

C I E N C I A

ODONTO lógica

Revista arbitrada
de la Facultad de
Odontología
Universidad del Zulia



Vol. 14. No. 1
Enero-Julio 2017

Rol de la IL-17 y la MMP-8 en la inmunopatogénesis de la enfermedad periodontal.

Bohórquez Dinorath^{1*}, Viera Ninoska², Morón-Medina Alejandra³, Morales-Rojas Thais⁴, Guevara Coram⁵

1. Doctora en Ciencia Odontológica. Departamento de sistemas.
2. Doctora en Ciencia Odontológica. Instituto de Investigaciones.
3. Doctora en Ciencia Odontológica. Instituto de Investigaciones.
4. Doctora en Ciencia Odontológica. Instituto de Investigaciones.
5. MgSc. en Ciencia. Mención Inmunología.

Facultad de Odontología, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Correos electrónicos: dinorath2@hotmail.com, ninoskaviera@gmail.com alejandraisamm@gmail.com moralesrojas@cantv.net coramguevara394@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades gingivo-periodontales comprenden un conjunto de entidades que afectan a cualquier órgano del periodonto, iniciado por bacterias periodontopatógenas, pero el determinante de la progresión de la enfermedad es la respuesta inmunitaria del hospedador. El diagnóstico de la enfermedad periodontal se ha basado en métodos clínicos y radiográficos, sin embargo, recientemente otros métodos desempeñan un papel importante como es el estudio de la respuesta inflamatoria del hospedador. Los componentes microbianos inducen inflamación a nivel del tejido periodontal, en el cual se estimulan a células de defensa a que sinteticen y secreten una amplia variedad de moléculas que incluyen las citocinas y metaloproteinasas, lo que desencadena a la respuesta inflamatoria y finalmente a la destrucción no controlada de los tejidos en la periodontitis.

Conclusión: La determinación de IL-17 y MMP-8 podrían ser utilizados como biomarcadores inflamatorios a nivel de la cavidad bucal, los cuales pudiesen jugar un papel importante en la cronicidad y destrucción de los tejidos periodontales.

Palabras clave: Enfermedad Periodontal, inflamación, Metaloproteinasa 8, Interleucina 17.

Autor de Correspondencia: Calle 65 equina con Av.19. Facultad de Odontología. Maracaibo. Zulia. Venezuela. Código postal 400 Teléfonos 04146210627. 58-0261-7597346. Fax 58-0261-7597347.

Role of IL-17 and MMP-8 in the immunopathogenesis of periodontal disease.

ABSTRACT

Introduction: The gingival periodontal diseases comprise a set of entities that affect any organ in the periodontium, initiated by pathogenic periodontal bacteria, but the determinant of disease progression is the host immune response. The diagnosis of periodontal disease has been based on clinical and radiographic methods; however, recently other methods play an important role as is the study of host inflammatory response. Microbial components induce inflammation at the level periodontal tissue in which they stimulate defense cells to secrete a wide variety of molecules including cytokines and metalloproteinases which leads to the inflammatory response and destruction uncontrolled tissue in the periodontitis. **Conclusion:** The determination of IL-17 and MMP-8 could be used as inflammatory biomarkers at the level of the oral cavity, which could play an important role in the chronicity and destruction of the periodontal tissues.

Key words: Periodontal disease, inflammation, metalloproteinase 8, Interleukin 17.

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades gíngivo-periodontales incluyen un conjunto de patologías que afectan a los tejidos de protección y de inserción del diente. Es un proceso multifactorial que comienza con la exposición microbiana o biopelícula de bacterias, que tienden alterar la homeostasis del ecosistema o el medio ambiente y la respuesta inmunitaria del hospedador, respuesta que va dirigida a la destrucción del tejido gingival lo que altera el tejido conectivo y el metabolismo óseo conllevando a daño periodontal, es decir, pérdida de inserción^{1,2}. La enfermedad periodontal (EP) cursa un proceso inflamatorio que implica la respuesta inmunitaria innata y adaptativa del hospedador, la cual se caracteriza por la destrucción del tejido de soporte de los dientes (gingival y óseo) causado por la activación de las enzimas líticas y la estimulación de la osteoclastogénesis³.

Las bacterias son el factor desencadenante de esta entidad que inducen la destrucción del tejido indirectamente mediante la activación de células de defensa del hospedador, que a su vez producen y liberan mediadores que estimulan la descomposición del tejido conectivo. Los componentes de la placa mi-

crobiana tienen la capacidad de inducir el infiltrado inicial de las células inflamatorias incluyendo linfocitos, macrófagos y polimorfonucleares (PMNs)¹.

Los componentes microbianos, especialmente el lipopolisacárido (LPS), tienen la capacidad de activar a los macrófagos para sintetizar y secretar una amplia variedad de moléculas que incluyen las citocinas, las cuales manifiestan potentes actividades proinflamatorias y catabólicas, desempeñando un papel clave en la descomposición del tejido periodontal. Inducen a los fibroblastos y macrófagos para producir metaloproteinasas que degradan los componentes de la matriz extracelular como el colágeno tipo I al V, y tipo VII, proteoglicanos, fibronectina, laminina y elastina; que son los tipos de colágeno dominante del tejido periodontal lo que conlleva a la destrucción no controlada de los tejidos en la periodontitis¹. En base a lo descrito, se realiza esta revisión, con la finalidad de describir la relación de las citocinas y metaloproteinasas en la inmunopatogénesis de la enfermedad periodontal, haciendo mención especial a la interleucina 17 (IL-17) y la metaloproteinasa 8 (MMP-8).

