

Recibido: 05.06.2021 • Aceptado: 10.06.2021
Palabras clave: ACEII, boca, células, SARS-CoV-2, tejidos.

SARS-CoV-2 en tejidos orales

MARCO FELIPE SALAS OROZCO
marcosalazorz@gmail.com
ALAN MARTÍNEZ ZUMARÁN
alanzuma@uaslp.mx
RICARDO MARTÍNEZ RIDER
rmrider@uaslp.mx
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA, UASLP

El nuevo virus identificado en Wuhan, China, en diciembre de 2019, fue nombrado como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés). El virus se convirtió en una amenaza global, pues rápidamente se extendió y dio origen a la pandemia que actualmente vivimos. A noviembre del 2021, en México había 4 millones cincuenta y cinco mil ochocientos setenta y un casos positivos y trecientas tres mil, novecientos sesenta y ocho muertes de acuerdo con la página oficial del Gobierno de México (<https://coronavirus.gob.mx>). Dicha pandemia ha tenido un enorme impacto en los sistemas de salud y en la economía de los países, sobre todo en los clasificados como en vías de desarrollo, entre ellos, México.

El estándar de oro para el diagnóstico de los pacientes sospechosos de SARS-CoV-2 es el método molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). La muestra más utilizada para llevar a cabo dicha prueba es la toma de muestras orofaríngeas. Los síntomas más comunes de la infección por SARS-CoV-2 son la fiebre, dolor de cabeza, tos seca, mialgia, fatiga y la pérdida del gusto y olfato. Posteriormente, se descubrió que la vía de entrada del virus a las células del cuerpo humano es el receptor para la enzima convertidora de angiotensina II (ACEII). Este receptor también es usado por otros coronavirus para invadir las células humanas, de manera similar a los coronavirus SARS-CoV-1 y el HCoV-NL63 (Salas Orozco *et al.*, 2021).

La proteína espícula o proteína S del coronavirus es la que se une al receptor ACEII de las células humanas y comienza el proceso de fusión de la pared del virus con la membrana plasmática de las células. En este proceso, participan otras proteínas presentes en el cuerpo humano que ayudan a que la fusión se realice de manera más eficiente, como la furina, la cual es sintetizada por las células del huésped. Esta proteína divide a la proteína S del virus en dos porciones más pequeñas: la porción S1 que ayuda a la unión de la proteína S con el receptor ACEII, y la S2 que regula dicho proceso. Otro tipo de proteínas que también regulan el proceso de unión del SARS-CoV-2 con las células del cuerpo humano son las serina proteasas transmembranales (TMPRSS, por sus siglas en inglés),

las principales y relacionadas con el proceso de infección del SARS-CoV-2 son: TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5, TMPRSS7 y TMPRSS11D (Salas Orozco *et al.*, 2021).

Por lo tanto, autores como Xu, Sawa y Sakaguchi han realizado investigaciones en países asiáticos y en EUA para detectar la presencia del SARS-COV-2, la ACE2, la furina y las TMPRSS en los tejidos orales, para determinar qué tan susceptibles son a la infección del virus.

Presencia de ACEII en tejidos orales

Diversos estudios reportaron la presencia del receptor ACEII principalmente en las células epiteliales de la lengua, papilas gustativas y glándulas salivales, seguido por el piso de boca, base de la lengua, labio, mucosa oral, tejido palatino y gingival. También detectaron la presencia del receptor ACEII en células del sistema inmune presentes en los tejidos orales como las células B y T. Otras células orales donde se detectó la presencia del receptor ACEII fueron los acinos serosos y mucosos, células mioepiteliales (que ayudan a la secreción de la saliva al contraerse) y células basales (que funcionan como células progenitoras para reponer los demás tipos de células) (Huang *et al.*, 2020; Sakaguchi *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020).

Presencia de TMPRSS en tejidos orales

La TMPRSS más estudiada por su relación con la infección de SARS-CoV-2 es la TMPRSS2. Diversos estudios han reportado la presencia de TMPRSS2 en las glándulas



salivales parótida y submandibular; en la lengua y en la mucosa bucal. Se reportó la presencia de TMPRSS2 en las células ductales, acinares, mucosas, serosas y mioepiteliales. También se reportó su presencia en el epitelio escamoso y espinoso de la lengua; epitelio sulcular, papilas fungiformes y en las tres capas del epitelio escamoso gingival. Incluso se ha reportado la presencia de TMPRSS en el tejido pulpar (Galicia, Guzzi, Giorgi y Kha, 2020; Huang *et al.*, 2020; Sakaguchi *et al.*, 2020; Sawa *et al.*, s. f.).

