



Mecanismos inflamatorios en la destrucción periodontal

Diana Laura Solís-Suárez,* Isaac Obed Pérez-Martínez,§ Ana Lilia García-Hernández*

* Laboratorio de Investigación Odontológica. Sección Inmunidad Oral y Regulación Ósea, FES Iztacala,

§ Laboratorio de Investigación Odontológica. Sección Neurobiología de las Sensaciones Orales, FES Iztacala.

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

RESUMEN

La enfermedad periodontal se inicia por la presencia de bacterias. Sin embargo, la inflamación es la principal causa de su cronicidad y la destrucción de los tejidos periodontales, principalmente del hueso alveolar que conduce al edentulismo. Los mecanismos que llevan a la destrucción de los tejidos incluyen el incremento no regulado de mediadores inflamatorios y alteraciones en los mecanismos de resolución de la inflamación. El carácter silencioso e indoloro de la patología ocasiona que el padecimiento sea ignorado permitiendo su evolución a cuadros crónicos y severos, por lo que su incidencia es alta. La presente revisión describe los mecanismos moleculares y celulares de la inflamación durante el progreso de la EP, así como su participación en la destrucción de los tejidos de soporte. El conocimiento de la patogénesis de la EP con base en la inflamación crónica podría brindar opciones terapéuticas novedosas para la reducción de la EP y sus repercusiones.

Palabras clave: Enfermedad periodontal, citocinas periodontales, resolución de la inflamación, inmunología periodontal.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP) se puede definir de forma integral como un grupo de alteraciones complejas de carácter inflamatorio e infeccioso que afectan al periodonto,¹ y que en estados avanzados resulta en la destrucción de los tejidos de soporte del diente. La EP es la segunda patología más común de la cavidad oral precedida por la caries dental. A pesar de que se han realizado grandes esfuerzos por determinar las poblaciones que padezcan algún tipo de enfermedad periodontal, aún no existen cifras epidemiológicas exactas debido a que la mayoría de los estudios no usan muestras representativas y difieren en los parámetros de evaluación;²⁻⁴ sin embargo, se estima que 90% de la población mundial ha padecido algún tipo de EP.^{5,6} Durante el estudio *The Global Burden of Disease* que evaluó distintas enfermedades crónicas durante los años 1990, 2005 y 2010, se catalogó a la periodontitis severa como la sexta enfermedad en cabeza y cuello más común y la segunda enfermedad dental con mayor prevalencia en adultos.^{7,8}

Por lo general se han descrito dos grupos principales de enfermedad periodontal: gingivitis y periodonti-

tis. La primera es considerada un estado inicial de inflamación en las encías, limitada a los tejidos blandos adyacentes al diente y que con un plan de tratamiento adecuado es posible revertirla, mientras que la segunda se refiere a la inflamación crónica de los tejidos de soporte del diente que resulta en la degradación de hueso alveolar, del cemento radicular, la destrucción de inserción de las fibras de ligamento periodontal y finalmente, la pérdida de los órganos dentarios.⁹ Aunque la gingivitis y la periodontitis inducidas por la presencia de biofilm son las formas más frecuentes de enfermedad periodontal, existen otros factores que complementan su diagnóstico.¹⁰

El sistema de clasificación para el diagnóstico de enfermedades periodontales que se usa en la actualidad se propuso en el año 1999 durante el Taller Internacional para la Clasificación de la Enfermedad Periodontal y fue aprobado por la Academia Americana de Periodoncia.¹¹ Al contrario de las ediciones anteriores, en esta clasificación se introdujo un apartado para las enfermedades gingivales, se discontinúa el uso de términos relacionados a la edad y la velocidad de progresión de la enfermedad periodontal, se agregó un apartado para enfermedades necrotizantes en el que se encuentran tanto la periodontitis como la gingivitis, se añadieron categorías separadas para abscesos del periodonto y enfermedades asociadas a lesiones endodónticas. Además, se toma en consideración la periodontitis como una manifestación de distintas alteraciones sistémicas. Con las modificaciones realizadas se disminuyó la dificultad para establecer a qué grupo pertenece realmente el padecimiento de cada

Recibido: Octubre 2017. Aceptado: Junio 2018.