Inflamación.

La inflamación es un mecanismo esencial en

el proceso salud-enfermedad humana. Se inicia como respuesta a los agentes patógenos, cuerpos extraños, o lesiones, que experimentan los tejidos del hospedador. Este proceso se caracteriza por la dilatación vascular, incremento de la permeabilidad de los capilares, aumento del flujo sanguíneo y el reclutamiento de leucocitos. Los neutrófilos PMN son los primeros en responder y se acumulan en el sitio inflamado. Estas células son cruciales como la primera línea de defensa del sistema inmunitario innato debido a sus funciones fagocíticas y microbicidas. Seguidamente, las células mononucleares, monocitos y macrófagos entran en el sitio inflamatorio eliminando los restos celulares por mecanismos apoptóticos y fagocíticos sin prolongar la inflamación^{4,5}.

En la fase aguda de la inflamación, la respuesta es rápida y de corta duración. Si el daño o la lesión no se resuelven, la respuesta se vuelve crónica, que puede ser considerada como patológica⁶. Cuando la inflamación se hace crónica, la respuesta inmunitaria adaptativa se activa con la participación de los mecanismos celulares y no celulares de la inmunidad adquirida. Los mecanismos inmunitarios juegan un papel importante en la resolución de la inflamación y en el proceso de curación, incluyendo la reparación y la regeneración de los tejidos dañados o perdidos. Por lo tanto, la inmunidad innata y la adaptativa deben ser coordinadas para devolver el tejido lesionado a la homeostasis tisular⁷.

Enfermedad Periodontal

Además de la caries dental, la EP es una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial^{6,7}, que involucra dos etapas comunes que afectan al periodonto. La primera es la gingivitis, que se define como la inflamación de la encía en la que la fijación del tejido conectivo al diente se mantiene en su nivel original. La enfermedad se limita al compartimiento de los tejidos blandos del epitelio gingival y el tejido conectivo siendo de carácter reversible una vez que se eliminan los factores desencadenantes⁸. La segunda es la periodontitis, que es una inflamación que afecta a los

tejidos periodontales profundos que rodean y sujetan a los dientes en los maxilares, produciéndose destrucción del hueso y ligamento que soportan e inmovilizan los dientes, que finalmente termina en la pérdida progresiva de uno, varios o todos los dientes¹.

Las infecciones periodontales son un conjunto de enfermedades que, localizadas en la encía y las estructuras de soporte del diente (ligamento y hueso alveolar), están producidas por ciertas bacterias anaerobias gramnegativas provenientes de la placa. Estas bacterias tienen un importante papel en el comienzo y posterior desarrollo de la periodontitis participando en la formación de la bolsa periodontal, destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar a través de un mecanismo inmunopatogénico⁹. El hospedador responde a la exposición microbiana mediante la generación de un infiltrado inflamatorio constituido por diferentes tipos celulares como linfocitos y macrófagos que van a producir distintos subtipos de citocinas que participaran en la activación de los procesos de destrucción del tejido conectivo de inserción¹.

Inmunopatogénesis de la enfermedad periodontal

El mecanismo fisiopatológico por el cual ocurre esta sucesión de fenómenos tiene explicación en la respuesta inmunitaria del hospedero frente a los microorganismos productores de toxinas (endotoxinas bacterianas) conocidos ampliamente como periodontopatógenos¹⁰. Estas endotoxinas estimulan las células de defensa de los tejidos periodontales a que expresen varios mediadores inflamatorios. Estudios histológicos sustentan el concepto que el sistema inmune responde a los microorganismos de la placa¹¹. El infiltrado en la lesión periodontal consiste en linfocitos y macrófagos; así los linfocitos T predominan en la lesión inicial, la proporción de células B y células plasmáticas están incrementadas en las lesiones avanzadas¹². En adición a estos mediadores inflamatorios también se liberan otros productos endógenos como las proteínas de choque térmico 60 (HSP60), proteína C reactiva (PCR), lactoferrina, calprotectina, defensi-

nas, lamininas, proteína quimioatrayente de monocitos, entre otras sustancias potencialmente citotóxicas¹². Produciendo una amplificación de la respuesta inflamatoria, que inducen a las enzimas a degradar el tejido conectivo. También se ha discutido el impacto de las citocinas sobre la muerte celular programada, o apoptosis de los fibroblastos, ya que la pérdida de dichos fibroblastos puede limitar la reparación del tejido conectivo dañado³.

