptor D1 es el más abundante de los cinco en el sistema nervioso central, seguido por D2, luego D3, D5 y el menos abundante es D4.

Los receptores D1 ayudan a regular el desarrollo de las neuronas cuando la hormona dopamina se une a ellas (Bhatia, A., Lenchner, J. R., & Saadabadi,

2022).

La dopamina no sólo puede regular el comportamiento, el movimiento, las funciones endocrinas, cardiovasculares, renales y gastrointestinales, sino que también funciona como una molécula importante en el sistema inmunológico (Basu & Dasgupta, 2000; Beck et al., 2004; Sarkar, C., Basu, B., Chakroborty, D., Dasgupta, P. S., & Basu, 2011).

La DA está presente en las células inmunitarias y se ha demostrado que las células del sistema inmunitario pueden ser reguladas por los receptores DA, que se expresan en la superficie de las células T, las células B, los neutrófilos, los eosinófilos y los monocitos (Pacheco et al., 2009). La activación de D2R y D3R induce la polarización de linfocitos TCD4, T- helper (Th) 17 y el antagonista de D1R provoca el mismo efecto (Nakano et al., 2008). La activación de D5R aumenta la producción de interleucinas (IL) IL-23, citocina que induce la polarización de linfocitos T CD4 Th17, lo que se ha relacionado con la respuesta inflamatoria (Prado et al., 2012).

Por otro lado, la activación de D2R y D3R en células T normales en reposo induce la producción de IL-10 y TNF- $\alpha$  (Besser et al., 2005), mientras que la estimulación de D3R activa las células T CD4+ que inhiben la producción de IL-4 e IL-10 (Ilani et al., 2004).

Los receptores DA se expresan en casi todas las subpoblaciones de células inmunitarias (Sarkar, C., Basu, B., Chakroborty, D., Dasgupta, P. S., & Basu, 2011). También se ha reportado la expresión de los receptores de DA (D1R,

D2R, D3R, D4R y D5R) en osteoblastos y osteoclastos (Hanami, K., Nakano, K., Saito, K., Okada, Y., Yamaoka, K., Kubo, S., Kondo, M., & Tanaka, 2013; Lee et al., 2015).

Se ha sugerido que la DA modula el perfil de citocinas durante las respuestas inmunitarias inflamatorias (Nakano et al., 2009) y facilita la diferenciación de Th2 y Th17 (Nakano et al., 2009, 2011). Los antagonistas de DAR tienen efectos antiinflamatorios (Kawano et al., 2015).

La DA o los agonistas de los receptores de DA a través de la unión con sus receptores modulan la activación, la proliferación y la producción de citocinas en las células inmunitarias (Basu & Dasgupta, 2000; Sarkar, C., Basu, B., Chakroborty, D., Dasgupta, P. S., & Basu, 2011; Torres-Rosas et al., 2014).

En la enfermedad de Parkinson idiopática resulta en una pérdida grave de los transportadores de dopamina estriatales. Se ha demostrado que en pacientes con Alzheimer paskinsoniano y Parkinson, había una reducción de los receptores de dopamina 2 en el núcleo caudado y putamen, pero no se redujeron en pacientes con Alzheimer o Parkinson. Los receptores D1 estaban elevados en el putamen de los pacientes con Parkinson, posiblemente debido a los efectos secundarios no deseados del tratamiento con L-dopa (Joyce et al., 1998) (Figura 5).

Los agonistas del receptor 2 de dopamina, rotigotina, mostraron efectos beneficiosos en algunos dominios cognitivos en pacientes con Alzheimer (Koch et al., 2014). El uso de estos fármacos fue bien tolerado sin efectos

secundarios conductuales relevantes. Son necesarios futuras investigaciones para verificar la posible eficacia terapéutica de los fármacos y su papel en la neuroinflamación o su relación con la periodontitis.

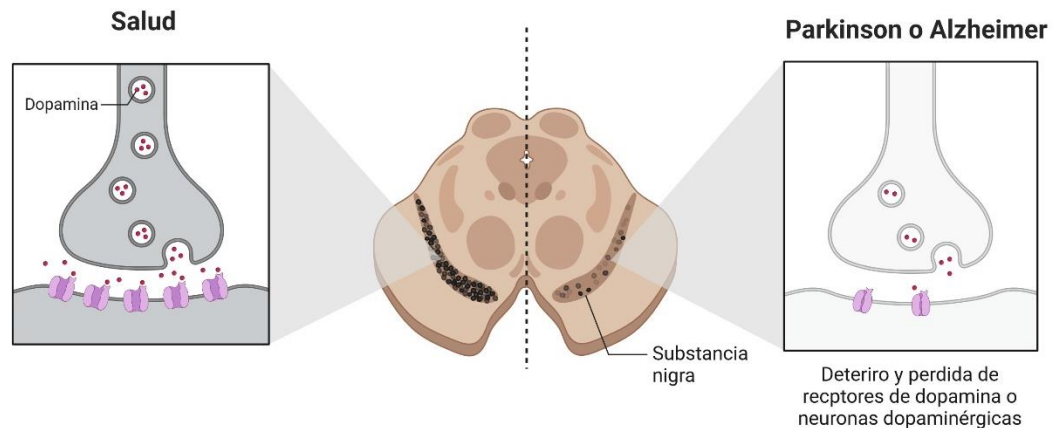


Figura 1. Deterioro y pérdida de receptores de dopamina en Parkinson o Alzheimer (creación propia).

## 2. Antecedentes.

En tejidos orales se ha observado que los receptores D1R y D2R se expresan en la pulpa dental, tejido periodontal y hueso alveolar en condiciones periodontales sanas (Cheong et al., 2018), sin embargo se desconoce su expresión en el periodonto sano y si esta expresión cambia en el periodonto enfermo.

Recientemente se demostró que en el periodonto de ratas Wistar macho, el ácido tánico (agonista del receptor D2) a través suprimir la inflamación neutrofílica, inhibe el proceso de resorción ósea alveolar de un modelo de periodontitis (Takagi et al., 2021). Este mismo grupo de trabajo demostró lo mismo usando el ropinirol (agonista del receptor D2) (Isozaki et al., 2022).

El mecanismo por el que la DA y sus receptores pueden modular la pérdida ósea alveolar ha sido poco estudiada. Zhu y colaboradores en el año 2022 reportaron que la activación sistémica del D1R promueve la diferenciación osteogénica. Además de que la pérdida ósea inducida por glucocorticoides es debido a una disminución en la expresión de D1R (Zhu et al., 2022). También se demostró que la dopamina suprime la diferenciación de osteoclastos y que este efecto depende de los D2R, pero no se tenía claro a través de que vía y por esto, en el año 2021, Wang L y colaboradores identificaron una vía candidata (D2R/ AMPc/ PKA/ CREB) que media la inhibición de la diferenciación de osteoclastos por parte de la dopamina, sin embargo, se desconoce como la estimulación de D2R desencadena la expresión de genes osteoclásticos (Wang et al., 2021).

El estudio de los mecanismos por los que la DA tiene estos efectos continua y las pocas investigaciones sobre el papel de la dopamina y sus receptores en la periodontitis revelan que este neurotransmisor es capaz de regular la inflamación periodontal y la destrucción del hueso alveolar y se pudiera atribuir a un incremento o disminución en la expresión de los receptores de dopamina causados en la periodontitis, sin embargo, se desconoce la expresión basal de los receptores D1 y D2 en el periodonto sano y si la expresión cambia en la periodontitis.

