

ARTÍCULO ORIGINAL

Efectos citotóxicos de una cera ortodóntica modificada con ácido ascórbico en cultivo de fibroblastos gingivales humanos

CYTOTOXIC EFFECTS OF AN ASCORBIC ACID-MODIFIED ORTHODONTIC WAX ON HUMAN GINGIVAL FIBROBLAST CULTURES

Juan Morales Villaverde¹: juan_daniel_04@hotmail.es; <https://orcid.org/0009-0000-7021-2293> 

Yareth Gutiérrez- Jiménez²: yarsgj@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7241-217X> 

Rogelio José Scougall Vilchis¹: rogelio_scougall@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4671-0748> 

Roberto Ruíz Díaz²: rruizd@enes.unam.mx; <https://orcid.org/0009-0000-9468-8923> 

*René García-Contreras³: rgarciac@enes.unam.mx; <https://orcid.org/0000-0003-3504-5519> 

¹Departamento de Ortodoncia, Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados en Odontología "Keisaburo Miyata".

²Facultad de Odontología, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex).

³Laboratorio de Investigación Interdisciplinaria (LII), Área de Nanoestructuras y Biomateriales, Escuela Nacional de Estudios Superiores (ENES) Unidad León, León, Guanajuato, México.

Resumen

Datos del artículo:

Recibido: 13/09/2025

Revisado: 18/10/2025

Aceptado: 17/11/2025

Palabras clave:

Cera ortodóntica, ácido ascórbico; citotoxicidad, pruebas de citotoxicidad; biocompatibilidad; viabilidad celular; laceraciones.



Introducción: La incorporación de compuestos bioactivos en materiales odontológicos requiere evaluar su biocompatibilidad celular. En este estudio se modificó una cera de prescripción ortodóntica incorporando ácido ascórbico (vitamina C), se evaluaron sus efectos citotóxicos sobre fibroblastos gingivales humanos de origen mesenquimal (hGFs) en cultivo in vitro. **Materiales y métodos:** Se preparó una mezcla con vitamina C, obtenida a partir de tabletas efervescentes trituradas con cera ortodóntica, utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente para lograr su disolución. Los hGFs se cultivaron y se expusieron a diferentes diluciones de la solución madre de cera-vitamina C (0-1 g/mL). La viabilidad celular se determinó mediante un ensayo de MTT. **Resultados:** La concentración más alta de ácido ascórbico evaluada indujo una muerte total de los fibroblastos. Con concentraciones intermedias y bajas, las células sobrevivieron y mostraron morfología normal, lo que indica una disminución de citotoxicidad al reducir la dosis. La concentración considerada óptima, con efecto citotóxico mínimo fue de aproximadamente 0,0078 g/mL, en la cual se observó el mayor número de células viables. **Conclusiones:** La cera ortodóntica enriquecida con vitamina C no presentó efectos citotóxicos de forma dosis-dependiente y la concentración segura se determinó a $\leq 0,0078$ g/mL. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de incorporar la vitamina C en dosis adecuadas a biomateriales ortodónticos para aprovechar sus propiedades terapéuticas.

Correspondencia: René García-Contreras*/rgarciac@enes.unam.mx

Keywords:

Orthodontic wax;
ascorbic acid; cytotoxicity
tests; biocompatibility;
cell survival; lacerations.

Abstract

Introduction: The incorporation of bioactive compounds into dental materials requires thorough evaluation of their cellular biocompatibility. In this study, an orthodontic prescription wax was modified by incorporating ascorbic acid (vitamin C), and its cytotoxic effects on human mesenchymal gingival fibroblasts (hGFs) were assessed in vitro. **Materials and Methods:** A mixture containing vitamin C was prepared from crushed effervescent tablets combined with orthodontic wax, using dimethyl sulfoxide (DMSO) as a solvent to achieve dissolution. hGFs were cultured and exposed to different dilutions of the waxvitamin C stock solution (0–1 g/mL). Cell viability was determined using the MTT assay. **Results:** The highest concentration of ascorbic acid tested resulted in complete cell death. At intermediate and low concentrations, cells survived and exhibited normal morphology, indicating a reduction in cytotoxicity with decreasing doses. The concentration considered optimal, with minimal cytotoxic effect, was approximately 0.0078 g/mL, at which the highest number of viable cells was observed. **Conclusions:** Orthodontic wax enriched with vitamin C did not exhibit dose dependent cytotoxic effects, and the safe concentration was determined to be ≤ 0.0078 g/mL. These findings suggest the possibility of incorporating vitamin C at appropriate doses into orthodontic biomaterials to take advantage of its therapeutic properties.