En la fase aguda de la EP, la inducción de la respuesta inmune del hospedero es iniciada por la interacción de patógenos con receptores de reconocimiento de patógenos codificados en la línea germinal, es decir, los microorganismos contienen los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PMAP), los cuales son el ligando específico para un receptor denominado Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRP). Los Toll Like Receptors (TLR) o receptores tipo toll forman parte del sistema RRP y su importancia radica en su capacidad para reconocer PAMPs. Estos receptores permiten a las células portadoras discriminar entre lo propio y lo extraño según el tipo de señal que se transmite al interior de la célula. La estimulación de los TLR puede llevar a la detección de invasión de microorganismos tales como bacterias, hongos, virus y protozoos, activación de la respuesta inmune innata, subsecuente activación y modulación de la inmunidad adaptativa como mecanismo de defensa del hospedero. Así, el hospedador puede detectar microorganismos invasivos y consecuentemente puede generar una fuerte respuesta inflamatoria para eliminar el agente infeccioso o fuente¹³.

Por otra parte, en la fase crónica de la EP, sustancias biológicamente activas dentro de la placa bacteriana inducen una respuesta inflamatoria local en los tejidos gingivales y periodontales¹⁴. La afluencia de células inflamatorias resultante tales como células linfoides (linfocitos T, B, Natural Killer (NK) y células accesorias como los fagocitos mononucleares (monocitos, macrófagos y células dendríticas), granulocitos poliformonucleares (neutrófilos, esinófilos, basófilos y mastocitos) producen una gran cantidad de citocinas,

como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 8 (IL-8), el factor de necrosis tumoral α (TNF α), interferón γ (IFN- γ), el ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANK-L), entre otros que promueven la resorción a través de los osteoclastos, la célula de resorción ósea primaria. Por lo tanto, en condiciones inflamatorias patológicas, productos de células inflamatorias estimuladoras inician la actividad de los osteoclastos (OC)¹⁵ y alteran el equilibrio entre los procesos de protección y destrucción¹⁹, esto es lo que se denomina como inmunopatogenia de la EP¹⁶.

Más recientemente se han descrito las células T reguladoras (Treg) y linfocitos T efectoros coeparedores 17 (Th17) en los tejidos periodontales, lo que sugiere un papel para estos mediadores en la inmunorregulación de la enfermedad¹⁷. En este sentido, los Th17 y la interleucina 17 (IL-17) han demostrado tener una función de protección, así como un papel destructivo en la resorción ósea Periodontal¹⁸. Se ha descrito que sus principales blancos son las células mesenquimales¹⁹ y las células mieloides¹⁸. Sus genes blanco incluyen aquéllos que codifican para citocinas proinflamatorias y hematopoyéticas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos y moléculas útiles en la remodelación de tejido, dependiendo del tipo celular y enfermedad. Sus efectos sobre la expansión de los neutrófilos (a través del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y quimiotaxis (regulada por quimiocinas CXCL) son consideradas sus funciones características¹⁹.

Citocinas

Las citocinas son proteínas producidas tanto por células residentes como por células epiteliales, fibroblastos y por los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) en las fases tempranas de la inflamación aguda y crónica, y por las células inmunes (linfocitos) en las lesiones establecidas y avanzadas²⁰. La liberación de citocinas puede ser desencadenada de forma directa mediante contacto antigénico²¹ o indirecta mediante moléculas de señalización expresadas por células in-

munes antígeno-reactivas²¹.

Las citocinas secretadas durante la respuesta innata, incluyen citocinas proinflamatorias como el TNF α , la interleucina 1 beta (IL-1 β) y la IL-6, las cuales son las primeras en aparecer en las vías de la patogénesis de enfermedades periodontales²². La IL-1 β y la IL-6 son citocinas que han sido característicamente asociadas con la migración de células inflamatorias y la osteoclastogénesis²³. El TNF- α es una citocinamulti-efecto que tiene muchas funciones, participa en la migración de células a la destrucción del tejido, en la migración celular mediante la inducción de las moléculas de adhesión para promover la adhesión de neutrófilos a la pared del vaso, lo que lleva a la extravasación. También estimula la producción de quimiocinas implicadas en la migración de células a los sitios de infección e inflamación; regula el aumento de la producción de IL-1 β y la IL-6^{24,25}, también se correlaciona con la degradación de la matriz extracelular y la resorción ósea por medio de acciones que promueven la secreción de metaloproteinasas de la matriz y RANKL y la formación de hueso²⁶.

Interleucina 17 (IL-17)

Un tercer subgrupo de células T efectoras cooperadoras 17 llamadas células Th17, ha sido recientemente descubiertas y caracterizadas por la producción de la IL-17, IL-17F e interleucina 22 (IL-22) de los receptores de IL-17 y IL-22²⁷.

La IL-17 es una citocina que tiene un papel central en el inicio y la persistencia de la respuesta inmune y es producida principalmente por las células T CD4 activas, también puede ser producida por los neutrófilos, las células natural killers (NK), e indirectamente por las células dendríticas, ya que son la principal fuente IL-23 (precursor de las Th17). La principal función de la IL17 es fortalecer la respuesta inmune mediante la estimulación y la secreción de quimiocinas, citocinas e inducir la expresión de marcadores de superficie celular que tienen un gran impacto en la etiología de las enfermedades inflamatorias como la periodontitis²⁸⁻³¹. Además, la IL-17 contribuye a la in-

flamación local mediante el reclutamiento de neutrófilos y la activación de células inmunes, dando lugar a una gran cantidad de citocinas inflamatorias, tales como la IL-8, la IL-6, la IL-1 β , el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β), TNF- α , y RANKL^{31,32}. La IL-17 es vista como una citocina crítica en la lucha contra la infección. Sin embargo, también tiene un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis inmune, en particular a las barreras de la mucosa³³.