### **3. Justificación**

La dopamina puede modular la inflamación periodontal y la pérdida ósea alveolar, por lo que conocer si esto es provocado por la modificación en la expresión de sus receptores causados por la periodontitis, mediante la obtención de la expresión basal de los receptores de dopamina D1R y D2R en tejidos periodontales y saber si su expresión cambia por la periodontitis, nos permitirá saber cómo se encuentra la vía de la dopamina y sus receptores y como está involucrada en la modulación de la pérdida ósea alveolar. Además, abrirá una nueva línea de investigación sobre la neuroregulación osteoimmunológica y contribuirá a encontrar nuevos blancos terapéuticos para la modulación del metabolismo óseo afectado por la inflamación en la periodontitis.

### **4. Hipótesis**

La expresión de los receptores D1R y D2R en hueso alveolar cambia con la inducción de periodontitis experimental en ratones C57BL6.

### **5. Objetivo general**

Evaluar la expresión de los receptores de dopamina D1R y D2R en el periodonto sano y en la periodontitis experimental en ratones.



## 6. Objetivos específicos.

En ratones sanos y con periodontitis inducida por ligadura e infección con *P. gingivalis* en los molares maxilares:

1. Evaluar la severidad de la periodontitis a través de la pérdida ósea alveolar.
2. Determinar la expresión diferencial en ambos grupos de D1R y D2R en hueso alveolar.

## 7. Metodología

El estudio es de tipo experimental, comparativo, transversal y prospectivo. Los procedimientos experimentales se realizaron en el Laboratorio de Investigación Odontológica, Sección de Inmunidad Oral y Regulación Ósea, FES Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México. Este proyecto forma parte de un proyecto global del laboratorio y se utilizaron las muestras de un proyecto anterior ya aprobado por el comité de ética para ver la expresión de lipocalina 2 (Anexo 1).

### 7.1 Modelo experimental

En el proyecto se utilizaron 12 ratones macho de la cepa C57BL/6 de 4 semanas de edad, obtenidos del bioterio de la FES Iztacala, UNAM. Los ratones fueron divididos en 2 grupos experimentales: control y periodontitis (n=6 por grupo). Ambos grupos recibieron una dieta estándar y agua *ad libitum*.

En la semana 17, se comenzó con la antibioticoterapia con Sulfametoxazol/Trimetropima con el fin de reducir el microbiota oral del ratón durante 10 días y así en la semana 19 tener un ambiente adecuado para inducir periodontitis al grupo experimental. La periodontitis se indujo por medio de una ligadura de seda 6-0 que se anudó alrededor del segundo molar superior izquierdo e inoculaciones de *P.gingivalis* que se colocaron a las 24 y 72 horas posteriores a la colocación de la ligadura y cada 24 horas por 3 días seguidos; y finalmente 2 veces a la semana hasta la semana 24. Para que la carga bacteriana no disminuyera, a los ratones de este grupo se les privó de agua y alimento por 1 hora después de cada inoculación. (Abe, T., & Hajishengallis, 2013; Bendyk et al., 2009)

En la semana 24, se llevó a cabo la eutanasia por sobredosis de CO<sub>2</sub>. Al final del proceso de experimentación se recolectaron los maxilares. Se extrajo el hemimaxilar izquierdo de los dos grupos y se realizó la medición de la pérdida ósea alveolar y los cortes histológicos para la tinción de HyE e IHQ

## 7.2 Medición de la pérdida ósea alveolar

La pérdida ósea se midió conforme a lo establecido por Hasturk (Hasturk et al., 2006). Después de la recolección de los hemimaxilares, se hirvieron durante 10 minutos para facilitar la remoción de los tejidos blandos y se blanquearon durante 5 minutos en cloro concentrado para después sumergirlos durante 15 minutos en una solución de eosina 0.5% y azul de metileno 1%. Posteriormente se lavaron y cepillaron por 5 minutos en agua

corriente para remover el exceso de colorante y se prosiguió a tomar las medidas correspondientes.

La pérdida ósea alveolar se midió tomando como referencia inicial la unión cemento-esmalte y hasta la cresta ósea alveolar en la superficie bucal y palatina de los tres molares presentes. Se utilizó un explorador endodóntico al cual se le colocó un tope de silicón que fue posicionado tanto en los surcos como en las cúspides. La distancia obtenida fue transportada a un calibrador vernier analógico de precisión 0.02 mm y los resultados se expresaron en milímetros (14394, TRUPER®).

### 7.3 Evaluación histológica e inmunohistoquímica:

Los hemimaxilares se fijaron en paraformaldehído al 4% durante 48 horas a partir de su obtención, se lavaron con agua corriente y se descalcificaron con EDTA 10% durante 3 semanas a 37°C, y luego se deshidrataron, se aclararon en xilol y se incluyeron en parafina (Röszer et al., 2014).

Obtuvimos cortes histológicos longitudinales (5 µm) en un microtomo. La evaluación histológica se llevó a cabo con los protocolos de tinción de rutina con HyE y se realizaron ensayos de IHQ para evaluar la expresión de D1R y D2R en cortes seriados de hemimaxilares de ratones; utilizando un anticuerpo primario anti-D1R (1:100) (Santa Cruz biotechnology #sc33660) o anti D2R (1:100) (Santa Cruz biotechnology #sc5303), y un anticuerpo secundario anti-conejo IgG (H+L) conjugado a HRP (1:500) (Invitrogen #31460). La inmunoreactividad fue evidenciada con el sustrato DAB (Roche #11718096001).

Las laminillas obtenidas se observaron en el microscopio óptico (Axio LAb.A1, Carl Zeiss Microscopy, LLC, USA) y se tomaron micrografías a magnificación de 20x y 40x de la zona de los tres molares maxilares (AxioCam ERc 5s, Carl Zeiss Microscopy, LLC, USA). La intensidad de positividad HRP-DAB y el porcentaje de área de positividad se midió usando el programa de código abierto ImageJ.

## **8. Análisis estadístico**

Los datos experimentales se analizaron usando el programa estadístico Graphpad Prism. Se aplicó una prueba T de Student para comparar el control versus periodontitis. Se consideró estadísticamente significativo con un valor de  $p \leq 0.05$ .

## 9. Resultados

### 9.1 La periodontitis provocó pérdida ósea alveolar.

Se midió la altura del hueso alveolar de los grupos de estudio para evaluar la pérdida ósea ocasionada por la periodontitis. En las fotos representativas de la vista vestibular y palatina del grupo control y periodontitis, se observó que en el grupo control, el hueso alveolar de ambas caras estaba intacto y cubría a las raíces de los órganos dentales hasta el límite amelocementario, por lo tanto, no presentaban movilidad dental. En el grupo de periodontitis, los órganos dentales presentaban movilidad debido a la pérdida en la altura ósea alveolar tanto de la cara vestibular como palatina, el hueso estaba ubicado en el tercio medio de las raíces (Figura 1 a).

En la figura 1 b, observamos que la periodontitis produjo pérdida ósea alveolar vertical y horizontal en los tres molares, para esto se graficó la media  $\pm$  SE de la altura ósea del control (negro) y periodontitis (rojo) de la cara vestibular y palatina. El grupo de periodontitis de acuerdo con las mediciones anatómicas de la altura ósea alveolar tuvo una mayor área bajo la curva el grupo de periodontitis, lo que refleja la pérdida ósea alveolar (figura 1 c).