© 2019 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



paciente, ya que esta clasificación ofrece un criterio más amplio y conciso.^{10,12}

ETIPATOGÉNESIS

El inicio y desarrollo de la EP son originados por organismos patógenos tales como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*,^{13,14} que tienen la capacidad de multiplicarse y persistir en el periodonto. El aumento de bacterias provoca la activación de la respuesta inmunitaria inflamatoria y que, de no resolverse, se convierte en un proceso crónico. En conjunto, la infección y la inflamación conllevan al deterioro de los tejidos periodontales. Hoy en día se sabe que la prevalencia y agravamiento de la EP se debe a factores adicionales como la genética, el estado inmunológico del paciente, problemas hormonales, enfermedades sistémicas como la diabetes o patologías cardiovasculares, el tipo de dieta, tabaquismo y elementos sociodemográficos. Todos estos factores también se consideran determinantes para promover la inflamación y destrucción periodontal.^{8,15,16}

La respuesta inicial a nivel local ante la presencia de bacterias y sus productos activa la inmunidad innata, lo cual resulta en la liberación de altas concentraciones de citocinas, quimiocinas, óxido nítrico (ON), prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX), leucotrienos (LT) y la activación de metaloproteasas de matriz (MMPs). Todos estos mediadores son sintetizados por células epiteliales, leucocitos, linfocitos y fibroblastos de los tejidos gingivales^{17,18} y por lo tanto, provocan inflamación periodontal.

Bajo condiciones de salud normales, la inflamación entra a un ciclo de resolución programado¹⁵ cuyo objetivo es delimitar la zona de daño, eliminar el agente patógeno de forma local, limpiar la zona y posteriormente echar a andar mecanismos de resolución de la inflamación, enfocada a la reparación de los tejidos dañados y el restablecimiento de la fisiología periodontal.¹⁹⁻²¹ En el caso de la periodontitis, en la que prevalece la inflamación y se convierte en crónica, se sabe que existe una falta de regulación o disfunción en las vías de resolución de la inflamación, por lo que se agrava la destrucción de los tejidos periodontales.²²

INFLAMACIÓN PERIODONTAL

Con base en las características clínicas e histológicas que se observan durante la enfermedad periodontal, Page y Schroeder describieron el avance de la inflamación periodontal, el cual se puede dividir en cuatro etapas: lesión inicial, lesión temprana, lesión

establecida y lesión avanzada.^{22,23} En esta revisión partimos de esta división para describir los mecanismos inflamatorios que intervienen en el desarrollo de la enfermedad periodontal y la destrucción de los tejidos (Figura 1).

Lesión inicial. En el periodonto, el primer tejido que tiene contacto con las bacterias potencialmente patógenas es el epitelio gingival, que por sus características proporciona una barrera de defensa.²⁴ Además, las células epiteliales son capaces de producir y secretar péptidos antimicrobianos como las defensinas y citocinas inflamatorias como la IL-1, IL-6, TNF- α ante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) por los receptores tipo Toll (TLRs).²⁵

El epitelio gingival ante un daño tisular o bacterias patógenas es capaz de iniciar la respuesta inflamatoria (Figura 1B).

