

Perfiles de citocinas en periodontitis

En periodontitis crónica y agresiva

Resumen

La enfermedad periodontal es una de las enfermedades crónicas infecciosas más comunes en los humanos.

Las características clínicas de la periodontitis crónica y agresiva incluyen pérdida de la inserción, pérdida del hueso alveolar, bolsas periodontales e inflamación gingival.

Tanto los factores de virulencia de las bacterias periodontopáticas y la respuesta inmune contra ellas están involucradas en la destrucción de los tejidos observados en la periodontitis.

Las citocinas son mediadores inmunes que juegan un papel muy importante en la patogénesis de la periodontitis, pero los resultados de todos los estudios acerca de los perfiles de citocinas en esta enfermedad son controversiales, debido a la gran diferencia en el material examinado, la metodología utilizada, el uso de diferentes fuentes de células, incluyendo extractos de células de tejidos gingivales, células mononucleares de sangre periférica, líneas y clones de células T, así como el uso in vitro de varios componentes de diferentes cepas bacterianas. Este artículo es una revisión de la literatura que se enfoca en los principales perfiles de citocinas en la periodontitis, con el propósito de tener un mejor entendimiento del comportamiento biológico de esta enfermedad.

Palabras clave: Periodontitis, citocinas.

Introducción

La periodontitis es una de las enfermedades crónico-infecciosas más comunes en los seres humanos, con una prevalencia que varía entre 10 y 60% en adultos. Involucra la destrucción de tejidos de soporte dentario como ligamento periodontal, hueso, cemento y tejidos blandos, por lo que existe una pérdida de la inserción, además de mostrar inflamación de la gingiva.^{1,2}

La periodontitis comunmente está asociada con infección de anaerobios gram negativos. Los fluidos que bañan el

Celia Guerrero Velázquez

Profesor Investigador Huésped de Tiempo Completo "Nivel II".

Raúl Brihuega Velázquez

Profesor de Carrera de Tiempo Completo titular "C".

Rocío Patricia Mariaud Schmidt

Profesor Investigador titular "A".

Instituto de Investigación en Odontología. Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales. División de Disciplinas Clínicas Integrales. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

Eduardo Rodríguez Bañuelos

Director Académico de Especialidad y Profesor de Posgrado. Instituto Nacional de Ortodoncia y Ortopedia Maxilar A. C.

Martha G. Fuentes Lerma

Profesor de Carrera de Tiempo Completo titular "B". Departamento de Clínicas. División de Ciencias Biológicas e Ingenierías. Centro Universitario de los Altos. Universidad de Guadalajara.

diente en el margen gingival, conocido como fluido crevicular gingival (FCG). El FCG frecuentemente contiene mediadores inflamatorios y patógenos orales asociados con la periodontitis.

Los mecanismos fundamentales del proceso de la periodontitis destructiva involucran el daño directo al tejido resultado de los productos de la placa dentobacteriana y un daño indirecto a través de la inducción bacteriana de la respuesta inmune e inflamatoria del huésped.³

Entre los mediadores de la respuesta inmune que se producen en la periodontitis, se encuentran las citocinas. En este contexto, el presente artículo hace una revisión de la literatura abordando la descripción de los principales perfiles de citocinas liberados en la periodontitis.

Revisión de la literatura

Etiología

Existe una clara indicación de que varios microorganismos son los agentes etiológicos de la periodontitis, principalmente las bacterias gram negativas anaerobias y facultativas como: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, y *Campylobacter rectus* que a menudo se cultivaron de la placa subgingival de pacientes con periodontitis agresiva temprana.^{4,5}

Se ha descrito que *A. actinomycetemcomitans* posee varios factores de virulencia, como inducir una intensa respuesta inmune y/o una incompleta defensa del hospedero y estos factores pueden explicar su potencial en la patogenicidad.⁶

Clasificación

En 1999 la "Internacional Workshop for Classification of Periodontal Diseases and Conditions" desarrolló una reclasificación de las diferentes formas de la enfermedad periodontal inducida por la placa. La enfermedad periodontal abarca desde enfermedad gingival hasta periodontitis, como es el caso de la periodontitis crónica y agresiva. En esta clasificación se sustituyó el término de "periodontitis del adulto" por "periodontitis crónica" y se propuso el nuevo término de periodontitis agresiva en sustitución de las clasificaciones iniciales que incluían la periodontitis temprana, periodontitis juvenil y periodontitis progresiva rápida.⁷

Periodontitis crónica

La periodontitis crónica es una enfermedad infecciosa inflamatoria, con pérdida de la inserción y pérdida de hueso y está caracterizada por la formación y/o recesión gingival. Esta es la forma más frecuente de la periodontitis. Aparece en cualquier edad, pero es más común en los adultos.