Relevancia clínica

Este estudio y sus hallazgos sugieren que, en niveles adecuados, la *vitamina C* podría conferir a la cera beneficios duales de protección mecánica, y apoyo a la cicatrización, aunque será necesario confirmar su seguridad y eficacia mediante estudios adicionales *in vivo* y ensayos clínicos.

Introducción

El ácido ascórbico, o vitamina C, es un micronutriente esencial para el organismo humano debido a su participación en múltiples procesos biológicos, entre ellos la síntesis de colágeno, el crecimiento y la reparación de tejidos, así como la modulación de la respuesta inmunitaria. Esta última función se

refleja en la acumulación activa de vitamina C por parte de neutrófilos y linfocitos, lo que evidencia su relevancia en los mecanismos de defensa. Además, la deficiencia de este compuesto se asocia con enfermedades como el escorbuto (Guo, D., 2024). La vitamina C actúa principalmente como antioxidante, al neutralizar especies reactivas de oxígeno, aunque en determinadas condiciones también puede presentar un efecto prooxidante. En términos de seguridad, la Organización Mundial de la Salud recomienda una ingesta diaria de entre 75 y 90 mg en adultos, estableciendo una dosis máxima tolerable de 2000 mg al día mediante suplementos. Incluso la administración de dosis orales únicas muy elevadas, en el rango de 5 a 10 g, suele producir únicamente efectos adversos leves, como diarrea transitoria, lo que respalda su amplio margen de seguridad. Sin embargo, cuando se aplica directamente sobre cultivos celulares, la respuesta biológica puede diferir de la observada en el organismo (Ruzijevaite, G., 2024).

Además de sus funciones antioxidantes, la vitamina C posee efectos antimicrobianos e inmunomoduladores.

Se ha observado que este ácido puede generar estrés oxidativo en patógenos bacterianos y modular el microambiente químico; en consecuencia, tiene potentes efectos antibacterianos atribuibles en parte a su bajo pH. Incluso es capaz de inhibir el crecimiento de bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus spp* en condiciones de pH neutro (Mousavi et al., 2019). Estas propiedades sugieren que la vitamina C podría ser beneficiosa para la salud bucal, al contribuir a la eliminación de microbios y mejorar la cicatrización de tejidos gingivales dañados.

El uso de cera ortodóntica es común para aliviar la irritación causada por aparatología fija de ortodoncia en la mucosa oral. Dado el rol de la vitamina C en la proliferación y migración de células mesenquimales de fibroblastos gingivales humanos (hGFs) (Carr & Maggini, 2017) y en promover una mejor cicatrización, surge la idea de incorporarla en la cera ortodóntica para promover la regeneración tisular. Sin embargo, antes de proponer su uso clínico, es fundamental evaluar la biocompatibilidad de esta cera modificada.

En particular, se debe determinar si la liberación de ácido ascórbico (vitamina C) desde la cera puede ejercer efectos citotóxicos sobre las células del tejido gingival. Actualmente, se conoce que la toxicidad de la vitamina C depende de la dosis. En concentraciones elevadas, puede inducir muerte celular por mecanismos prooxidantes (incluso se emplean megadosis de vitamina C para inducir citotoxicidad en células cancerosas) (Hadi et al., 2021). No obstante, en concentraciones fisiológicas el ácido ascórbico actúa principalmente como antioxidante y cofactor con efectos benéficos para las células. El objetivo de la investigación fue el de evaluar *in vitro* los efectos citotóxicos de una cera de uso ortodóntico incorporada con ácido ascórbico sobre fibroblastos gingivales humanos (hGFs).

Se hipotetizó que existe un umbral de concentración de vitamina C incorporada en la cera por debajo del cual no se observan efectos citotóxicos significativos en las células gingivales, determinando así una dosis segura para potenciales aplicaciones clínicas.

Materiales y métodos

Diseño de estudio

Se llevó a cabo un estudio experimental *in vitro* con el objetivo de evaluar la citotoxicidad de una cera modificada en función de la dosis de vitamina C.