Inmersas en el epitelio se encuentran las células de Langerhans, son células dendríticas muy reactivas a la acumulación de bacterias de la placa dentobacteriana.²⁶ Se encuentran orientadas con sus dendritas hacia la superficie bucal con el objetivo de captar antígenos mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) y procesarlos. En estadios tempranos de la enfermedad periodontal, las células de Langerhans migran cerca de la agresión en la gingivitis, cuando la gingivitis se convierte en crónica, estas células migran hacia capas más profundas en el tejido hacia la lámina propia, donde pueden pasar el antígeno a otras células dendríticas plasmacitoides, y éstas a su vez viajan por los vasos linfáticos al nódulo linfático más cercano para presentar el antígeno a los linfocitos.²⁷

Lesión temprana. La respuesta inflamatoria propiamente dicha se lleva a cabo en la lámina gingival, es decir, en el tejido conectivo, donde radican los macrófagos que se activan por las citocinas provenientes del epitelio y sintetizan más citocinas, prostaglandinas y quimiocinas.²⁰ En el tejido conectivo encontramos además células cebadas que se degranulan en respuesta a estímulos bacterianos, liberando histamina,²⁸ un vasodilatador potente que induce cambios vasculares, que junto con las citocinas y con la prostaglandina E2 (PGE2)²⁹ activan a las células endoteliales para que expresen selectinas y cadherinas. Esto permite la salida de células polimorfonucleares del torrente sanguíneo al tejido conectivo. En su mayoría y por su abundancia, neutrófilos.³⁰

Los neutrófilos actúan rápidamente ante la formación de nichos bacterianos en la lengua, la superficie de los dientes y en la mucosa periodontal, contienen una batería amplia de PRRs como los TLRs, receptores tipo NOD, receptores de lectina (CLR) y basure-

ros, que al unirse a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) inducen su activación para la fagocitosis o la formación de NETs.^{25,26}

Los mediadores proinflamatorios liberados por las células epiteliales, los macrófagos, las células cebadas y los polimorfonucleares, en especial la IL-1 IL-6, IL-8 y el TNF- α e histamina, amplifican la inflamación,