De acuerdo a su extensión la periodontitis crónica puede dividirse en localizada y generalizada. Se considera localizada cuando aparecen menos del 30% de los sitios afectados y generalizada si más del 30% de los sitios están afectados. De acuerdo a su severidad puede categorizarse como: leve, moderada y severa, por la pérdida de inserción clínica: leve si es de 1-2mm, moderada si es de 3-4mm y severa si es más de 5mm.⁷

La periodontitis crónica inicia y se sostiene por la placa bacteriana, pero los mecanismos de defensa juegan un papel integral en la patogénesis.

Periodontitis agresiva

La periodontitis agresiva se caracteriza comúnmente en pacientes clínicamente sanos, excepto por la presencia de periodontitis, por una pérdida de inserción y destrucción rápida del hueso, así como por la agregación familiar. Algunas otras características generales pero no universales son las

proporciones elevadas de *A. actinomycetemcomitans* y en algunas poblaciones por *P. gingivalis*, así como por anomalías en la fagocitosis y por lo tanto un imbalance en la respuesta inmune. Al igual que la periodontitis crónica, la periodontitis agresiva de acuerdo a su extensión puede clasificarse en localizada y generalizada y con base a su severidad en leve, moderada y severa.⁸

Enfermedad periodontal y respuesta inmune

Entre los retos microbiológicos que estimulan la respuesta inmune se encuentran los lipopolisacáridos (LPS) y otros factores virulentos que reclutan y activan a los neutrófilos y macrófagos, estimulan a las células B para la producción de anticuerpos y a las células T para la liberación de citocinas inflamatorias, incluyendo el TGF- β (del inglés "Transformant Growth Factor β 2") y algunas interleucinas (IL=del inglés "Interleukins") como la IL-4, IL-10 e IL-12.⁹

La perpetuación de la respuesta inmune debido a la persistencia del reto bacteriano desequilibra el mecanismo de homeostasis y resulta en la liberación de mediadores proinflamatorios como las interleucinas IL-1, IL-6 y TNF- α (del inglés "Tumor Necrosis Factor α "), metaloproteinasas y prostaglandinas E2 las cuales pueden promover la destrucción de la gingiva, del tejido conectivo y estimular la reabsorción ósea.^{9,10}

En algunos individuos los neutrófilos y la inmunidad mediada por células puede limitar la extensión de la pérdida de la inserción. Sin embargo, en los individuos genéticamente susceptibles además de los factores ambientales, la presencia de bacterias como *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* o *Tannerella forsythia* pueden limitar la capacidad de los neutrófilos y la progresión de la enfermedad periodontal puede ocurrir.¹¹

Perfiles de citocinas en periodontitis crónica y agresiva

Respecto a los perfiles de citocinas que se producen en la periodontitis, existen datos controversiales, por lo que el objetivo principal de esta revisión es proporcionar un panorama general.

Nakajima T y cols. demostraron que la estimulación de células mononucleares de sangre periférica de individuos con periodontitis con *P. gingivalis* resultó en una sobre-regulación del RNA mensajero para IFN- γ (del inglés "Interferon-gamma") e IL-13, mientras que los niveles de los mensajeros de IL-4 e IL-10 mostraron una desregulación respecto al estado de la enfermedad o la presencia de *P. gingivalis* en las muestras de las placas dentobacterianas.¹²

Por su parte Ukai T y cols. reportaron que los niveles de IFN- γ aumentan progresivamente en el tejido gingival con la severidad de la periodontitis.¹³ Y Gemmell E y cols. demostraron que las células T de tejidos gingivales de pacientes con periodontitis y de sujetos sanos respondieron a *P. gingivalis* y predominantemente produjeron IFN- γ .¹⁴

Estudios in vitro han demostrado que células mononucleares de sangre periférica estimuladas con *P. gingivalis* y *A.actinomycetemcomitans*, produjeron altos niveles de IL-12 e IFN- γ .¹⁵