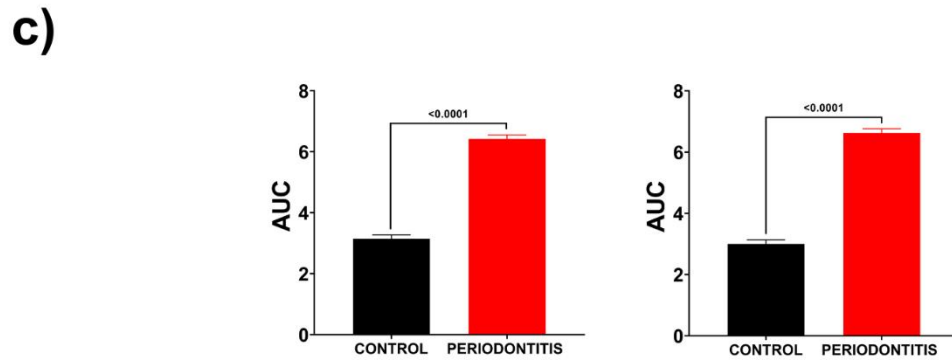
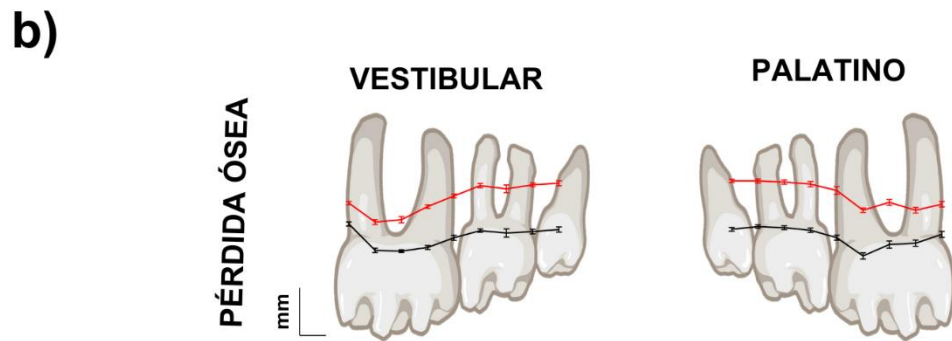
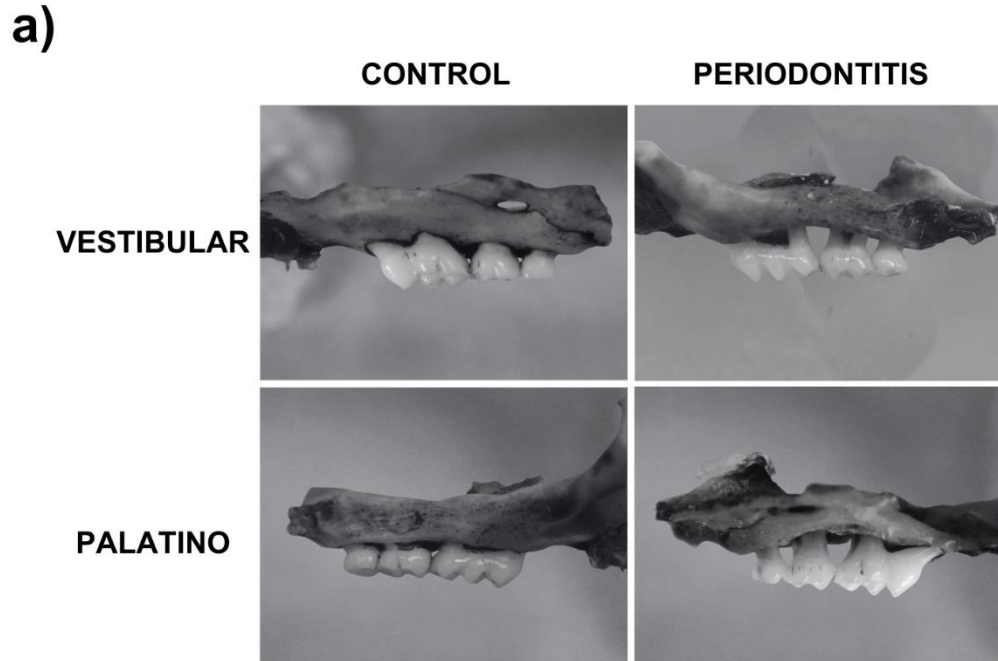


Figura 5. Medición de la altura ósea alveolar conforme a puntos anatómicos del maxilar de ratones control y con periodontitis. Los puntos anatómicos son las cúspides (C) y los surcos (S) mesiales (M) y distales (D) de la cara vestibular (V) y palatina (P) de los tres molares. (C-MV y MP, S-MV y MP, C-V y P, S-DV y DP, C-DV y DP, C-MV y MP, S-V y P, C-DV y DP, C-V y P) a) Fotografías representativas de los hemimaxilares b) Grafica de la medición de la altura ósea, se graficó la media de cada punto anatómico. c) Grafica del área bajo la curva (AUC) de la superficie vestibular y palatina. El corchete indica el valor de p de la prueba T de Student.

9.2 La periodontitis induce destrucción del ligamento periodontal y hueso alveolar, así como infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo subyacente a la encía.

Se realizó un análisis histológico del periodonto de los grupos de estudio. En la figura 2 se observan micrografías representativas a 200 y 400 aumentos de los cortes longitudinales de la raíz del segundo molar de la zona distal y mesial del periodonto del grupo control (Figura 2 a, b y c) y del grupo periodontitis (figura 2 d, e y f). En el periodonto del grupo control se observa el epitelio gingival intacto en la zona interproximal entre el primer y segundo molar, las fibras del ligamento periodontal perpendiculares a la raíz dental, ancladas al hueso alveolar y al cemento radicular. La cresta ósea alveolar está delimitada y ubicada en el tercio cervical (Figura 2 a, b y c).

En el periodonto de los ratones con periodontitis (Figura 2 d, e y f), el epitelio gingival interproximal está separado del segundo molar, se logra distinguir el espacio en donde se alojó la ligadura que es representado con un asterisco (\*) en la figura 2 d y f, también se aprecia que las fibras del ligamento periodontal de la raíz del segundo molar se desanclaron, lo cual indica la presencia de una bolsa periodontal (figura 2 d). Las fibras periodontales, además, han perdido su orientación perpendicular al diente y se encuentran de forma desordenada.

La cresta ósea del hueso alveolar se observa disminuida en área y altura ya que, está ubicada en el tercio apical de la raíz dental del 2do molar (figura 2e) y se observa que hay destrucción del epitelio adyacente a la encía. En el tejido conectivo subyacente al epitelio gingival se observan vasos sanguíneos congestionados e infiltrado inflamatorio (figura 2f).