Preparación de la cera modificada

Se utilizó cera de ortodoncia comercial como base (Orthodontic, Gum, Schaumburg, IL, EUA) y Ácido ascórbico (Redoxon, Bayer, Lerma, México). Primero se trituró una tableta efervescente de vitamina C hasta obtener un polvo fino, para posteriormente mezclarlo con la cera empleando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, dado que la vitamina C es soluble en este compuesto.

La mezcla cera-vitamina C o sin vitamina C se calentó a 60° C durante 20 min y se mantuvo en agitación constante hasta obtener una mezcla homogénea del ácido ascórbico en la cera. Después, se preparó una solución madre con una concentración final de 1 g/mL. Durante el proceso de disolución no se observó efervescencia del polvo en el DMSO, lo que

indica ausencia de la reacción de efervescencia típica de la tableta al tener contacto con agua. La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente hasta su utilización.

Cultivo celular

Se utilizaron células mesenquimales de fibroblastos gingivales humanos (hGFs) aislados a partir de tejido gingival (células conectivas de encía) cultivados en condiciones estándar de laboratorio. Las células se mantuvieron en medio de cultivo MEM suplementado con 10% de suero fetal bovino estéril, 1% de antibiótico y 1% de glutamina, incubados a 37° C con 5% de CO₂ y 95% de humedad relativa. Se emplearon células correspondientes a los pasajes 11 al 13 con el fin de estandarizar las condiciones de proliferación celular. En la fase experimental, los hGFs confluentes fueron desprendidos mediante la acción de tripsina al 0.25% preparada en solución buffer de fosfato (PBS), con el fin de lograr su disociación. La suspensión celular obtenida se cuantificó empleando un hemocitómetro, registrándose una densidad aproximada de 1.9×10^5 células/mL.

Posteriormente, las células fueron cultivadas en placas de cultivo de 96 pozos. Las células se incubaron durante 48 horas para permitir su adhesión y proliferación.

Efecto dosis respuesta de la ceravitamina C

Para evaluar el efecto dosis-respuesta, la solución madre de cera-vitamina C y sin vitamina C fue añadida a los pocillos con fibroblastos en concentraciones decrecientes. En la placa de 96 pocillos se destinaron tres filas (triplicado) para la serie de diluciones 1:2. En el primer pocillo de cada fila se aplicaron 200 µL de la solución madre (concentración 100% = 0,1 g/mL de ácido ascórbico). En los pocillos posteriores se realizaron diluciones seriadas al 50% (sucesivas 1:2). La última columna de la placa se empleó como grupo control. De este modo, las concentraciones de ácido ascórbico analizadas variaron desde 0.1 g/mL en la condición inicial hasta 0.001 g/mL. Las células se incubaron durante 24 horas. Se colocó DMSO solo en cultivo celular como control interno experimental para el ajuste de la viabilidad celular.

Luego del periodo de exposición, cada pocillo fue examinado bajo microscopio óptico para observar la morfología celular y la posible presencia de material precipitado. Se registró cualitativamente el estado de los fibroblastos (por ejemplo, células adherentes con morfología fusiforme normal vs. células redondeadas o lisadas indicativas de daño).

También se notó la presencia de cristales o partículas de vitamina La figura 1 muestra los promedios de viabilidad celular de las diferentes concentraciones. C no disueltas en los pocillos correspondientes a las concentraciones más altas. totalidad de las células se encontraban lisadas o ausentes, lo que indica un efecto citotóxico completo.

Ensayo de viabilidad celular

Para cuantificar la viabilidad metabólica de células vivas después de los tratamientos, se realizó un ensayo colorimétrico de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). Se retiró el medio que contenía la solución cera-vitamina C, se lavaron suavemente las células con PBS, se

añadió a cada pocillo una solución de MTT (0,2 mg/mL) y se incubó a 37 °C durante 4–5 horas. El reactivo de MTT es reducido por enzimas mitocondriales activas en células viables, dando lugar a la formación de cristales insolubles de formazán de tonalidad púrpura.

Tras el periodo de incubación, la solución de MTT fue retirada y se añadieron aproximadamente 100 µL de DMSO en cada pozo con el fin de disolver los cristales generados, obteniéndose una solución morada cuya intensidad es directamente proporcional al número de células viables.