El grupo de Sakai A. determinó el perfil de 79 citocinas en el FCG de 7 pacientes con periodontitis crónica y 7 sujetos sanos periodontalmente y se detectaron altos niveles de 10 citocinas entre ellas la IL-8 y el TGF- β 2 en los sujetos sanos y 36 citocinas en los pacientes con periodontitis crónica. Entre estas 36 citocinas se detectaron altos niveles del inhibidor de tejido de la metaloproteinasas-2, TNF- α el oncogeno liberador de crecimiento, IP-10 (del inglés "Interferon-Inducible Protein-10"), angiotensina, VEGF (del inglés "Vascular Endothelial Growth Factor"), proteína-3 unidora del factor de crecimiento tipo insulina, osteoprotegerina, EGF (del inglés "Epidermal Growth Factor-4"), GDNF (del inglés glial Derived-neurotrophic Factor") quimiocina pulmonar y reguladora de activación, oncostatina M, GFG-4 (del inglés "Fibroblast Growth Factor"), IL-16, homólogo de las linfoquinas y el factor de crecimiento placentario se detectó por primera vez. Por lo tanto, el grupo de Sakai A. y cols. sugiere que la cuantificación de estas citocinas en el FCG provee información para el diagnóstico del estatus de la enfermedad periodontal.¹⁶

Perfiles de citocinas en periodontitis agresiva

En periodontitis agresiva se ha descrito que algunas quimiocinas como la proteína inflamatoria 1 β de macrófagos, la IP-10, el IFN- γ y los receptores a quimiocinas CCR5 y CXCR3 se encuentran más elevados en periodontitis agresiva, que en la crónica y los niveles de IL-10 son más bajos.^{17,18}

También Suárez L. y cols. han reportado que los niveles de RNA mensajero de IL-5 e IL-10 son más bajos en pacientes con periodontitis agresiva versus crónica.¹⁹

Gorska R. y cols. encontraron que las concentraciones de IL-1 β , TNF- α , IL-2, IFN- γ fueron significativamente más altas en las muestras de sueros y biopsias de tejidos gingivales de pacientes con periodontitis agresiva que en controles sanos. Sin embargo, las muestras de ambos grupos demostraron una alta variabilidad individual de estas citocinas y además no se encontraron asociaciones con los parámetros clínicos de la periodontitis. Por otro lado, los niveles de IL-4 e IL-10 en ambos tipos de

muestras obtenidas de los pacientes con periodontitis agresiva y controles sanos fueron generalmente bajos o aún indetectables y permanecieron siempre en los mismos niveles.²⁰

Recientemente se ha mostrado que las citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-1 α , IFN- γ e IL-12 son importantes en la inducción óptima de IgG contra *A.actinomycetemcomitans*, en la periodontitis agresiva induciendo la respuesta Th1.²¹

Perfiles de citocinas Th1/Th2 en la enfermedad periodontal

La respuesta inmune ante infecciones bacterianas están reguladas por el balance entre las células Th (del inglés "T cell helper") cooperadoras Th1 y Th2. Mientras las células Th1 producen IL-2 e IFN- γ , las Th2 producen IL-4, IL-6 e IL-10.²²

El efecto de las citocinas Th1 (IL-2 e IFN- γ) es aumentar la inmunidad mediada por células, mientras que el efecto de la IL-4 es aumentar la respuesta inmune humoral.²³

Es importante señalar que de acuerdo a las características inmunopatológicas se han clasificado varias enfermedades, entre ellas la lepra y la tuberculosis. Resulta interesante que la enfermedad periodontal puede dividirse en gingivitis y periodontitis de acuerdo a sus características inmunopatológicas. Mientras que la gingivitis muestra una lesión estable/ temprana en donde existe una fuerte respuesta inmune, una adecuada inmunidad innata mediada por células y una producción de anticuerpos protectores (Th1).^{24,26} En la periodontitis se presenta una lesión progresiva en donde existe una respuesta inmune innata pobre, persistencia de bacterias periodontopáticas y activación de células B y una producción de anticuerpos no protectores (Th2).

El infiltrado de la lesión periodontal está constituido por linfocitos y macrófagos y se ha hipotetizado que los linfocitos T predominan en la lesión estable/temprana (gingivitis), mientras que la proporción de células B y plasmáticas aumentan en la lesión progresiva (periodontitis).²⁵

La producción de IFN- γ podría aumentar la actividad fagocítica tanto de macrófagos como de neutrófilos y detener la infección. Sin embargo, la lesión persiste debido a la formación continua de la placa.²⁷

La dominancia de las células B/plasmáticas en la lesión progresiva/avanzada puede sugerir el papel para las células Th2. Si la respuesta innata es pobre, bajos niveles de IL-12 deben ser producidos y una pobre respuesta Th1 puede ocurrir, la cual no puede contener la infección.^{10, 27, 28}

Por otra parte, se ha descrito que el perfil de las citocinas Th1 en células mononucleares de sangre periférica y en el FCG de pacientes con periodontitis está disminuido.²⁹⁻³¹

Varios autores reportan que la respuesta Th2 se observa en células mononucleares de tejido gingival y FCG de pacientes con periodontitis.^{25,32-35}