Las células Th17 en lesiones periodontales producen IL17 y exacerban la enfermedad periodontal liberando mediadores proinflamatorios que activan la vía del metabolismo óseo RANK-RANK-L. Estas funciones biológicas son relevantes para la patogénesis de la periodontitis³¹. La IL-17 tiene un gran impacto sobre la etiología de enfermedades óseas inflamatorias incluyendo periodontitis³⁴ y también, está implicada en la progresión de la infección en periodontitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular y artritis reumatoidea³⁵.

Por lo tanto, la IL17 es capaz de producir osteoclastogénesis debido a la inducción indirecta del RANK-L (Ligando del Receptor Activador para el Factor Nuclear κ B). Importante molécula del metabolismo óseo, que se encuentra en la superficie de la membrana de los osteoblastos, de las células del estroma y de los linfocitos T. Este ligando estimula la reabsorción ósea al actuar como un receptor activador del factor nuclear κ B (RANK), proteína expresada en la superficie de los osteoclastos (OC) inmaduros induciendo la diferenciación y activación de los OC, así como células dendríticas. Alternativamente, la osteoprogerina (OPG) es un receptor señuelo soluble que inhibe esta interacción, jugando así un papel de protección ósea³⁶.

Las células Th17 apoyan la formación de OC en su mayoría a través de la expresión de IL-17, que se reconoce para inducir la expresión de RANK sobre los precursores de OC, así como la producción de RANKL es un requisito absoluto para la formación de

OC y el principal determinante de la resorción ósea, poniendo en relieve la importancia de los efectos indirectos de la IL-17 sobre la destrucción de la osteoclastogénesis y el hueso^{37,38}. Se requiere la formación local de los OC y su estimulación para que se presente la pérdida del hueso alveolar³⁹.

Se ha demostrado que múltiples mediadores, tales como la IL-1, IL-6, interleucina 11 (IL-11), IL-17, TNF- α , factor de necrosis tumoral β (TNF- β), El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), kininas, y la trombina, pueden estimular la resorción ósea. La resorción del hueso alveolar en la periodontitis se puede inducir directa o indirectamente por el infiltrado inflamatorio celular²⁷.

Del mismo modo, la IL-17 es una citocina proinflamatoria que inducen un perfil distinto de citocinas efectoras que pueden exacerbar la inflamación y el daño tisular⁴⁰. De hecho, se ha demostrado que las células Th17 en la enfermedad periodontal humana, así como la expresión de la IL-17 en el hueso alveolar sugiere que hay relación causal entre la inflamación y la destrucción ósea⁴¹. Así, mientras que las citocinas proinflamatorias son potentes inductores de la resorción ósea y los inhibidores de la formación de hueso^{41,42}, los mediadores inmunorreguladores inhiben tales señales proinflamatorias y suprimen la activación de las metaloproteinasas (MMPs) que median en la destrucción del tejido en la EP²⁵.

La disregulación de la IL-17 promueve la osteoclastogénesis y esta se asocia con la pérdida de hueso, por lo que niveles de la IL-17 elevados se han encontrado en el fluido crevicular gingival (FCG) de las bolsas periodontales de pacientes con periodontitis⁴³. Las células Th17 caracterizadas como subconjunto de células T IL-17 productoras se han identificado recientemente en lesiones crónicas de pacientes con periodontitis⁴⁰. Estos datos indican que la IL-17 es crucial en la protección contra los patógenos extracelulares y puede desempeñar una doble función, mejora el control contra patógenos y la promoción de la resorción alveolar cuando se libera en cantidades excesivas⁴⁴.

Existe evidencia científica que sugiere que la producción de la IL-17 se incrementa en el tejido gingival de lesiones de periodontitis en comparación con gingivitis y tejidos sanos⁴⁴. Investigaciones recientes han demostrado diferencias entre la cantidad de IL-17 obtenida de las bolsas periodontales, reportando que hay más producción de IL-17 en la región apical de la bolsa (donde ocurre mayor grado de inflamación) comparado con la región coronal (superficial)⁴⁵. Estos hallazgos pueden indicar que la cantidad de la IL-17 se relaciona con la gravedad de la inflamación en las lesiones de la EP. Lo que sugieren que la IL-17 desempeña un rol importante en la patogénesis de la periodontitis debido a la naturaleza proinflamatoria de la enfermedad y a su capacidad para producir mediadores que contribuyen a la exacerbación de la inflamación y la reabsorción ósea⁴⁶.