Posteriormente, la placa se agitó suavemente y se dejó en reposo durante 10 minutos para garantizar la disolución completa. Finalmente, se midió la absorbancia de cada muestra a una longitud de onda de 570 nm en un espectrofotómetro de microplacas. Los valores de absorbancia se convirtieron a porcentajes de viabilidad relativa, considerando el grupo control (células sin exposición a cera-vitamina C) como 100% de viabilidad.

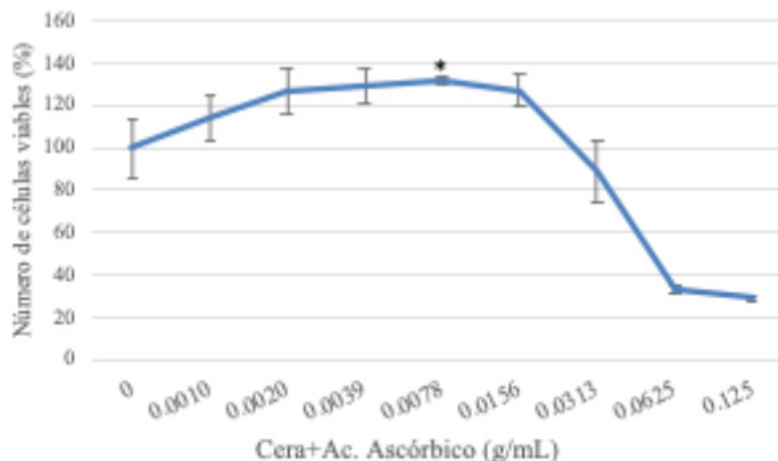
Análisis de datos

Se calcularon las medias y desviaciones estándar de la absorbancia para cada dosis. Se identificó la concentración citotóxica (>50% de efecto control ($p < 0,05$, prueba ANOVA post-hoc de Tukey). Los experimentos se realizaron por triplicado de tres experimentos independientes dando como resultado una $n=9$.

Resultados

La respuesta de los hGFs varió según la concentración de ácido ascórbico liberado de la cera ortodóntica. En los pocillos tratados con la concentración más elevada de ácido ascórbico (0.1 g/mL), no se evidenció la presencia de células viables tras 24 horas de exposición. La totalidad de las células se encontraban lisadas o ausentes, lo que indica un efecto citotóxico completo. En la siguiente figura (fig.1) muestra los promedios de viabilidad celular de las diferentes concentraciones.

Figura 1. Efecto dosis-respuesta de la combinación cera-ácido ascórbico sobre hGFs tras 24 h de exposición. La viabilidad celular mostró un incremento de hormesis 30% más a una concentración 0.0078 g/mL. $F=121.6124$, $*p=0.0284$. Cera = $99 \pm 3.1\%$, DMSO = $98.7 \pm 2.75\%$.



Se identificó una concentración específica de 0.0078 g/mL (7.8 mg/mL) que muestra un evidente efecto de hormesis que incrementó significativamente el 30% del número de células viables ($p < 0.05$) comparable al del control, esta dosis se consideró como la dosis terapéutica favorable.

Discusión

En este estudio se investigó la biocompatibilidad de una cera ortodóntica enriquecida con vitamina C, evaluando su efecto sobre hGFs. Los principales hallazgos indican que la citotoxicidad de la cera adicionada con vitamina C depende de la concentración de ácido ascórbico liberada. Las concentraciones altas provocan muerte celular, mientras que existe un rango de dosis bajas a moderadas que son bien toleradas por las células e incluso podrían beneficiarlas. Se identificó que a una concentración por debajo de 0,0078 g/mL los fibroblastos mantienen una viabilidad equiparable a la de condiciones control, definiendo así un umbral de seguridad para la incorporación de vitamina C en la cera sin efectos adversos detectables.

El patrón observado en los hGFs, con aumento

de viabilidad en dosis bajas (~30 % a 0.0078 g/mL) seguido de daño en concentraciones mayores, coincide con respuestas horméticas descritas para el ácido ascórbico en diversas líneas celulares (Carr & Maggini, 2017). Por ejemplo, Cho *et al.* (2018) evidenciaron que niveles bajos de ácido ascórbico promueven proliferación celular en líneas con baja expresión de SVCT-2, mientras dosis altas inducen citotoxicidad mediante generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, en modelos de fibroblastos y epitelio cutáneo, dosis fisiológicas de vitamina C han mostrado favorecer la migración y proliferación celular, así como mejorar la síntesis de colágeno y la reparación de la matriz extracelular (Pullar, Carr & Vissers, 2017).