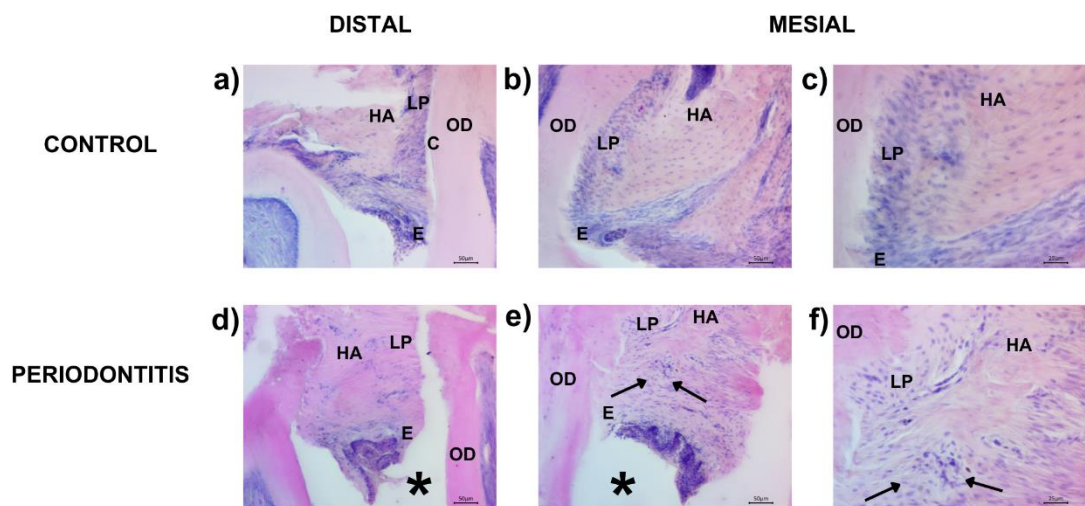


Figura 6. Imágenes representativas del análisis histológico del periodonto de los grupos de estudio. a) zona distal del 2do molar del control a 200 aumentos, b) zona mesial del 2do molar control a 200 aumentos, c) zona mesial del 2do molar control a 400 aumentos, d) zona distal del 2do molar de periodontitis a 200 aumentos, e) zona mesial del 2do molar de periodontitis a 200 aumentos y f) zona mesial del 2do molar de periodontitis a 400 aumentos. (\*) Espacio de la ligadura, (C) Cemento, (E) epitelio, (HA) Hueso Alveolar, (LP) Ligamento Periodontal, (OD) Órgano dental.



### 9.3 La periodontitis no modifica la expresión del D1R en el periodonto de ratones

Se determinó la expresión de D1R y D2R en el periodonto con el objetivo de determinar en qué zonas del periodonto se expresan estos receptores y si la periodontitis modifica su expresión (Figura 3 y 4). El D1R, se expresa de forma constitutiva en el epitelio gingival, hueso alveolar y en las fibras de inserción del ligamento periodontal, de la zona media a apical de la raíz (Figura 3 a y c). En el periodonto de los ratones con periodontitis, la periodontitis no modifica la expresión del D1R en comparación con el control (Figura 3 b, d, e y f).

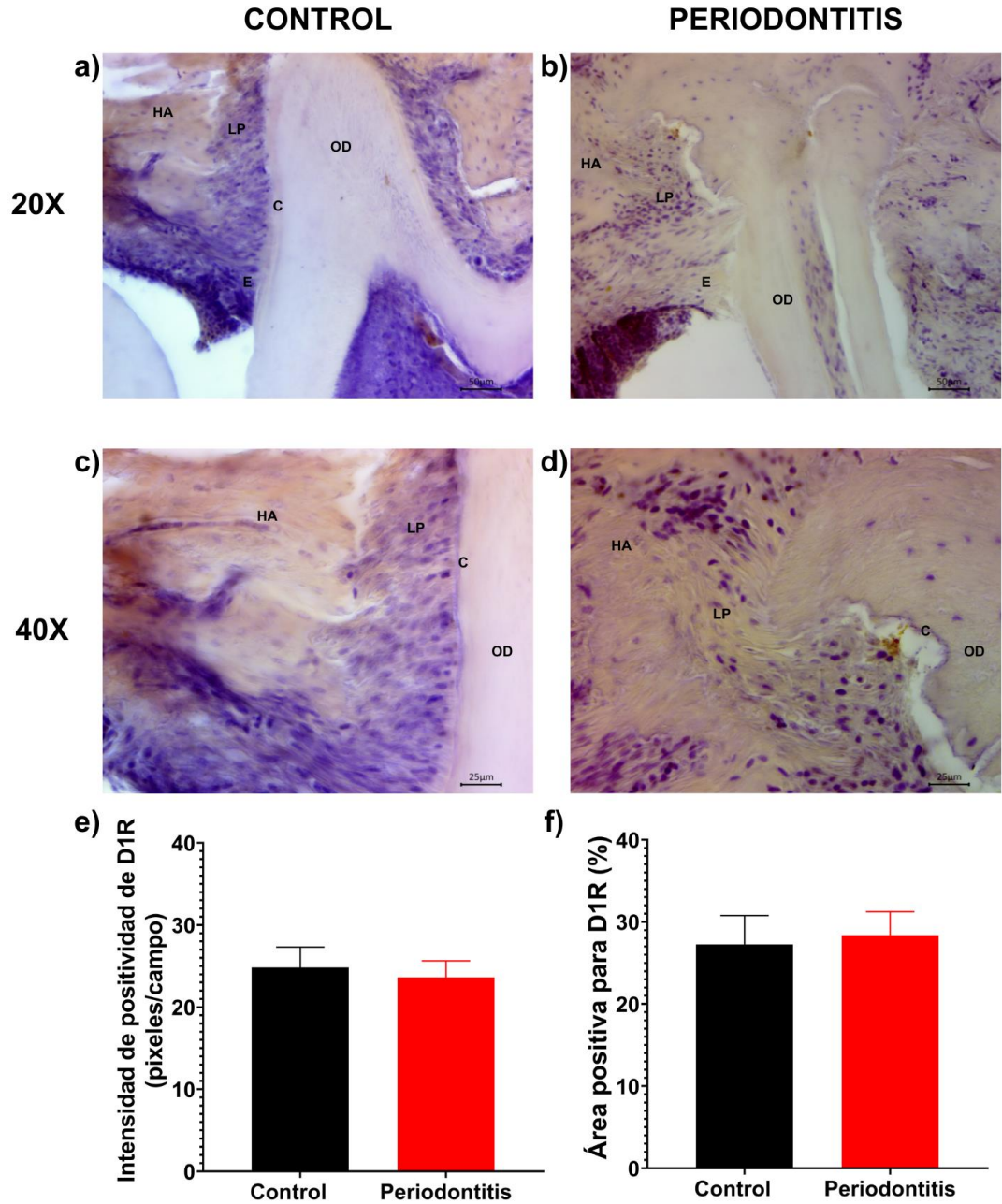


Figura 7. Imágenes representativas de la tinción de inmunohistoquímica (IHQ) para el receptor de dopamina 1 (D1R) del periodonto de los grupos de estudio. a) zona distal del segundo molar del grupo control a 200 aumentos. b) zona distal del segundo molar del grupo periodontitis a 200 aumentos. c) Grafica de la intensidad de positividad (píxeles/campo) para D1R. d) Porcentaje de área positiva para D1R del grupo control y periodontitis. (\*) Espacio de la ligadura, (C) Cemento, (E) epitelio, (HA) Hueso Alveolar, (LP) Ligamento Periodontal, (OD) Órgano dental. El corchete indica el valor de p de la prueba T de Student.

#### 9.4 La periodontitis incrementó la expresión de D2R en el periodonto de ratones

El D2R, se expresa de forma constitutiva en el epitelio gingival, en el epitelio de unión (Figura 4 a y c). En el periodonto de los ratones con periodontitis, el D2R se expresa intensamente en el epitelio gingival, en el tejido conectivo subyacente al epitelio, a lo largo de todo el ligamento periodontal y en el hueso alveolar. (Figura 3 b y d). La periodontitis incrementa la intensidad de positividad y el porcentaje de área positiva de D2R en el periodonto (figura 4 e y f).