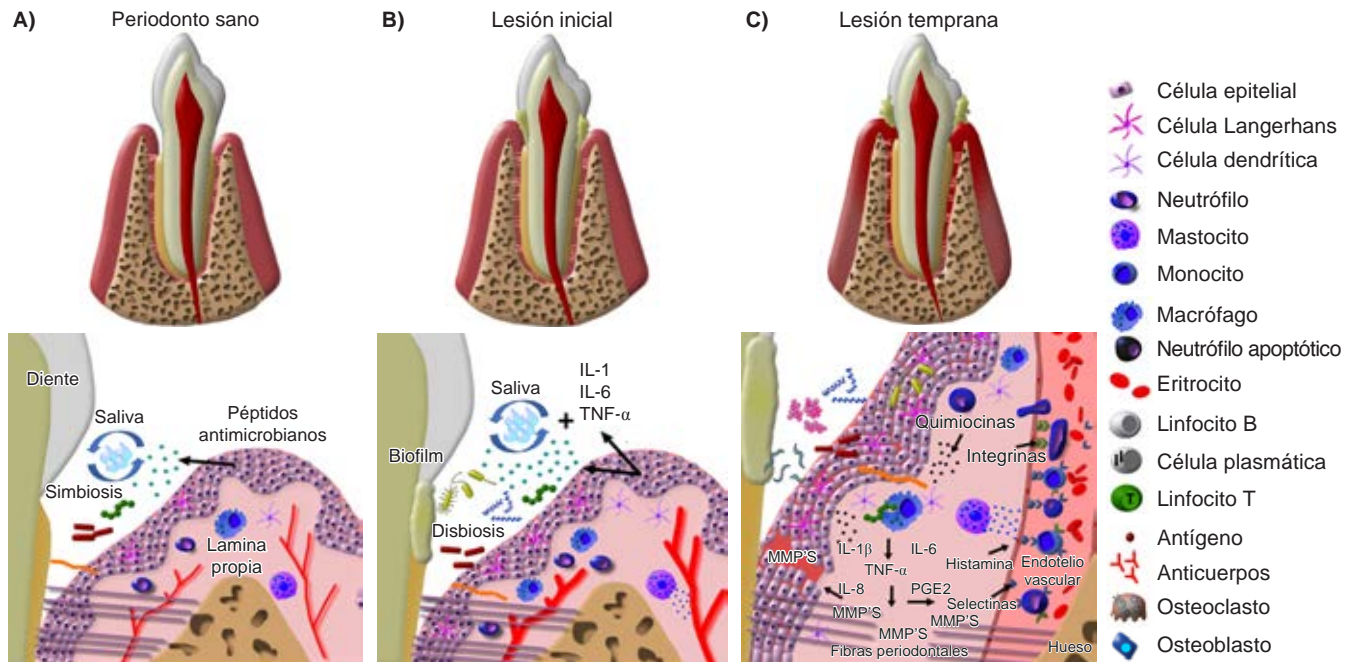
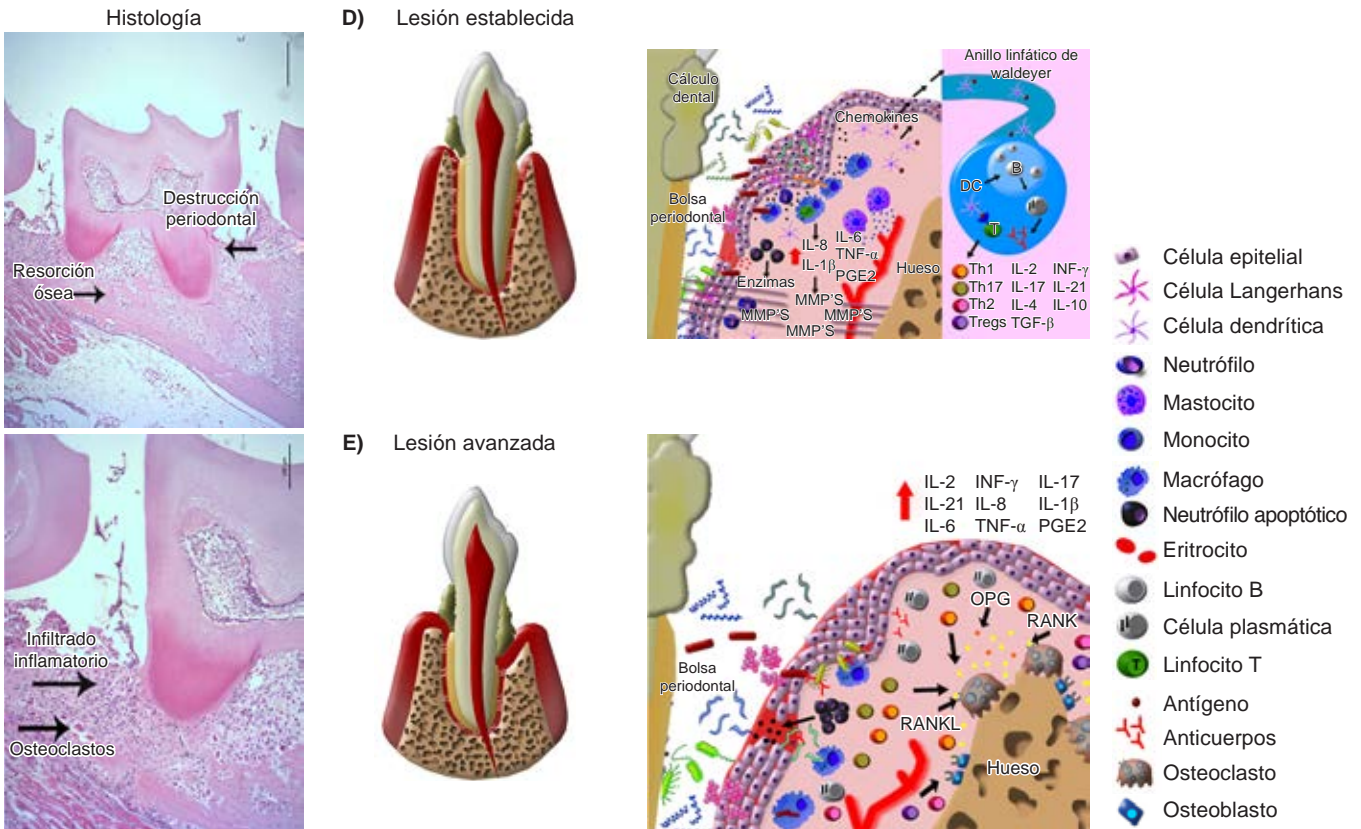