También se ha reportado que la TMPRSS3, TMPRSS5 y TMPRSS7 se expresan junto con el receptor ACEII en las glándulas salivales (Salas Orozco *et al.*, 2021). Asimismo, se reportó la presencia de TMPRSS4 y TMPRSS11D en ocho tipos diferentes de células epiteliales orales (Huang *et al.*, 2020).

Presencia de furina en tejidos orales

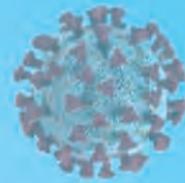
En la investigación de Zhong *et al.* se reportó la presencia de furina en una gran variedad de células presentes en los tejidos orales como: células epiteliales, endoteliales, T y fibroblastos. Los mismos autores reportaron que la furina está presente en el labio, la lengua, tejido gingival, mucosa palatina y mucosa bucal. Sakaguchi *et al.* también reportaron la presencia de la furina en el tejido de la lengua, principalmente en la capa espinosa y basal del epitelio escamoso de la lengua. La furina también está presente en las papilas gustativas y en el epitelio sulcular.

Presencia de SARS-COV-2 en tejidos orales

No existen muchos estudios enfocados en identificar la presencia del SARS-CoV-2 en los tejidos y células orales. Esto se debe al peligro de contagio que representa la realización de estudios como estos. Sin embargo, durante la revisión de la literatura se identificó un estudio clínico en el cual se detectó la presencia del SARS-CoV-2 en tejidos periodontales (epitelio de unión, tejido gingival adyacente y tejido conectivo). Por lo tanto, los tejidos periodontales, que se encargan del soporte de los dientes, pueden considerarse como vulnerables a la infección del virus (Matuck *et al.*, 2021).

La comprensión de las vías de infección del virus nos ayuda a determinar cuáles tejidos son susceptibles a la infección y a comprender de mejor manera los síntomas clínicos que pueden llegar a desarrollarse. Como pudimos leer en los párrafos previos, las proteínas que facilitan la entrada del virus a las células y tejidos orales humanos, se encuentran presentes en una gran variedad de sitios anatómicos, principalmente en los tejidos y células de la lengua y las glándulas orales. Además, si prestamos atención, podemos ver que los sitios de la cavidad oral donde se encuentran los tejidos susceptibles a la infección por el SARS-CoV-2, coinciden con los lugares en los cuales se han reportado síntomas clínicos relacionados con la infección (Salas Orozco *et al.*, 2021).

SARS-CoV-2 en tejidos orales



Después de estudiar más a fondo el SARS-CoV-2, se descubrió que la vía de entrada del virus a las células del cuerpo humano es el receptor para la enzima convertidora de angiotensina II (ACEII).

Se han realizado investigaciones para detectar la presencia del SARS-CoV-2, la ACE2, la furina y las TMPRSS en los tejidos orales, para determinar qué tan susceptibles son a la infección del virus.



La proteína espícula o proteína S del coronavirus une al receptor ACEII de las células humanas y comienza el proceso de fusión de la pared del virus con la membrana plasmática de las células.



Las proteínas que facilitan la entrada del virus a las células y tejidos orales humanos, se encuentran presentes en una gran variedad de sitios anatómicos, principalmente en los tejidos y células de la lengua y las glándulas orales.

Otro tipo de proteínas que también regulan el proceso de unión del SARS-CoV-2 con las células del cuerpo humano son las serina proteasas transmembrales (TMPRSS). Las principales relacionadas con el proceso de infección del SARS-CoV-2 son TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5, TMPRSS7 y TMPRSS11D.