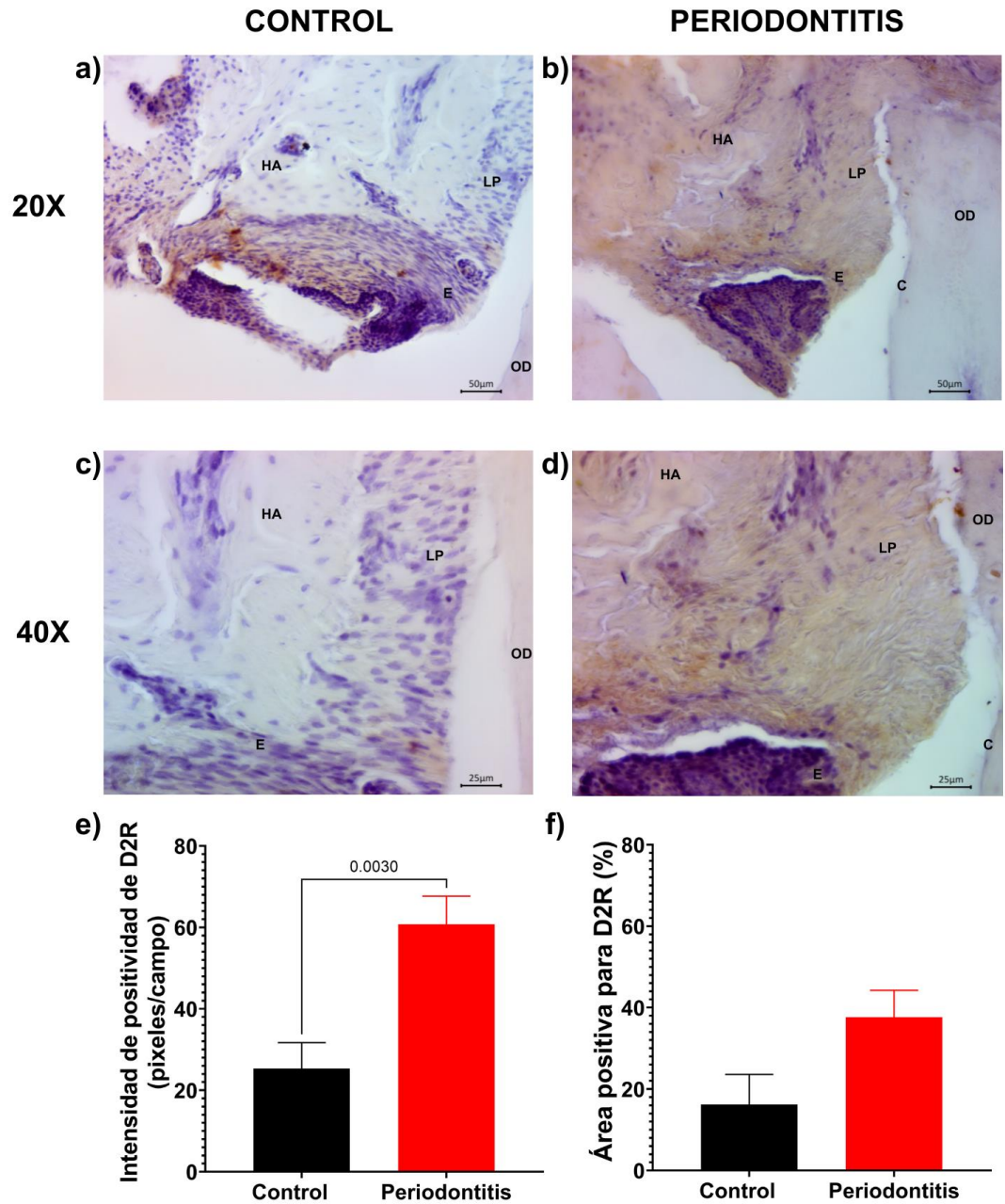


Figura 8. Imágenes representativas de la tinción de inmunohistoquímica (IHQ) para el receptor de dopamina 2 (D2R) del periodonto de los grupos de estudio.

a) zona distal del segundo molar del grupo control a 200 aumentos. b) zona distal del segundo molar del grupo periodontitis a 200 aumentos. c) Grafica de la intensidad de positividad (píxeles/campo) para D1R d) Porcentaje de área positiva para D1R del grupo control y periodontitis. El corchete indica el valor de p de la prueba T de Student. (\*) Espacio de la ligadura, (C) Cemento, (E) epitelio, (HA) Hueso Alveolar, (LP) Ligamento Periodontal, (OD) Órgano dental.

## 10. Discusión

En nuestra investigación, se observó que el modelo de periodontitis murina que utilizamos provocó: pérdida ósea alveolar, destrucción del ligamento periodontal, hueso alveolar e infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo subyacente a la encía. Como se ha reportado, la colocación de la ligadura puede ser usada para el estudio de la inflamación en la fase aguda que provoca la resorción ósea en la periodontitis (de Molon et al., 2018; Lin et al., 2021). Sin embargo, el modelo que utilizamos en este estudio de la ligadura más inoculación de bacterias periodonto patógenas (*P. gingivalis*), es el que puede reflejar mejor la interacción entre las bacterias, la inflamación y la pérdida ósea alveolar (Lin et al., 2021), el cual es un signo que caracteriza a la enfermedad periodontal clínicamente.

El infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo subyacente a la encía que observamos ya se ha reportado en estudios previos en ratones y ratas (González-Alva et al., 2023; Meulman et al., 2011). Los hallazgos histológicos de esta investigación son parecidos a los cambios periodontales reportados en pacientes con periodontitis en los que se ha observado poca o nula inserción de las fibras del ligamento periodontal y pérdida de altura ósea en las crestas alveolares; también se observa sangrado gingival propio del proceso inflamatorio (Kwon et al., 2021).

Posteriormente, en el tejido periodontal de ratones control y con periodontitis se evaluó la expresión de D1R y D2R por IHQ. El análisis mostró que la periodontitis no modificó la expresión de D1R, mientras que la expresión de D2R incrementó en el tejido periodontal de los ratones con periodontitis.

Nuestros resultados indican que el D1R se expresa en el ligamento periodontal y hueso alveolar, se desconoce cuál podría ser su función en estos tejidos. En la literatura menciona que también se expresa en la pulpa. (Cheong et al., 2018). Recientemente se ha reportado la participación de la dopamina en la maduración de odontoblastos en la etapa de desarrollo dental (Fujino et al., 2020) y en la formación de dentina reparativa (Fujino et al., 2023). Nuestro análisis demostró que la periodontitis murina no modificó la expresión de D1R en comparación con el grupo control. Por lo que posiblemente este receptor no participa en la fisiopatología de la periodontitis. Lo anterior resulta interesante y contrastante con lo reportado por Zhu y colaboradores en el año 2022 en donde mencionan que la pérdida ósea inducida por glucocorticoides es debido a una disminución en la expresión de D1R.

De igual forma se desconocía, si los tejidos periodontales expresan el D2R. Se observó que la expresión del D2R se distribuyó en ligamento periodontal y hueso alveolar. La expresión de D2R se incrementó en el epitelio, ligamento periodontal y hueso alveolar en la periodontitis murina, por lo tanto, la dopamina podría modular la inflamación periodontal y pérdida ósea debido

a la sobreexpresión de este receptor, como lo reportado por Wang y colaboradores en el año 2021, en donde mencionan que el D2R inhibe la diferenciación osteoclástica, sin embargo, cuando este receptor es estimulado tiene efectos contrarios al expresarse más genes osteoclásticos. Aún se desconoce la vía que podría estar participando. Aunque se ha informado que con agonistas de D2R, se suprimió la pérdida ósea en un modelo de periodontitis en ratas Wistar, podría deberse a que la periodontitis aún no estaba establecida (Isozaki et al., 2022; Takagi et al., 2021), sin embargo, se desconoce qué pasaría, cuando la enfermedad ha progresado y hay un ambiente inflamatorio establecido por bacterias periodontopatógenas en un modelo murino con pérdida en la altura ósea alveolar.