Figura 1: Progresión de la EP, se resaltan sus características clínicas e histológicas. **A)** Periodonto sano con microbiota normal. El epitelio gingival y la saliva producen péptidos antimicrobianos como barrera de defensa. Algunas células de defensa mantienen la homeostasis. **B)** La formación de la placa ocasiona una disbiosis entre las bacterias comensales y patógenas. Las células epiteliales producen mayores cantidades de péptidos e inician la producción de citocinas proinflamatorias, mientras que las células cebadas liberan histamina para causar vasodilatación y las células de Langerhans tratan de capturar el antígeno. En esta fase, aún no se observan cambios clínicos significativos. **C)** La histamina activa el endotelio vascular para la expresión de selectinas e integrinas y promover el tránsito de fagocitos hacia el sitio de la lesión gracias a la atracción de las quimiocinas. Los macrófagos producen grandes cantidades de citocinas, PGE₂ y MMPs, responsables de la degradación de los tejidos. Clínicamente se aprecia edema y eritema gingival. **D)** Las células dendríticas viajan a los nódulos linfáticos más cercanos para la presentación de antígeno. La diferenciación de la respuesta Th1 y Th17 se da principalmente mientras que los linfocitos B maduran células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos. En este punto la muerte masiva de neutrófilos contribuye a la diseminación de enzimas degradantes, además de que el sistema inmunológico es incapaz de contrarrestar la carga bacteriana y la inflamación no se resuelve. Los cambios clínicos incluyen: formación de la bolsa periodontal y sangrado. **E)** La respuesta Th1 y Th17 causa un desbalance en el metabolismo óseo que favorece la unión del sistema RANK-RANKL y subsecuentemente, la activación de osteoclastos para la resorción del hueso alveolar. La inflamación se perpetúa y se forma tejido de granulación.

Progression of periodontal disease, clinical and histological characteristics: A) Healthy periodontium with normal microbiota. The gingival epithelium and saliva produce antimicrobial peptides as defense barrier. Some defense cells maintain homeostasis. B) The formation of the dental plaque causes dysbiosis between commensal and pathogenic bacteria. Epithelial cells produce higher amounts of peptides and initiate the production of pro-inflammatory cytokines, while mast cells release histamine to cause vasodilation and Langerhans cells try to capture the antigen. At this stage, no significant clinical changes are yet observed. C) Histamine activates the vascular endothelium for the expression of selectins and integrins and promotes the trafficking of phagocytes to the site of the injury by attracting chemokines. Macrophages produce large amounts of cytokines, PGE₂ and MMPs, responsible for tissue degradation. Clinically, edema and gingival erythema are observed. D) Dendritic cells travel to the nearest lymph nodes for antigen presentation. Differentiation of TH1 and TH17 response occurs while B lymphocytes mature plasma cells producing specific antibodies. At this point the massive death of neutrophils contributes to the spread of degrading enzymes; in addition, the immune system is unable to counteract the bacterial load and inflammation remains unresolved. Clinical changes include periodontal pocket formation and bleeding. E) The TH1 and TH17 response causes an imbalance in bone metabolism that favors the binding of RANK-RANKL and subsequent activation of osteoclasts for the resorption of alveolar bone. Inflammation is perpetuated and granulation tissue forms.



Continúa la figura 1.

lo que provoca la activación de MMPs responsables de la degradación del tejido conectivo de la encía y ligamento periodontal.³¹ Las células epiteliales, debido a su tasa de proliferación rápida, proliferan apicalmente hacia la superficie radicular, aumentando la profundidad de las bolsas periodontales y creando un ambiente idóneo para la supervivencia de bacterias anaerobias.^{14,32} Se calcula que de 60 a 70% del colágeno de los tejidos gingivales ha sido degradado durante esta reacción, pero el hueso alveolar aún está intacto y aún es reversible (*Figura 1C*).