Takeichi O. y cols. han reportado resultados consistentes con la predominancia de las células tipo Th1 o una reducida respuesta Th2 en el tejido de pacientes con periodontitis.³⁶⁻³⁸

Aunado a esto, se ha detectado el RNAm tanto para las Th1 y Th2 en extractos de lesiones de pacientes con periodontitis.²⁹⁻³⁹

Conclusión

Todos los estudios que describen los perfiles de citocinas en la enfermedad periodontal son controversiales debido a la gran diferencia en el material examinado, la metodología utilizada, el uso de diferentes fuentes de células incluyendo extractos de células de tejidos gingivales, células mononucleares de sangre periférica, líneas de células T y clonas, y el uso in vitro de varios componentes de diferentes cepas bacterianas.⁴⁰

Sin embargo, el grupo de Gemmell E. concluye que los diferentes subtipos de células T que predominan en las diferentes fases de la enfermedad y la incapacidad para determinar la actividad clínica es la principal limitación en todos los estudios.¹¹

CIORe
CENTRO DE IMPLANTOLOGÍA ORAL Y REHABILITACIÓN

DIO®
DENTAL IMPLANT OSSEO

Sistema de Implantes Dentales

- 1. DIPLOMADO DE IMPLANTOLOGÍA
- 2. ELEVACIÓN DE PISO DEL SENO MAXILAR
- 3. DIPLOMADO EN PERIODONCIA
- 4. CURSO DE PRÓTESIS SOBRE IMPLANTES OSEOINTEGRADOS
- 5. CURSO QUIRÚRGICO POST-GRADO
- 6. REHABILITACIÓN IMPLANTES UNITARIOS
- 7. CURSO TEORICÓ / BÁSICO DE REHABILITACIÓN SOBRE IMPLANTES

Ciore DIO
Obrero Mundial No. 919
Colonia Alamos C.P. 03400
México, D.F.
Teléfonos: 5530-7207
5538-6442

CENTRO DE IMPLANTOLOGÍA ORAL Y REHABILITACIÓN, S.C.
50.96.44.94
EJE CENTRAL 805, COL. PORTALES,
C.P. 03300, MÉXICO, D.F.
info@ciore.com.mx
leticiag@ciore.com.mx