Estos hallazgos apoyan que la concentración de 0.0078 g/mL en nuestro estudio podría representar una ventana terapéutica en que predominan efectos regenerativos sobre los daños celulares, lo que tiene implicaciones relevantes para la regeneración de tejidos bucales y para intervenciones clínicas que busquen minimizar daño oxidativo y favorecer reparación.

En contraste, se ha reportado que a concentraciones elevadas la vitamina C puede inducir estrés oxidativo y comprometer la viabilidad celular. Hadi *et al.* (2021) señalan que dosis muy altas de ácido ascórbico pueden comportarse como pro-oxidantes, promoviendo la generación de ROS capaces de desencadenar apoptosis o necrosis. En el presente experimento, la concentración máxima evaluada (0.1 g/mL) probablemente produjo un descenso del pH local y/o un efecto osmótico adverso en el medio de cultivo, lo que explicaría la eliminación de aproximadamente el 90% del total de las células observada.

En este sentido, investigaciones futuras podrían enfocarse en refinar la formulación, ya sea mediante la reducción de la proporción de solvente o la implementación de sistemas de liberación controlada de vitamina C, con el fin de evitar picos locales de concentración y, en consecuencia, disminuir la citotoxicidad asociada.

Desde una perspectiva clínica, la incorporación de ácido ascórbico a la cera ortodóntica podría

aportar ventajas adicionales a la protección mecánica de la mucosa. Por un lado, podría acelerar la curación de ulceraciones causadas por los brackets, gracias a la estimulación de la síntesis de colágeno y la proliferación de fibroblastos en el sitio lesionado. Por otro lado, la vitamina C podría ejercer un potencial efecto antimicrobiano local. Mousavi *et al.* (2019) reportaron que la vitamina C inhibe ciertas bacterias patógenas orales, aun en condiciones de pH neutro, reduciendo potencialmente la carga bacteriana en las lesiones o ulceraciones. En el contexto de la ortodoncia, donde la higiene bucal puede verse dificultada por la presencia de aparatos, resultaría conveniente disponer de una cera con propiedades antibacterianas que contribuyera a prevenir infecciones secundarias en áreas irritadas.

Sin embargo, es importante señalar que el presente estudio se enfocó exclusivamente en la evaluación de la citotoxicidad sobre células eucariotas (fibroblastos) y no incluyó el análisis de la actividad antibacteriana. Existen algunas limitaciones en nuestro estudio. Primero, el modelo *in vitro* simplifica la situación real: en

la cavidad oral, la saliva y el flujo crevicular podrían diluir la vitamina C liberada de la cera, y las células gingivales están en un entorno tridimensional con influencia de otros tipos celulares y matriz extracelular. Será necesario realizar estudios *ex vivo* o *in vivo* para confirmar que la cera con vitamina C es segura en tejidos orales y para determinar la cinética de liberación del ácido ascórbico en condiciones bucales. Finalmente, futuros experimentos podrían explorar si la presencia de vitamina C no solo evita la citotoxicidad sino que mejora activamente la función de los fibroblastos, realizando síntesis de colágeno o marcadores de proliferación celular.

Conclusiones

La cera ortodóntica incorporada con ácido ascórbico demostró ser biocompatible con fibroblastos gingivales humanos (hGFs) cuando la concentración liberada de vitamina C se mantuvo por debajo de 0,01 g/mL. La dosis óptima identificada fue de 0,0078 g/mL, en la cual no se observaron efectos adversos sobre la viabilidad celular, mientras que

concentraciones iguales o superiores a 0,05 g/mL resultaron citotóxicas.

Referencias

- Alyami, R., Alshehri, F. A., Al Jasser, R., Shaheen, S., Mahmood, A., & Elsafadi, M. A. (2022). Vitamin C stimulates RNA expression of human gingival fibroblasts proliferation and adhesion in cigarette smokers: An *in vitro* study. *Saudi Dental Journal*, 34(4), 298-305. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2022.03.003>
- Bani Asadi, H., Madani, Z., Ajdary, R., Rojas, O.J., & Seppälä, J. (2021). Ascorbic Acid-Loaded Polyvinyl Alcohol/Cellulose Nanofibril Hydrogels as Precursors for 3D Printed Materials. *Materials Science & Engineering C*, 130, 112424. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112424>
- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>