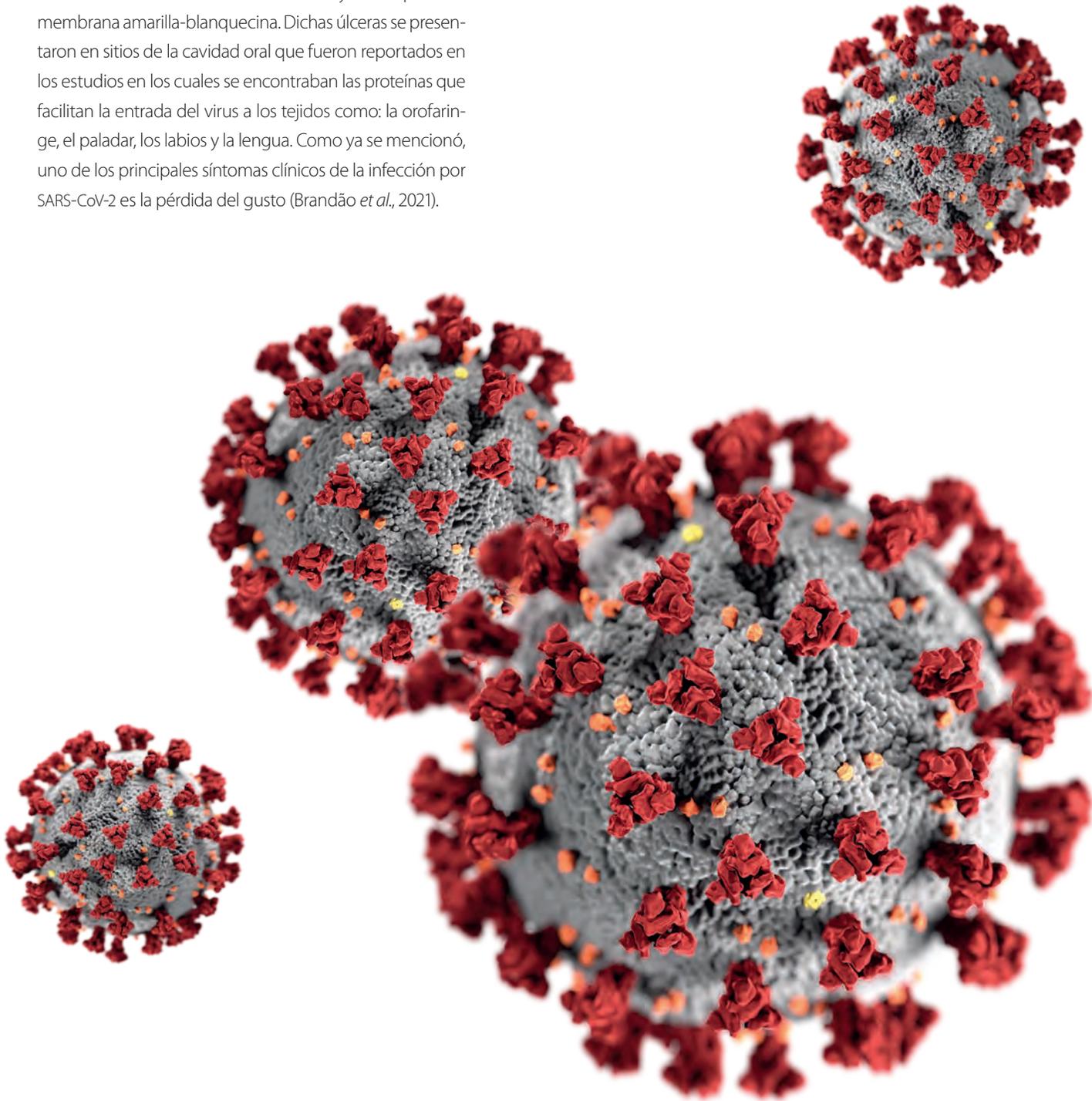


La comprensión de las vías de infección del virus nos ayuda a determinar qué tejidos son susceptibles a la infección y a comprender de mejor manera qué síntomas clínicos pueden llegar a desarrollarse.



Por ejemplo, Brandão *et al.* reportaron que los pacientes sintomáticos presentaban síntomas clínicos orales como disgeusia (trastorno en el que hay un mal sabor persistente en la boca) y úlceras orales del tipo aftoso y necrótico. Las úlceras aftosas casi siempre se forman en la mucosa del interior de los labios y la mejilla, en la lengua, en el suelo de la boca, en el paladar blando o la garganta. Aparecen como manchas redondas u ovaladas de poca profundidad, de color amarillo grisáceo en el centro, con bordes rojos. Tiene un diámetro menor a 1 centímetro y aparecen en grupos de dos o tres. Las úlceras necróticas incluyen una pseudo-membrana amarilla-blanquecina. Dichas úlceras se presentaron en sitios de la cavidad oral que fueron reportados en los estudios en los cuales se encontraban las proteínas que facilitan la entrada del virus a los tejidos como: la orofaringe, el paladar, los labios y la lengua. Como ya se mencionó, uno de los principales síntomas clínicos de la infección por SARS-CoV-2 es la pérdida del gusto (Brandão *et al.*, 2021).

Las TMPRSS son proteínas que regulan el proceso de unión del SARS-CoV-2 con las células del cuerpo humano



Es doctor en Ciencias Odontológicas por la Facultad de Estomatología de la UASLP, en donde es profesor investigador en la Especialidad en Ortodoncia. Actualmente trabaja en el proyecto "Resistencia de bacterias orales a nanopartículas y presencia de SARS-CoV-2 en células y tejidos orales".