En esta etapa de la EP, la vasta respuesta inflamatoria es capaz de eliminar y neutralizar los agentes nocivos que iniciaron la agresión, lo que lleva a la producción de moléculas antiinflamatorias y reguladoras de la inflamación como la IL-10, la prostaglandina D2 (PGD2), lipoxinas y resolvinas, entre otras, que llevan a la resolución exitosa de la inflamación. El fracaso de este proceso conduce inevitablemente a la inflamación crónica, la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa²¹ y al desarrollo de la periodontitis crónica de forma irreversible.

Diversos estudios se han enfocado a investigar los mecanismos que llevan al fracaso de la resolu-

ción de la inflamación y el desarrollo de la inflamación crónica.

En este sentido, se ha observado que los neutrófilos pueden tener un papel dual en la inflamación, ya que pueden actuar como efectores netos antimicrobianos durante la inflamación aguda, pero también pueden activar o suprimir la actividad de otros leucocitos de la respuesta innata y adaptativa. Ejemplo de ello es la producción del factor de crecimiento transformante β -1 por parte de los neutrófilos que disminuye la capacidad de activación de los macrófagos. Los neutrófilos también producen el factor estimulador de linfocitos B (BLyS) y del ligando inductor de proliferación (APRIL), que aumentan la supervivencia y proliferación de linfocitos B así como su maduración hacia células plasmáticas.³³ Por lo tanto, se considera que los neutrófilos no sólo pueden contribuir a controlar el estado inflamatorio, sino además a promover su evolución o cronicidad.

En la EP se sabe que el número de neutrófilos es elevado y que tienen una vida media más larga, al mismo tiempo, la función y actividad de los neutrófilos se encuentra alterada, ya que se ve afectada su capacidad de adhesión, su respuesta ante la quimiotaxis

o en la fagocitosis.³⁴ La explicación a este fenómeno es que ante la constante interacción de los neutrófilos con bacterias y sus productos, éstos mueren en grandes cantidades. La acumulación y muerte masiva de estas células es una de las principales causas de degradación de los tejidos durante la periodontitis, debido a que sus gránulos citoplasmáticos contienen varias enzimas que al ser liberadas degradan los elementos estructurales de los tejidos y la matriz extracelular.³⁵

Además, la incapacidad de los neutrófilos y macrófagos para neutralizar agentes patógenos lleva a la cronicidad de la inflamación y la activación de la inmunidad adaptativa.

También se ha señalado que las deficiencias inmunológicas son causantes de la inflamación crónica, por ejemplo, la enfermedad granulomatosa crónica ocasionada por una infección severa y prolongada resulta de la inhabilidad de las células fagocíticas para producir superóxido debido a un daño en la NADPH oxidasa, esto provoca una predisposición de infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes,³³ otro ejemplo son los polimorfismos de las citocinas proinflamatorias como la IL-6, la IL-1 o el TNF α que provocan la ampliación de la inflamación.³⁶

Lesión establecida. En esta etapa las células dendríticas viajan al nódulo linfático más cercano y presentan el antígeno a los linfocitos T con el TCR específico para tal antígeno.³⁷ Como respuesta, los linfocitos proliferan de forma clonal dando lugar a la respuesta inmunitaria celular dependiendo de la respuesta T ayudadora (TH): Th1, Th2, Th17 o T reguladoras (Treg)³⁰ (Figura 1D). Su importancia en el desarrollo de la periodontitis aún no es del todo clara ni el momento en el que participan cada una de estas respuestas. Los linfocitos Th1 y Th17 son importantes en las primeras etapas de la periodontitis crónica, mientras que los linfocitos Th2 son relevantes en etapas posteriores.²⁴ Los linfocitos T, especialmente los T CD4+, desempeñan un papel esencial para discriminar entre organismos dañinos y no dañinos, los subtipos Th1 y Th17 promueven el desarrollo del proceso inflamatorio^{25,38} de forma que, en vez de reparar los tejidos, tienen el potencial para estimular la producción de citocinas proinflamatorias y la osteoclastogénesis, causantes del progreso de la periodontitis.^{37,39}