Metaloproteinasas

La matriz extracelular (MEC) está formada por diversos componentes que se clasifican en tres grandes grupos: proteoglicanos y glucosaminoglicanos, proteínas estructurales (colágeno y elastina), y proteínas de adhesión (fibronectina y laminina). Tal variedad de componentes se encuentran interconectados y requiere una familia de proteasas denominadas metaloproteinasas de la MEC (MMP), cuya misión es degradar las proteínas integrantes de dicha MEC en su medioambiente inmediato y activar factores de crecimiento, receptores de superficie y moléculas de adhesión. La interacción de la célula con la MEC desencadena cascadas de señalización que promueven la diferenciación, migración y movilización celular, esenciales para el mantenimiento de la homeostasis. La MEC no cumple solo un papel de soporte de los órganos y tejidos, sino que interviene activamente en otras funciones como la regulación del ciclo celular, motilidad, supervivencia o apoptosis de las células^{47,48}. La MEC no cumple solo un papel de soporte de los órganos y tejidos, sino que interviene activamente en otras funciones como la regulación del ciclo celular, motilidad, supervivencia o apoptosis de las células⁴⁷.

Las MMPs pertenecen a una familia de endopeptidasas zinc-dependientes (colagenasas, gelatinasas, estromelisininas y matrilisininas) que intervienen en los procesos fisiológicos de organogénesis, cicatrización, involución uterina y también en diversas condiciones patológicas, como la inflamación, enfermedades autoinmunes y carcinogénesis^{47,49}. La función de las MMP es degradar las proteínas integrantes de la matriz extracelular (MEC) en su medio ambiente inmediato y activar factores de crecimiento, receptores de superficie y moléculas de adhesión; el desbalance en su producción repercute en aumento de la degradación de proteínas y, por tanto, la progresión de las enfermedades en las que éstas se ven implicadas⁴⁸. Se pueden detectar niveles elevados de las MMPs en enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la isquemia cerebral, las infecciones, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple⁵⁰.

Las MMP son proteasas extracelulares requeridas en numerosos procesos relacionados con el desarrollo, la regeneración y la enfermedad. La degradación de proteínas extracelulares es esencial para que cualquier célula individual pueda interactuar con su ambiente circundante y para que los organismos multicelulares funcionen y se desarrollen. Las MMP también degradan moléculas de la superficie celular y otras proteínas pericelulares, reguladoras del comportamiento celular en diversas vías⁴⁸.

Aunque la primera función bien definida de las MMPs fue la degradación de la MEC, actualmente se considera que cumplen un papel importante en el procesamiento de moléculas bioactivas tales como factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, así como en sus respectivos receptores⁵¹. Modulan a los mediadores de la inflamación como citocinas y quimiocinas, estableciendo los gradientes de quimiocinas necesarias para la quimiotaxis de las células inflamatorias⁴⁶. Facilitan la migración de células epiteliales interactuando entre éstas y las proteínas de la MEC por proteólisis de la misma matriz o de las proteínas de adhesión tisular, como las E-cadherinas. Intervie-

nen en la remodelación de los tejidos durante la cicatrización de las heridas. En la vasculatura influyen la migración, proliferación y apoptosis del músculo liso vascular y de células endoteliales⁵⁰.

MMP8

La MMP-8 (colagenasa 2) es una enzima colagenolítica que puede iniciar la digestión de colágeno de tipo I, el tipo de colágeno intersticial más dominante en los tejidos periodontales. La degradación del colágeno es considerada como uno de los factores clave en la destrucción del tejido no controlada en la periodontitis. Numerosos estudios han demostrado que los niveles elevados de MMP-8, en el fluido crevicular gingival (FCG) y en las muestras de saliva están asociados con la progresión de la enfermedad periodontal. Por otra parte, la MMP-8 no sólo juega un papel esencial en la inflamación del tejido gingival, que se caracteriza por la infiltración dominante de neutrófilos en el periodonto, también contribuye a la inflamación del mismo, que se asocia con aumento de la infiltración de monocitos, macrófagos, células epiteliales, células endoteliales y células plasmáticas en respuesta a estímulos inflamatorios. Así mismo, el sangrado gingival, la profundidad de bolsa y el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se asocian con aumento de los niveles de MMP-8⁵²⁻⁵⁴. Además de la periodontitis, los niveles elevados de MMP-8 son atribuibles a muchas enfermedades tales como la bronquiectasia, el asma, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, quistes orales, diabetes mellitus y cáncer oral^{48,54,47}.

La MMP-8 se sintetiza predominantemente en la médula ósea y se almacenan dentro de los gránulos específicos de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN). Originalmente identificada como colagenasa de neutrófilos, MMP-8 fue el segundo miembro de la familia de MMP se muestra para escindir fibrillas de colágeno de triple hélice. También se expresa por diversos tipos de células de linaje no PMN tales como: fibroblastos gingivales, células epiteliales, células endoteliales, células plasmáticas, macrófagos y células

oseas⁴⁷.

Estudios recientes sugieren que además de las propiedades destructivas del tejido, la MMP-8 puede ejercer efectos anti-inflamatorios en la defensa del hospedador mediante el procesamiento de las citocinas anti-inflamatorias y quimiocinas. La MMP-8 también puede regular las respuestas inmune y apoptóticas y desempeñar un papel protector en la inflamación pulmonar, la progresión del cáncer y la cicatrización de heridas⁵⁰.

Conclusiones.