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Offenbacher S. "Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systemic review." *Int J Obst Gynecol* 2006; 113:135-143.
- Flemming TF. "Periodontitis." *Annals of Periodontology* 1999; 4:32.
- Bogges KA, Edelstein BL. "Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health." *Matern Child Health J* 2006; 10: S169-74.
- Slots J. "The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis." *Scand J Dent Res* 1976; 84:1-10.
- Moore WEC, Moore LVH. "The bacteria of periodontal diseases." *Periodontol* 2000 1994; 5: 66-77.
- Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. "Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*." *Periodontol* 2000. 1999;20:136-67.
- Armitage, GC. "Development of a classification system for periodontal diseases and conditions." *Ann Periodontol* 1999; 4:1-6.
- "Concensus report on periodontal disease: Pathogenesis and microbial factors". *Ann Periodontol* 1996; 14: 9-11.
- Page RC. "The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversión of a paradigm." *Ann Periodontol* 1998; 108-120.
- Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. "Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease." *Periodontol* 2000 1997; 14: 112-143.
- Gemmell E, Seymour GJ. "Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease." *Periodontology* 2000 2004; 35: 21-1.
- Nakajima T, Yamazaki K, Cullinan MP, Gemmell E, Seymour GJ. "T cell antigen specificity in humans following stimulation with *Porphyromonas gingivalis*." *Arch Oral Biol* 1999; 44: 1045-1053.
- Ukai T, Mori Y, Onoyama M, Hara Y. "Immunohistological study of interferon-gamma and interleukin-4 bearing cells in humans periodontitis." *Acta Oral Biol* 2001; 46:901-8.
- Gemmell E, Grieco DA, Cullinan MP, Westerman B, Seymour GJ. "The proportion of interleukin-4, interferon 10 positive cells in *Porphyromonas gingivalis*-specific T cell lines established from *P. gingivalis*-positive subjects." *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14: 267-274.
- Kobayashi H, Nagasawa T, Aramaki M, Mahanonda R, Ishikawa I. "Individual diversities in interferon gamma production by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with periodontopathic bacteria." *J Periodontol Res* 2000;35:319-28.
- Sakai A, Ohshima M, Sugano N, Otsuka Kichbee, Ito K. "Profiling the cytokines in Gingival Crevicular Fluid Using a Cytokine Antibody Array." *J Periodontol* 2006; 77: 856-864.
- Garlet P, Martins Jr W, Ferreira BR, Milanezi CM, Silva JS. "Patterns of chemokines and receptors expression in different forms of human periodontal disease." *J Periodontol Res* 2003; 38:210-217.
- Havemose AP, Korsbaek LS, Stoltze K, Bendtzen K, Holmstrup P. "Cytokine profile in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis." *J Periodontol* 2005; 76:2276-2285.
- Suaréz LJ, Ocampo AM, Dueñas RE, Rodríguez A. "Relative proportions of T-cell subpopulations and cytokines that mediate and regulate the adaptive immune response in patients with aggressive periodontitis." *J Periodontol* 2004; 75: 1209-5.
- Gorska RG, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K. "Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis." *J Clin Periodontol* 2003; 30: 1046-52.
- Tanaka, S, Fakher M, Barbour SE, Schenkein HA, Tew JG. "Influence of pro-inflammatory cytokines on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* specific IgG responses." *J Periodont Res* 2006; 41: 1-9.
- Mossman, T. R, Coffman, R. L. "Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties." *Ann Rev Immunol* 1989; 7, 145-73.
- Modlin RL, Nutman TB. "Type 2 cytokines and negative immune regulation in human infections." *Curr Opin Immunol* 1993; 5: 511-517.
- Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. "Some Microbiological and histopathological features of periodontal disease in man." *J Periodontol* 1980; 51:264-269.
- Reinhardt RA, Bolton RW, Mc Donald TL, DuBois LM, Kaldahl WB. "In situ lymphocyte subpopulation from active versus stable periodontal sites." *J Periodontol* 1988; 59:656-670.
- Sreenivasan P, Misra RS, Wilfred D, Nath I. "Leprosy patients showing T helper 1-like cytokine profile with differential expression of interleukin-10 during type 1 and 2 reactions." *Immunology* 1988; 95:529-36.
- Gemmell E, Seymour GJ. "Modulation of immune responses to periodontal bacteria." *Curr Opin Periodontol* 1994; 94: 28-36.
- Seymour GJ, Gemmell E, Reinhardt RA, Eastcott J, Taubman MA. "Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms." *J Periodontol Res* 1993; 28: 478-486.
- Fujihashi K, Yoshiharu J, Beagley KW, et al. "Cytokines and periodontal disease: Immunopathological role of interleukins in chronic inflamed gingival tissues." *J Periodontol* 1993; 64: 400-406.
- Pilon M, Williams-Miller C, Cox DS. "Interleukin-2 levels in gingival crevicular fluid in periodontitis." *J Dent Res* 1991; 70:550.
- Sigusch B, Klinger G, Glockmann E, Simon HU. "Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T lymphocytes." *J Periodontol* 1998; 160:550-554.
- Bartova J, Kratka OZ, Prochazkova J, Krejsa O, Duskova J, Mrklas L, Tlaskalova H, Cukrowska B. "Th1 and Th2 cytokine profile in patients with early onset periodontitis and their healthy siblings." *Mediators Inflamm* 2000; 9:115-120.
- Lappin DF, MacLeod CP, Kerr A, Mitchell T, Kinane DF. "Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue." *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 294-300.
- Tokoro Y, Matsuki Y, Yamamoto T, Suzuki T, Hara K. "Relevance of local Th2-type cytokine mRNA expression in immunocompetent infiltrates in inflamed gingival tissue to periodontal diseases." *Clin Exp Immunol* 1997;107:166-174.
- Yamazaki K, Nakajima T, Aoyagi T, Hara K. "Immunohistological analysis of memory T lymphocytes and activated B lymphocytes in tissues with periodontal disease." *J Periodont Res* 1994; 23:324-334.
- Ebersole JL, Taubman MA. "The protective nature of host responses in periodontal diseases." *Periodontol* 2000 1994; 5: 112-141.
- Takeichi O, Haber J, Kawai T, Smith DJ, Moro I, Taubman MA. "Cytokine profiles of T-lymphocytes from gingival tissues with pathological pocketing." *J Dent Res* 2000; 79: 1548-1555.
- Salvi GE, Brown CE, Fujihashi K, Kiyono H, Smith FW, Beck JD, Offenbacher S. "Inflammatory mediators of terminal dentition in adult early onset periodontitis." *J Periodontol Res* 1998; 33 212-225.
- Prabhu A, Michalowicz BS, Mathur A. "Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis." *J Periodontol* 1996; 67: 515-522.
- Zadeth HH, Nichols FC, Miyasaki KT. The role of the cell-mediated immune response.
- "Periodontal diseases." *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 166-174.
- "Periodontitis". *Periodontol* 2000 1999; 20: 239-288.