En los últimos años se ha descrito que los subtipos de células Th17 y Treg se encargan de balancear la respuesta inmunitaria, ya que son antagonistas con función efectora y supresora respectivamente.^{22,35} Las células Th17 están involucradas en diversas enfermedades de tipo autoinmune y desórdenes inflamatorios. En la enfermedad periodontal se ha observado un in-

cremento en la producción de la IL-17, falta determinar el mecanismo mediante el cual se origina y su contribución en la destrucción periodontal.⁴⁰ Por otro lado, las Tregs tienen la capacidad de inhibir la activación, proliferación de linfocitos T y producción de anticuerpos de los linfocitos B.³⁹ Varias investigaciones han demostrado que los Treg se acumulan en los tejidos gingivales durante la enfermedad periodontal en seres humanos y en modelos experimentales y ayudan a proteger al huésped contra la inflamación dañina.⁴¹

En otras investigaciones se ha señalado que las células dendríticas son responsables de la cronicidad de la inflamación. Esto debido a que se han identificado diferentes poblaciones de células dendríticas capaces de regular la respuesta inflamatoria por medio de la producción de ácido retinoico, TGF β e IL-10, lo que genera linfocitos T reguladores (Treg) encargados de suprimir la activación de linfocitos T iniciada por estímulos débiles y la retroalimentación de la magnitud de la respuesta mediada por los linfocitos Th efectoras.⁴⁰ Sin embargo, aún no se ha establecido el rol específico de las células dendríticas reguladoras durante la EP.

Aunque la activación y maduración de células B es un paso importante para la respuesta mediada por anticuerpos, aún no se comprende bien la transición de la lesión establecida dominada por células T hacia una lesión avanzada en la que predominan las células B.

Lesión avanzada. Los linfocitos B en conjunto con las células plasmáticas se acumulan en las paredes del surco o de las bolsas periodontales para producir inmunoglobulinas específicas contra los antígenos y así promover la fagocitosis.⁴² Por último, los tejidos afectados por la periodontitis son colonizados por ambos tipos de linfocitos, siendo los linfocitos B los que se encuentran en mayor proporción.⁴³ Hasta ahora se sabe que, en el caso de la periodontitis severa, los linfocitos B también pueden ser considerados células presentadoras de antígeno o pueden propiciar la presentación de antígeno, por lo que se ha sugerido que aumentan la activación y expansión clonal de los linfocitos T; sin embargo, aún no se ha establecido su función específica.^{9,42} Los linfocitos T y B además tienen una participación significativa en la producción de RANKL, al unirse al RANK en los osteoclastos los activa, lo cual ocasiona la destrucción de hueso alveolar^{43,44} (Figura 1E).

La inflamación crónica severa conduce a la resorción ósea alveolar osteoclástica. Las citocinas y prostaglandinas producidas por los leucocitos inducen en los linfocitos T, B y en los osteoblastos la producción de RANKL, que al unirse a su receptor RANK en los precursores osteoclasteoclastos, inducen su maduración o la activación de los osteoclastos ya formados.²² La resorción ósea alveolar que comienza con

el aplanamiento de la cresta alveolar (pérdida ósea horizontal), conforme existe un avance más severo de la lesión se expande apicalmente (pérdida ósea vertical), también se provoca la degradación de las fibras del ligamento periodontal por la activación de las MMPs y la formación de tejido de granulación. Esta situación persiste hasta que el diente se queda sin tejidos de soporte y se exfolia o hasta que se eliminan las bacterias y se remueve el tejido de granulación.²⁶

MOLÉCULAS INFLAMATORIAS INVOLUCRADAS EN LA DESTRUCCIÓN PERIODONTAL

Está claro que la respuesta inmunitaria desequilibrada y agresiva que subyace a la patogénesis de la enfermedad periodontal es una causa importante de la destrucción de los tejidos. El conocimiento de las moléculas inflamatorias que participan en la destrucción periodontal puede llevar al diseño de terapias que puedan regular su actividad.