Existen diversas teorías enfocadas a explicar la presencia de dichos síntomas orales en pacientes sintomáticos. Por ejemplo, la teoría que explica la pérdida del gusto, menciona que el virus puede infectar a las células y tejidos del sistema nervioso. Esta infección se puede dar por medio de dos mecanismos: la infección de los nervios del sistema nervioso periférico y aprovechar el transporte axonal (es el transporte de organelos, sustancias y moléculas desde el cuerpo de la neurona a través de su axón) para llegar hasta el sistema nervioso central o mediante la infección de los glóbulos rojos, y aprovechar estos para sobrepasar la barrera hemato-encefálica y que el virus llegue igualmente hasta el sistema nervioso central. Una vez que el virus ha invadido el sistema nervioso central, puede causar una meningitis local, que afectaría la corteza gustatoria (Salas Orozco *et al.*, 2021).

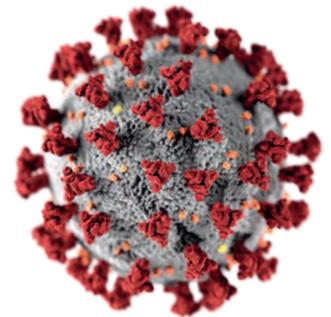
Yachou *et al.* propusieron una teoría que explica la pérdida del gusto, y es que el virus invade las células epiteliales de la lengua, causa inflamación y, ésta a su vez, provoca que las células gustativas no funcionen como deberían. Esta teoría parece confirmarse con los estudios de Sakaguchi *et al.*, que reportan la presencia de las proteínas que facilitan la entrada del virus en las papilas gustativas. Otra teoría dice que la pérdida de gusto y olfato se debe a que algunos medicamentos empleados para tratar la infección del SARS-CoV-2 tiene como efectos secundarios la alteración del gusto y el olfato. Otra establece que la infección del SARS-CoV-2 cambia la composición de la saliva y, por lo tanto, esto causa que las moléculas de sabor de los alimentos se degraden rápidamente y se presente como pérdida del gusto (Salas Orozco *et al.*, 2021).

Las teorías enfocadas en explicar la presencia de úlceras orales en personas sintomáticas dicen que éstas se deben a la coinfección de las células por el virus, bacterias

y hongos ya presentes en la cavidad oral. La presencia de las úlceras orales también puede explicarse debido a que el SARS-CoV-2 puede infectar los glóbulos rojos y causar su muerte. Esto finalmente causaría un tipo de anemia y por lo tanto la aparición de úlceras orales (Salas Orozco *et al.*, 2021).

Conclusiones

Es importante conocer a fondo los mecanismos de infección del SARS-CoV-2, ya que esto nos ayudará a comprender de mejor manera la susceptibilidad de los tejidos orales a la infección viral y a dar una explicación de la aparición de los síntomas orales que se han asociado con esta nueva infección viral. 



Referencias bibliográficas:

- Brandão, T. B., Gueiros, L. A., Melo, T. S., Prado-Ribeiro, A. C., Nesrallah, A. C. F. A., Prado, G. V. B., Santos-Silva, A. R. y Migliorati, C. A. (2021). Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: Could the oral cavity be a target organ? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 131(2), e45-e51.
- Huang, N., Perez, P., Kato, T., Mikami, Y., Okuda, K., Gilmore, R. C. *et al.* (2020). Integrated Single-Cell Atlases Reveal an Oral SARS-CoV-2 Infection and Transmission. *Axis. medRxiv*.10.26.20219089. <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219089>
- Sakaguchi, W., Kubota, N., Shimizu, T., Saruta, J., Fuchida, S., Kawata, A. *et al.* (2020). Existence of SARS-CoV-2 Entry Molecules in the Oral Cavity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6000. <https://doi.org/10.3390/ijms21176000>
- Salas Orozco, M. F., Niño-Martínez, N., Martínez-Castañón, G.-A., Patiño Marín, N., Sámano Valencia, C., Dipp Velázquez, F. A. *et al.* (2021). Presence of SARS-CoV-2 and Its Entry Factors in Oral Tissues and Cells: A Systematic Review. *Medicina*, 57(6), 523.
- Sawa, Y., Ibaragi, S., Okui, T., Yamashita, J., Ikebe, T. y Harada, H. (s. f.). Expression of SARS-CoV-2 entry factors in human oral tissue. *Journal of Anatomy*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1111/joa.13391>
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, *et al.* (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, 12(1), pp.1-5.