También se ha reportado que la activación de D2R inhibe la activación del factor nuclear kappa B, factor de transcripción maestro de la expresión de citocinas inflamatorias (Zhang et al., 2016), inhibe la activación del inflamosoma NLRP3 (Yan et al., 2015) aumenta la producción de IL-10, citocina que regula negativamente la inflamación (Besser et al., 2005), por lo que no esperábamos que la periodontitis incrementara la expresión de este receptor, porque además se ha reportado que la expresión de D2R en linfocitos B en pacientes con artritis reumatoide se correlaciona negativamente con la enfermedad, en relación con el nivel descendente de TNF- $\alpha$  (Wei et al., 2015) y que la dopamina a través de su unión al D2R

inhibe significativamente la formación de osteoclastos principalmente por la restricción de la expresión de RANK-L mediada por c-Fos y NFATc1 en preosteoclastos (Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, 2003).

La inmunopatogénesis de la periodontitis esta mediada principalmente por la respuesta Th17 que estimula la osteoclastogénesis y la destrucción ósea. Existen informes contradictorios sobre los efectos de la dopamina en las células Th17 en trastornos neurológicos (Levite, 2008). Se ha reportado que la dopamina tiene un efecto inhibitor en la producción de IL-17 en pacientes con esclerosis múltiple y que los niveles reducidos de dopamina junto con los porcentajes elevados de células Th17 podrían contribuir a la producción elevada de IL-17 en las lesiones inflamatorias durante la esclerosis múltiple (Melnikov et al., 2016). Lo que nos hace pensar que el incremento del D2R que observamos en la periodontitis pudiera ser una respuesta compensatoria a la alta respuesta celular Th17.

Estos resultados nos revelan que la vía de la dopamina a través de sus receptores puede estar participando en la fisiopatología de la periodontitis, y posiblemente como una respuesta para contrarrestar la inflamación periodontal y con ello se podrían estar expresando más genes osteoclásticos, sin embargo, es necesario hacer estudios más allá de evaluar su expresión, para saber si la activación o la inhibición de D1R y D2R participan en la inflamación periodontal y el mecanismo por el que participan en la resorción ósea alveolar.



El incremento en la expresión del D2R en comparación con el grupo control fue propio de la enfermedad periodontal, con base al ambiente inflamatorio y de la destrucción periodontal a través de la *P.gingivalis*, sin embargo, resulta interesante que en el estudio Jentsch, H. F. y colaboradores, en un estudio *in vitro* las hormonas del estrés, entre ellas la dopamina no está en relación con el crecimiento de *Prevotella intermedia* y la *P.gingivalis*, ya que no tuvieron un efecto en la cantidad de bacterias metabólicas activas y tampoco en las unidades formadoras de colonias por mililitro, que evaluó a las bacterias vivas, incluidas las bacterias metabólicamente inactivas en comparación con la bacteria *Fusobacterium nucleatum*, dependiente de la dosis, lo cual puede considerarse positivo desde el punto de vista de la enfermedad periodontal (Jentsch et al., 2013).

Referente a la práctica odontológica, aunque se necesitan más estudios nuestros resultados indican que hay una relación del sistema nervioso con el metabolismo óseo alveolar afectado por la periodontitis por lo que la modulación de los receptores de dopamina podría ser un blanco terapéutico efectivo para la enfermedad periodontal.

## 11. Conclusión

Este trabajo es el primero en evaluar la expresión de los receptores de dopamina en la periodontitis murina y se demostró que: la expresión del D1R no cambia en la periodontitis con respecto al grupo control y que la expresión de D2R incrementa en la periodontitis por lo que podría estar participando en su fisiopatología.

## 12. Referencias Bibliográficas.

- Abe, T., & Hajishengallis, G. (2013). Optimization of the ligature-induced periodontitis model in mice. *Journal of Immunological Methods*, *88*(1), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2013.05.002>. Optimization
- Babalola, D. A., & Omole, F. (2010). Periodontal disease and pregnancy outcomes. *Journal of Pregnancy*, *2010*, 293439. <https://doi.org/10.1155/2010/293439>
- Ball, J., & Darby, I. (2022). Mental health and periodontal and peri-implant diseases. *Periodontology 2000*, *90*(1), 106–124. <https://doi.org/10.1111/prd.12452>
- Basu, S., & Dasgupta, P. S. (2000). Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system. *Journal of Neuroimmunology*, *102*(2), 113–124. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(99\)00176-9](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(99)00176-9)
- Beaulieu, J. M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews*, *63*(1), 182–217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
- Beck, G. C., Brinkkoetter, P., Hanusch, C., Schulte, J., van Ackern, K., van der Woude, F. J., & Yard, B. A. (2004). Clinical review: Immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Critical Care*, *8*(6), 485–491. <https://doi.org/10.1186/cc2879>
- Behm, C., Blufstein, A., Gahn, J., Noroozkhan, N., Moritz, A., Rausch-Fan, X., & Andrukhov, O. (2019). Soluble CD14 enhances the response of periodontal ligament stem cells to toll-like receptor 2 agonists. *Mediators of Inflammation*, *2019*. <https://doi.org/10.1155/2019/8127301>
- Bendyk, A., Marino, V., Zilm, P. S., Howe, P., & Bartold, P. M. (2009). Effect of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental periodontitis in the mouse. *Journal of Periodontal Research*, *44*(2), 211–216. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01108.x>
- Besser, M. J., Ganor, Y., & Levite, M. (2005). Dopamine by itself activates either D2, D3 or D1/D5 dopaminergic receptors in normal human T-cells and triggers the selective secretion of either IL-10, TNF $\alpha$  or both. *Journal of Neuroimmunology*, *169*(1–2), 161–171. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.07.013>
- Bhatia, A., Lenchner, J. R., & Saadabadi, A. (2022). *Biochemistry, Dopamine Receptors*.
- Bostanci, N., Abe, T., Belibasakis, G. N., & Hajishengallis, G. (2019). TREM-1 is

Upregulated in experimental periodontitis, and its blockade inhibits IL-17A and RANKL expression and suppresses bone loss. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1–14. <https://doi.org/10.3390/jcm8101579>

Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423, 6937, 337–342. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/nature01658>

Brizuela, M., & Winters, R. (2023). *Histology, Oral Mucosa*. <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/books/NBK572115/>

Bui, F. Q., Almeida-da-Silva, C. L. C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., Asadi, H., & Ojcius, D. M. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*, 42(1), 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>

Cardoso, E. M., Reis, C., & Manzaneres-Céspedes, M. C. (2018). Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgraduate Medicine*, 130(1), 98–104. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1396876>

Carranza, F. A., Newman, M. G., Takei, H. H., & Mendez, A. (2014). *Periodontología clínica de Carranza* (Onceava ed).

Cecoro, G., Annunziata, M., Iuorio, M. T., Nastri, L., & Guida, L. (2020). Periodontitis, low-grade inflammation and systemic health: A scoping review. *Medicina (Lithuania)*, 56(6). <https://doi.org/10.3390/medicina56060272>

Chen, Y., & Hu, Y. (2022). Therapeutic potential of PPAR $\alpha$  agonist in ligature-induced experimental periodontitis. *Journal of Applied Oral Science*, 30, 1–9. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2021-0648>

Cheong, P.-U., Ma, T., Zheng, Y., Ge, X.-Y., Zhang, Y., & Lin, Y. (2018). Dopamine receptor expression on primary osteoblasts and bone marrow mesenchymal stem cells of rats. *Int J Clin Exp Med*, 11(3), 1765–1771. [www.ijcem.com/](http://www.ijcem.com/)

de Molon, R. S., Park, C. H., Jin, Q., Sugai, J., & Cirelli, J. A. (2018). Characterization of ligature-induced experimental periodontitis. *Microscopy Research and Technique*, 81(12), 1412–1421. <https://doi.org/10.1002/jemt.23101>

Diomedede, F., Thangavelu, S. R., Merciaro, I., D’Orazio, M., Bramanti, P., Mazzon, E., & Trubiani, O. (2017). Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide stimulation in human periodontal ligament stem cells: Role of epigenetic modifications to the inflammation. *European Journal of Histochemistry*, 61(3), 231–237.