La patogénesis de las enfermedades periodontales está mediada por la respuesta inflamatoria a las bacterias presentes en la biopelícula dental. Se ha demostrado que los microorganismos específicos están asociados con las formas progresivas de la enferme-

dad; sin embargo, la presencia de estos microorganismos en individuos sin evidencia de progresión de la enfermedad sugiere que la enfermedad es el efecto neto de la respuesta inmune y los procesos inflamatorios, no a la mera presencia de la bacteria.

La liberación de mediadores de la respuesta inflamatoria local como citocinas y quimiocinas conduce a la migración de los leucocitos a los tejidos periodontales donde estas células juegan un papel importante en la destrucción de patógenos. Uno de estos mediadores es la IL-17 una citocinaproyectada producida por las células Th17 activadas que puede exacerbar la inflamación y la destrucción ósea. Otro de los mediadores importante son las MMP, como la MMP-8 la cual activan a los osteoclastos que median la resorción ósea, lo que conlleva a la destrucción del tejido soporte en la EP (Figura 1).

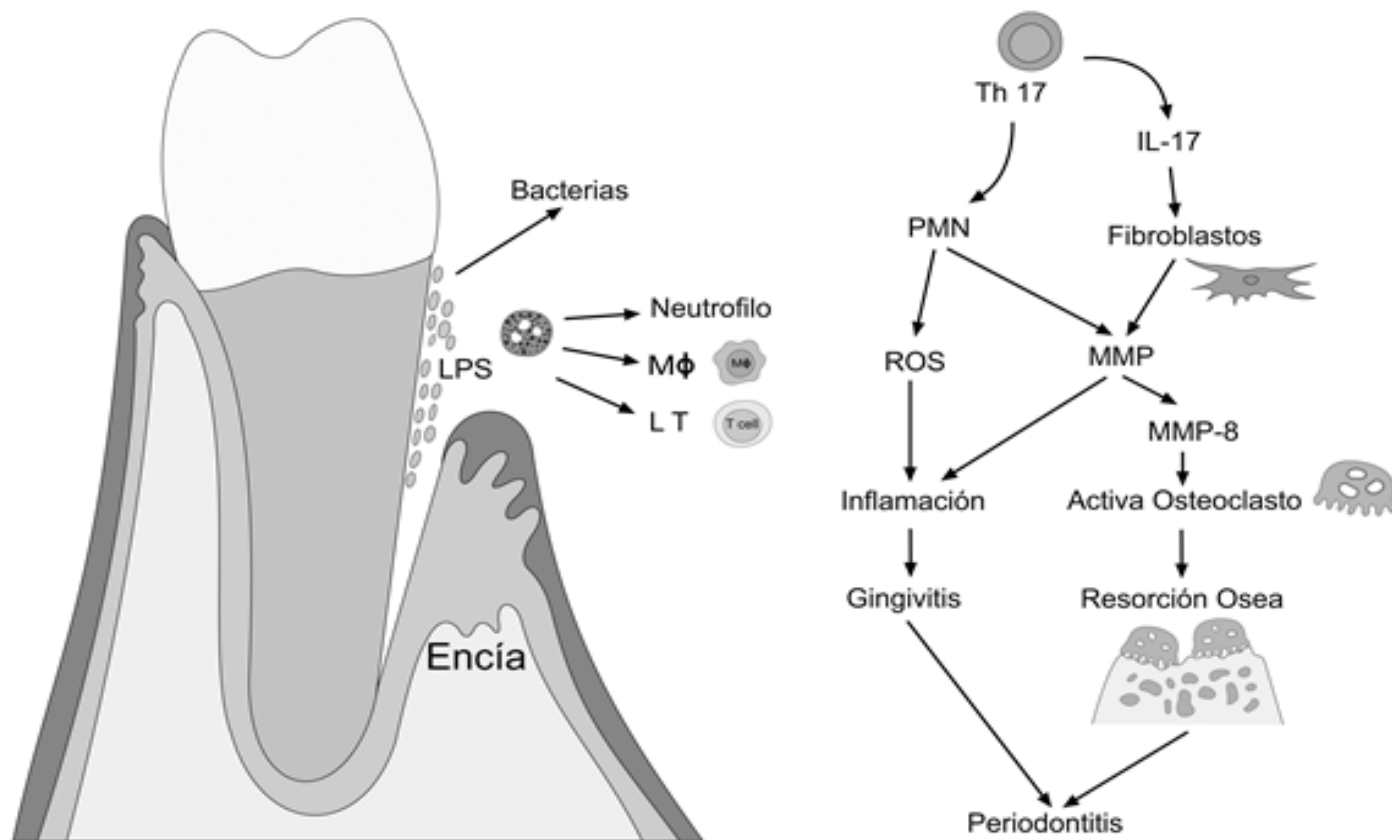


Figura1. Papel de la IL-17 y MMP-8 durante la Enfermedad Periodontal.

Interacción temprana de las bacterias presentes en la biopelícula dental podrían generar la respuesta inmunitaria del huésped, lo que conlleva a la reacción inflamatoria, iniciándose esta con la atracción de células inmunitarias al lugar de la infección con subsecuente liberación de citocinas como la IL-17 y la metaloproteinasa MMP-8, lo que podría llevar a exacerbar el cuadro inflamatorio que caracteriza a esta entidad, así como a la subsecuente reabsorción ósea.