- Cho, S., Chae, J. S., Shin, H., Shin, Y., Song, H., Kim, Y., & Y eom, C.-H. (2018). Hormetic dose response to L-ascorbic acid as an anti-cancer compound depending on SVCT-2 expression. *Scientific Reports*, 8(1), 11372. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29386-7>
- Gruber, S., & Nickel, A. (2023). Toxic or Not Toxic? The Specifications of the Standard ISO 10993-5 Are Not Explicit Enough to Yield Comparable Results in the Cytotoxicity Assessment of an Identical Medical Device. *Frontiers in Medical Technology*, 5, 1195529. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2023.1195529>
- Guo, D., Liao, Y., Na, J., Wu, L., Yin, Y., Mi, Z., Fang, S., Liu, X., & Huang, Y. (2024). The Involvement of Ascorbic Acid in Cancer Treatment. *Molecules*, 29(10), 2295. <https://doi.org/10.3390/molecules29102295>
- Hadi, F., Maqbool, T., Aftab, S., Tahir, M., Ramzan, S., Kiran, K., Malik, A., & Akhtar, S. (2021). Dose-dependent Effects of Vitamin C on Cancer Regulation: A Review. *Journal of Cancer Immunology*, 3(2). <https://doi.org/10.33696/cancerimmunol.3.048>
- Hadi, S. A., Al-Khafaji, H. J., & Al-Moosawi, Z. S. (2021). Effect of vitamin C on wound healing: A review. *Journal of Oral Research*, 10(4), 1–8. <https://doi.org/10.17126/joralres.2021.050>
- Hardan, L., Bourgi, R., Cuevas-Suárez, C. E., et al. (2023). Can Sodium Ascorbate Increase the In Vitro Bond Strength of the Interface between a Composite and Bleached Enamel? *Coatings*, 13(6), 1064. <https://doi.org/10.3390/coatings13061064>
- Ingalagi, S. S., Raj, A. T., Patil, S., Arakeri, G., Brennan, P. A., & Chrcanovic, B. R. (2022). The potential role of vitamin C in oral diseases. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 51(9), 829–835. <https://doi.org/10.1111/jop.13363>
- Kollmuss, M., Edelhoff, D., Schwendicke, F., & Wuersching, S. N. (2024). In Vitro Cytotoxic and Inflammatory Response of Gingival Fibroblasts and Oral Mucosal Keratinocytes to 3D Printed Oral Devices. *Polymers*, 16(10), 1336. <https://doi.org/10.3390/polym16101336>
- Mousavi, S. M., Sadeghi, M., & Abedi, F. (2019).

- Effect of antioxidant agents on cytotoxicity of dental materials: A review. *Dental Research Journal*, 16(5), 285–292. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.270891>
- Mousavi, S., Bereswill, S., & Heimesaat, M. M. (2019). Immunomodulatory and Antimicrobial Effects of Vitamin C. *European Journal of Microbiology & Immunology*, 9(3), 73–79. <https://doi.org/10.1556/1886.2019.00016>
- Pullar, J. M., Carr, A. C., & Vissers, M. C. M. (2017). The roles of Vitamin C in skin health. *Nutrients*, 9(8), 866. <https://doi.org/10.3390/nu9080866>
- Qi, F., Huang, H., Wang, M., Rong, W., & Wang, J. (2022). Applications of Antioxidants in Dental Procedures. *Antioxidants*, 11(12), 2492. <https://doi.org/10.3390/antiox11122492>
- Ruzijevaite, G., Acaite, E., & Jagelaviciene, E. (2024). Therapeutic Impact of Ascorbic Acid on Oral and Periodontal Tissues: A Systematic Literature Review. *Medicina*, 60(12), 2041. <https://doi.org/10.3390/medicina60122041>
- Wiertelak-Makala, K., Szymczak-Pajor, I., Bociong, K., & Śliwińska, A. (2024). Considerations about Cytotoxicity of Resin-Based Composite Dental Materials: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 152. <https://doi.org/10.3390/ijms25010152>
- Yang, Y.-J., Yeo, D., Shin, S.-J., Lee, J.H., & Lee, J.-H. (2024). Influence of Soft and Stiff Matrices on Cytotoxicity in Gingival Fibroblasts: Implications for Soft Tissue Biocompatibility. *Cells*, 13(23), 1932. <https://doi.org/10.3390/cells13231932>