<https://doi.org/10.4081/ejh.2017.2826>

Duka, M., Eraković, M., Dolićanin, Z., Stefanović, D., & Čolić, M. (2019). Production of soluble receptor activator of nuclear factor kappa- $\beta$  ligand and osteoprotegerin by apical periodontitis cells in culture and their modulation by cytokines. *Mediators of Inflammation*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8325380>

Fujino, S., Hamano, S., Tomokiyo, A., Itoyama, T., Hasegawa, D., Sugii, H., Yoshida, S., Washio, A., Nozu, A., Ono, T., Wada, N., Kitamura, C., & Maeda, H. (2020). Expression and function of dopamine in odontoblasts. *Journal of Cellular Physiology*, 235(5), 4376–4387. <https://doi.org/10.1002/jcp.29314>

Fujino, S., Hamano, S., Tomokiyo, A., Sugiura, R., Yamashita, D., Hasegawa, D., Sugii, H., Fujii, S., Itoyama, T., Miyaji, H., & Maeda, H. (2023). Dopamine is involved in reparative dentin formation through odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells. *Scientific Reports*, 13(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32126-1>

Gil Montoya, J. A., Barrios, R., Sanchez-Lara, I., Ramos, P., Carnero, C., Fornieles, F., Montes, J., Santana, S., Luna, J. de D., & Gonzalez-Moles, M. A. (2020). Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology*, 37(1), 11–18. <https://doi.org/10.1111/ger.12431>

González-Alva, P., Solís-Suárez, D. L., Cifuentes-Mendiola, S. E., & García-Hernández, A. L. (2023). A diet rich in omega-3 fatty acid improves periodontitis and tissue destruction by MMP2- and MMP9-linked inflammation in a murine model. *Odontology*. <https://doi.org/10.1007/s10266-023-00831-y>

Hajishengallis, G. (2016). *Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation*. 15(1), 30–44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>. Periodontitis

Hanami, K., Nakano, K., Saito, K., Okada, Y., Yamaoka, K., Kubo, S., Kondo, M., & Tanaka, Y. (2013). Dopamine D2-like receptor signaling suppresses human osteoclastogenesis. *Bone*, 56(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.04.019>

Hienz, S. A., Paliwal, S., & Ivanovski, S. (2015). Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *Journal of Immunology Research*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/615486>

Ilani, T., Strous, R. D., & Fuchs, S. (2004). Dopaminergic regulation of immune cells via D 3 dopamine receptor: a pathway mediated by activated T cells . *The FASEB Journal*, 18(13), 1600–1602. <https://doi.org/10.1096/fj.04-1652fje>

Isozaki, Y., Sato, T., Takagi, R., Ito, K., Usui, M., Kawano, M., & Matsushita, S.

(2022). Ropinirole inhibits inflammatory cytokine production in gingival epithelial cells and suppresses alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 25(2), 1–7. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11777>

Jentsch, H. F. R., März, D., & Krüger, M. (2013). The effects of stress hormones on growth of selected periodontitis related bacteria. *Anaerobe*, 24, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.09.001>

Joyce, J. N., Murray, A. M., Hurtig, H. I., Gottlieb, G. L., & Trojanowski, J. Q. (1998). Loss of dopamine D2 receptors in Alzheimer's disease with parkinsonism but not Parkinson's or Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 19(6), 472–480. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00044-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00044-X)

Kabir, M. T., Ferdous Mitu, J., Akter, R., Akhtar, M. F., Saleem, A., Al-Harrasi, A., Bhatia, S., Rahman, M. S., Damiri, F., Berrada, M., & Rahman, M. H. (2022). Therapeutic potential of dopamine agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(31), 46385–46404. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20445-1>

Kamer, A. R., Craig, R. G., Dasanayake, A. P., Brys, M., Glodzik-Sobanska, L., & de Leon, M. J. (2008). Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's and Dementia*, 4(4), 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.08.004>

Kamer, A. R., Pirraglia, E., Tsui, W., Rusinek, H., Vallabhajosula, S., Mosconi, L., Yi, L., McHugh, P., Craig, R. G., Svetcov, S., Linker, R., Shi, C., Glodzik, L., Williams, S., Corby, P., Saxena, D., & de Leon, M. J. (2015). Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiology of Aging*, 36(2), 627–633. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038>

Kaur, T., Uppoor, A., & Naik, D. (2016). Parkinson's disease and periodontitis – the missing link? A review. *Gerodontology*, 33(4), 434–438. <https://doi.org/10.1111/ger.12188>

Kawano, M., Takagi, R., Kaneko, A., & Matsushita, S. (2015). Berberine is a dopamine D1- and D2-like receptor antagonist and ameliorates experimentally induced colitis by suppressing innate and adaptive immune responses. *Journal of Neuroimmunology*, 289, 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.10.001>

Koch, G., Di Lorenzo, F., Bonni, S., Giacobbe, V., Bozzali, M., Caltagirone, C., & Martorana, A. (2014). Dopaminergic Modulation of Cortical Plasticity in Alzheimer's

- Disease Patients. *Neuropsychopharmacology*, 39(11), 2654–2661. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.119>
- Kwon, T. H., Lamster, I. B., & Levin, L. (2021). Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*, 71(6), 462–476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>
- Lee, D. J., Tseng, H. C., Wong, S. W., Wang, Z., Deng, M., & Ko, C. C. (2015). Dopaminergic effects on in vitro osteogenesis. *Bone Research*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/boneres.2015.20>
- Levite, M. (2008). Neurotransmitters activate T-cells and elicit crucial functions via neurotransmitter receptors. *Current Opinion in Pharmacology*, 8(4), 460–471. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.05.001>
- Lin, P., Niimi, H., Ohsugi, Y., Tsuchiya, Y., Shimohira, T., Komatsu, K., Liu, A., Shiba, T., Aoki, A., Iwata, T., & Katagiri, S. (2021). Application of ligature-induced periodontitis in mice to explore the molecular mechanism of periodontal disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16). <https://doi.org/10.3390/ijms22168900>
- Maldonado Frías, S., & Arzate, H. (2013). *Efectos de La Proteína Del Cemento 1 Recombinante Humana (Hrcemp1), Sobre La Vía de Transducción de P38, Jnk y Pi3k En La Diferenciación Celular En Cementoblastos Humanos*.
- Melcher, A. H. (1976). On the Repair Potential of Periodontal Tissues. *Journal of Periodontology*, 47(5), 256–260. <https://doi.org/10.1902/jop.1976.47.5.256>
- Melnikov, M., Belousova, O., Murugin, V., Pashenkov, Mikhail, & Boyko, A. (2016). The role of dopamine in modulation of Th-17 immune response in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 292, 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.01.020>
- Meulman, T., Peruzzo, D. C., Stipp, R. N., Gonçalves, P. F., Sallum, E. A., Casati, M. Z., Goncalves, R. B., & Nociti, J. H. (2011). Impact of Porphyromonas gingivalis inoculation on ligature-induced alveolar bone loss. A pilot study in rats. *Journal of Periodontal Research*, 46(5), 629–636. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01385.x>
- Mishra, A., Singh, S., & Shukla, S. (2018). Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.1177/1179069518779829>