A pesar de los avances que se han logrado hasta los actuales momentos en el conocimiento de los factores desencadenantes y agravantes de las enfermedades periodontales, estas siguen siendo un verdadero problema de salud pública a nivel mundial.

Por tal motivo es necesario realizar investigaciones encaminadas a identificar los mecanismos y las respuestas inflamatorias inmunes fundamentales para la comprensión de la patogénesis de la enfermedad periodontal.

Referencia

- 1.- Page, R.C. and Kornman, K.S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology* 2000. 1997;14:9-11.
- 2.- Liébana J, Castillo A M, Álvarez. Enfermedades periodontales: consideraciones microbiológicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9. Suppl:S 75-91.
- 3.- Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003;74:391-401.
- 4.- Savill J, Dransfield I, Gregory C, Haslett C. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:965-975.
- 5.- Freire M, Van Dyke T. Natural resolution of inflammation. *Periodontol* 2000. 2013; 63(1):149-164.
- 6.- Bascones A, Noronha S, Gómez M, Mota P, González Moles MA, Villarreal Dorrego. Tissue destruction in periodontitis: bacteria or cytokines fault? *Quintessence Int.* 2005;36(4):299-306.
- 7.- Pihlstrom, BL., Michalowicz, BS. and Johnson, NW. (2005) Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 19:366(9499):1809-1820.
- 8.- Beck J, Arbes SJ., Jr . Epidemiology of gingival and periodontal diseases. *Carranza's clinical periodontology.* St Louis: Saunders/Elsevier; 2006; 110-132.
- 9.- Bascones A, Figuero E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004; 9 Suppl:S 92-107.
- 8.- Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4:32-38.
- 9.- Sağlam M, Köseoğlu S, Aral CA, Savran L, Pekbağrıyanık T, Çetinkaya A. Increased levels of interleukin-33 in gingival crevicular fluids of patients with chronic periodontitis. *Odontology.* 2016 Jun 30. [Epub ahead of print].
- 10.- Guilarte, C. Patógenos periodontales. Revisión de literatura. *Acta odontológica venezolana.* 2001; Vol 39(3): pp 91-93.
- 11.- Gemmel E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 1997;14:112-143
- 12.- Díaz Caballero A, Arévalo Tovar I, Simancas Pallares M. Proteínas expresadas durante la periodontitis crónica. Revisión de la literatura. *AvPeriodonImplantol.* 2011; (23) 2:113-122.
- 13.- Herane B, Maria de los Angeles, Godoy C, Carlos; Herane C Patricio. Enfermedad periodontal y embarazo. Revisión de la literatura. *Rev. Med. Clin. Condes -* 2014; 25(6) 936-943.
- 14.- Nanci A., Bosshardt D. D. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology* 2000. 2006;40(1):11-28.
- 15.- McCauley L. K., Nohutcu R. M. Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for diagnosis and therapy. *Journal of Periodontology.* 2002;73(11):1377-1391.
- 16.- Gruber R. Cell biology of osteoimmunology. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2010;160(17-18):438-445.

- 17.- Di Benedetto A., Gigante I., Colucci S., Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013;2013:7.
- 18.-AlShwaimi E., Berggreen E., Furusho H., et al. IL-17 receptor a signaling is protective in infection-stimulated periapical bone destruction. *Journal of Immunology*. 2013;191(4):1785–1791.
- 19.-Yevel Flores-García, Y; Talamás-Rohana, P. Interleucina 17, Funciones biológicas y su receptor. *REB* 2012;31(1):3-9.
- 20.- Ara T, Kurata K, Hirai K, Uchihashi T, Uematsu T, Imamura Y, Furusawa K, Kurihara S, Wang PL. Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *J Periodontal Res*.2009;44:21–27.
- 21.-Dongari-Bagtzoglou AI, Ebersole JL.Production of inflammatory mediators and cytokines by human gingival fibroblasts following bacterial challenge.*J Periodont Res* 1996;31:90-98.
- 22.-Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*. 2010;89:1349–1363.
- 23.- Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev*. 2009;8:538–542.
- 24.-Dinarello CA. Proinflammatory cytokines.*Chest*. 2000;118:503–508.
- 25.-Garlet GP, Martins W, Jr, Fonseca BA, Ferreira BR, Silva JS. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *J ClinPeriodontol*. 2004;31:671–679.
- 26.- Behl Y, Siqueira M, Ortiz J, Li J, Desta T, Faibish D, Graves DT. Activation of the acquired immune response reduces coupled bone formation in response to a periodontal pathogen. *J Immunol*. 2008;181:8711–8718.
- 27.-Sato K., Suematsu A., Okamoto K., et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *Journal of ExperimentalMedicine*. 2006;203(12):2673–2682.
- 28.-Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*.1996;183(6):2593–2603.
- 29.-Behfarnia P, Birang R, Andalib AR, Asadi S. Comparative Evaluation of IFN γ , IL4 and IL17 cytokines in healthy gingiva and moderate to advanced chronic periodontitis. *Dental Research J*. 2010;7(2):45-50.
- 30.-Lockart E, Green AM, Flynn JL. IL-17 production is dominated by gammadelta T cells rather than CD4 T cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol*. 2006;1;177(7):4662-4669.
- 31.- Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006;24(6):677–688.
- 32.- Flores-García Y, Talamás-Rohana P. Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *Revista de EducaciónBioquímica*. 2012;31(1):3-9.
- 33.- Ivanov, I. I., McKenzie, B. S., Zhou, L., Tadokoro, C. E., Lepelley, A., Lafaille, J. J., Cua, D. J. & Littman, D. R. (2006) The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006;126, 1121–1133.
- 31.- Takahashi K, Azuma T, Motohira H, Kinane DF, Kitetsu S. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol*. 2005;32(4):369-374.
- 34.-Yamazaki K, Nakajima T. Antigen specificity and T-cell clonality in periodontal disease.*Periodontol* 2000. 2004;35:75–100.
- 35.-Kramer JM, Gaffen SL. Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. *J Periodontol*.2007;78(6):1083–1093.

Ciencia Odontológica

Vol. 14 N° 1 (Enero-Julio 2017), pp. 35-45

- 36.-Herrera-Mora MC, Guerrero-Velázquez C, Martínez-Rodríguez V. Participación de la IL-17 en la periodontitis crónica y agresiva. *Rev MexPeriodontol.* 2013; 4(2):73-77.
- 37.-Lubberts, E. Th17 cytokines and arthritis. *Seminars in Immunopathology* 2010;32(1): 43-53.
- 38.-Danks, L. & Takayanagi, H. (2013) Immunology and bone. *Journal of Biochemistry* 2013;154, 29-39.
- 39.- ParichehrBehfarnia, Reza Birang, Ali Reza Andalib, and ShahramAsadiComparative Evaluation of IFN γ , IL4 and IL17 Cytokines in Healthy Gingiva and Moderate to Advanced Chronic Periodontitis *Dent Res J (Isfahan)*. 2010; 7(2): 45-50.
- 40.- Yao, S. L. Painter, W. C. Fanslow et al., "Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells," *Journal of Immunology*, 1995;vol.155, no.12, pp.5483-5486.
- 41.- Cardoso CR, Garlet GP, Crippa GE, et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiology and Immunology.* 2009;24(1):1-6.
- 42.- Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Valenzuela MA, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology.* 2005;32(4):383-389.
- 43.- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423(6937):337-342.
- 44.- Allam, J. P., Duan, Y., Heinemann, F., Winter, J., Gotz, W., Deschner, J., Wenghoefer, M., Bieber, T., Jepsen, S. & Novak, N. IL- 23-producing CD68(+) macrophage-like cells predominate within an IL-17-polarized infiltrate in chronic periodontitis lesions. *Journal of Clinical Periodontology.* 2011;38, 879-886.
- 45.- Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science.*2009;326: 1216-9.
- 46.- Ruíz-Gutiérrez AC, Herrera-Mora MC, Zamora-Pérez AL, Meléndez-Ruíz JL, Martínez-Rodríguez VC, Guerrero-Velázquez C. Determinación de los niveles de IL-17 en el líquido crevicular gingival de pacientes con periodontitis crónica y agresiva. *Rev MexPeriodontol.* 2014; 5(2):46-50.
- 47.- Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *NatRev Mol Cell Biol.* 2007; 8:221-33.
- 48.- Cascales Angosto M, Álvarez-Gómez JÁ. Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 2010; 76(1): 59-84.
- 49.- Moore CS, Crocker SJ. An alternative perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *Am J Pathol.*2012; 180:12-6.
- 50.- Gill SE, Parks WC. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol;*2008;40: 1334-47.
- 51.-Thirkettle S, Decock J, Arnold H, Pennington C, Jaworski D and Edwards D. Matrix Metalloproteinase 8 (collagenase 2) Induces the Expression of Interleukins 6 and 8 in Breast Cancer cells. *J BiolChem* 2013; 288 (23):16282-16294.
- 52.- Hardy DC, Ross JH, Schuyler CA, Leite RS, Slate EH, Huang Y. MMP-8 Expression in Periodontal Tissues Surgically Removed from Diabetic and Nondiabetic Patients with Periodontal Disease. *J ClinPeriodontol.* 2012;39(3):249-255.
- 53.- Collin HL, Sorsa T, Meurman JH, Niskanen L, Salo T, Rönkä H, Kontinen YT, Koivisto AM, Uusitupa M. Salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) levels and gelatinase (MMP-9) activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontal Res.* 2000;35(5):259-65.
- 54.- Gómez-Sandoval JR, Mariaud-Schmidt RP. Metaloproteinasas de la matriz en pacientes con periodontitis y diabetes mellitus. *RevMexPeriodontol.* 2016; 7(2):55-



**UNIVERSIDAD
DEL ZULIA**

Ciencia Odontológica

Vol. 14 N° 1 (Enero-Julio 2017), Pág. 32-33

ISSN 1317-8245 / Depósito legal pp 200402ZU1595



Esta Revista Digital fué publicada en Julio 2017

Derechos Reservados ©2017