- Mortazavi, H., & Baharvand, M. (2016). Review of common conditions associated with periodontal ligament widening. *Imaging Science in Dentistry*, 46(4), 229–237. <https://doi.org/10.5624/isd.2016.46.4.229>
- Nakano, K., Higashi, T., Hashimoto, K., Takagi, R., Tanaka, Y., & Matsushita, S. (2008). Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: Preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 373(2), 286–291. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.06.012>
- Nakano, K., Higashi, T., Takagi, R., Hashimoto, K., Tanaka, Y., & Matsushita, S. (2009). Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *International Immunology*, 21(6), 645–654. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxp033>
- Nakano, K., Yamaoka, K., Hanami, K., Saito, K., Sasaguri, Y., Yanagihara, N., Tanaka, S., Katsuki, I., Matsushita, S., & Tanaka, Y. (2011). Dopamine Induces IL-6–Dependent IL-17 Production via D1-Like Receptor on CD4 Naive T Cells and D1-Like Receptor Antagonist SCH-23390 Inhibits Cartilage Destruction in a Human Rheumatoid Arthritis/SCID Mouse Chimera Model. *The Journal of Immunology*, 186(6), 3745–3752. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002475>
- Pacheco, R., Prado, C. E., Barrientos, M. J., & Bernales, S. (2009). Role of dopamine in the physiology of T-cells and dendritic cells. *Journal of Neuroimmunology*, 216(1–2), 8–19. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.07.018>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(December 2017), S162–S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- Poole, S., Singhrao, S. K., Kesavalu, L., Curtis, M. A., & Crean, S. J. (2013). Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *Journal of Alzheimer's Disease*, 36(4), 665–677. <https://doi.org/10.3233/JAD-121918>
- Prado, C., Contreras, F., González, H., Díaz, P., Elgueta, D., Barrientos, M., Herrada, A. A., Lladser, Á., Bernales, S., & Pacheco, R. (2012). Stimulation of Dopamine Receptor D5 Expressed on Dendritic Cells Potentiates Th17-Mediated

Immunity. *The Journal of Immunology*, 188(7), 3062–3070. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103096>

Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: A two-way relationship. *Diabetologia*, 55(1), 21–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2342-y>

Riviere, G., Riviere, K. H., & Smith, K. S. (2002). Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiology and Immunology*, 17(2), 113–118. <https://doi.org/10.1046/j.0902-0055.2001.00100.x>

Röszer, T., Józsa, T., Kiss-Tóth, E. D., De Clerck, N., & Balogh, L. (2014). Leptin receptor deficient diabetic (db/db) mice are compromised in postnatal bone regeneration. *Cell and Tissue Research*, 356(1), 195–206. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1768-6>

Sarkar, C., Basu, B., Chakroborty, D., Dasgupta, P. S., & Basu, S. (2011). The immunoregulatory role of dopamine: an update. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(4), 525–528. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.10.015>

Song, B., Zhang, Y. L., Chen, L. J., Zhou, T., Huang, W. K., Zhou, X., & Shao, L. Q. (2017). The role of Toll-like receptors in periodontitis. *Oral Diseases*, 23(2), 168–180. <https://doi.org/10.1111/odi.12468>

Sutthiboonyapan, P., Wang, H. L., & Charatkulangkun, O. (2020). Flowcharts for Easy Periodontal Diagnosis Based on the 2018 New Periodontal Classification. *Clinical Advances in Periodontics*, 10(3), 155–160. <https://doi.org/10.1002/cap.10095>

Takagi, R., Kawano, M., Sato, T., & Matsushita, S. (2021). Tannic acid, a dopamine receptor agonist, ameliorates periodontitis, atopic dermatitis and psoriasis in animal models. *Current Trends in Immunology*, 22, 11–17.

Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89(February), S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>

Torres-Rosas, R., Yehia, G., Peña, G., Mishra, P., Del Rocio Thompson-Bonilla, M., Moreno-Eutimio, M. A., Arriaga-Pizano, L. A., Isibasi, A., & Ulloa, L. (2014). Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture. *Nature Medicine*, 20(3), 291–295. <https://doi.org/10.1038/nm.3479>



Wang, L., Han, L., Xue, P., Hu, X., Wong, S. W., Deng, M., Tseng, H. C., Huang, B. W., & Ko, C. C. (2021). Dopamine suppresses osteoclast differentiation via cAMP/PKA/CREB pathway. *Cellular Signalling*, *78*(August 2020), 109847. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109847>

Wei, L., Zhang, C., Chen, H. Y., Zhang, Z. J., Ji, Z. F., Yue, T., Dai, X. M., Zhu, Q., Ma, L. L., He, D. Y., & Jiang, L. D. (2015). Dopamine receptor DR2 expression in B cells is negatively correlated with disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Immunobiology*, *220*(3), 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.10.016>

Willis, R. D., & DiCosimo, C. J. (1979). The absence of proprioceptive nerve endings in the human periodontal ligament: The role of periodontal mechanoreceptors in the reflex control of mastication. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *48*(2), 108–115. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(79\)90046-X](https://doi.org/10.1016/0030-4220(79)90046-X)

Xu, W., Zhou, W., Wang, H., & Liang, S. (2020). Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, *120*, 45–84. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.12.001>

Yan, Y., Jiang, W., Liu, L., Wang, X., Ding, C., Tian, Z., & Zhou, R. (2015). Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Cell*, *160*(1–2), 62–73. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.047>

Yang, P., Knight, W. C., Li, H., Guo, Y., Perlmutter, J. S., Benzinger, T. L. S., Morris, J. C., & Xu, J. (2021). Dopamine D1 + D3 receptor density may correlate with parkinson disease clinical features. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *8*(1), 224–237. <https://doi.org/10.1002/acn3.51274>

Zhang, Y., Chen, Y., Wu, J., Manaenko, A., Tang, J., Fu, W., Zhang, J. H., Hospital, S., Hospital, S., & Province, J. (2016). Activation of Dopamine D2 Receptor Suppresses Neuroinflammation through  $\alpha$ B-crystalline by Inhibition of NF- $\kappa$ B Nuclear Translocation in Experimental ICH Mice Model. *46*(9), 2637–2646. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009792>. Activation

Zhu, J., Feng, C., Zhang, W., Wang, Z., Zhong, M., Tang, W., Wang, Z., Shi, H., Yin, Z., Shi, J., Huang, Y., Xiao, L., Geng, D., & Wang, Z. (2022). Activation of dopamine receptor D1 promotes osteogenic differentiation and reduces glucocorticoid-induced bone loss by upregulating the ERK1/2 signaling pathway. *Molecular Medicine*, *28*(1). <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00453-0>

## ANEXO 1. Comisión de ética



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Estudios Superiores Iztacala  
**COMISIÓN DE ÉTICA**



Los Reyes Iztacala a 04/11/2021

Oficio: **CE/FESI/112021/1436**

**DRA. GARCIA HERNANDEZ ANA LILIA**

Presente:

En atención a su solicitud de aval, por la Comisión de Ética de esta facultad, para su proyecto denominado **Evaluación de la participación de la lipocalina 2 en la relación bidireccional entre la Diabetes Mellitus Tipo 2 y la periodontitis** que va a someter a **PAPIIT**.

Esta comisión acordó la siguiente opinión técnica:

**Avalado sin recomendaciones**

Con vigencia del **1 de octubre del 2021** al **1 de diciembre del 2026**.

Sin otro particular por el momento, quedamos a sus órdenes para cualquier aclaración y aprovechamos la oportunidad para enviarle un atento saludo y nuestro respeto académico.

Atentamente

  
**M.C. Federico Sandoval Olvera**  
Presidente