Citocinas

Las citocinas son proteínas⁹ liberadas principalmente por macrófagos y linfocitos T.⁴⁵

La participación de las citocinas es fundamental en la inflamación. Su regulación está dada por la presencia de citocinas de tipo proinflamatorio vs. antiinflamatorio, aunque algunas pueden tener ambas propiedades.⁴⁶

Durante múltiples estudios en pacientes con gingivitis o periodontitis se identificó un desbalance entre estas citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en el líquido crevicular gingival, siendo más abundantes las de tipo proinflamatorio como la IL-1 β , IL-6, TNF α .⁴⁷ Las citocinas proinflamatorias actúan en conjunto activando otras proteínas que participan en la destrucción de los tejidos periodontales como las MMPs, mientras que las antiinflamatorias inhiben estos mecanismos.

La participación de citocinas proinflamatorias incluye principalmente la IL-1 β , responsable de la activación de osteoclastos a través de la vía RANKL/OPG.¹⁹ Ésta también es capaz de alterar la adherencia de los neutrófilos, así como los procesos de quimiotaxis y fagocitosis.⁴⁸ También se le ha relacionado con el incremento de TNF- α , producido por monocitos y macrófagos.²²

El TNF- α afecta la migración celular mediante el aumento de las moléculas de adhesión para los neutrófilos. De esta manera se acumulan grandes cantidades de fagocitos durante la periodontitis.¹⁹ Por otra parte, el TNF- α estimula la producción de quimiocinas, citocinas (IL-6) y prostaglandinas (PGE2) causantes de la degradación de la matriz extracelular, la resorción ósea y la inhibición de la síntesis de colágena.^{9,49}

La IL-6 se encarga de regular la síntesis de PGE2,²⁵ contribuye a la diferenciación y proliferación de linfocitos B y macrófagos,⁴⁹ induce la formación de osteoclastos y es un potente estimulador de la expresión de MMPs.⁴⁷

De forma similar, el INF- γ promueve la maduración de linfocitos B, la secreción de inmunoglobulinas⁹ y potencializa la presentación de antígeno. Diversas publicaciones han comprobado que también incrementa el TNF- α y la IL-1 β , que a su vez activan el sistema de resorción ósea por medio de la unión del RANK-RANKL los cuales están asociados con la periodontitis severa.

Como se mencionó con anterioridad, en años recientes la IL-17 ha ganado importancia debido a su contribución en la cronicidad de la inflamación en lesiones periodontales severas.⁵⁰ La IL-17 actúa directamente en la destrucción de los tejidos mediante la activación de células residentes del periodonto tales como fibroblastos y osteoclastos.²⁵

En contraste, las citocinas antiinflamatorias trabajan para promover la resolución de la inflamación. Por ejemplo, la IL-10 reduce la respuesta Th1 y aumenta la Th2, mientras que suprime la excesiva presencia de macrófagos además de que contrarresta a las MMPs y las vías de señalización del RANKL, limitando así la destrucción de los tejidos.⁹

Otro ejemplo es la IL-4 es un factor fundamental para regulación inmune negativa por medio de la inhibición de la diferenciación de las respuestas Th1 y Th17,⁴⁷ lo que evita las funciones de citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1 β . Las MMPs y el RANKL también son atenuados por la IL-4.¹

Quimiocinas

Son pequeñas proteínas de la superfamilia de las citocinas, ligadas a la heparina, con acción quimiotáctica, pueden ser sintetizadas por células mesenquimales, endoteliales, epiteliales y leucocitos. Tienen gran valor para la migración de células con función fagocítica hacia sitios de infección, tienen influencia también en procesos como la angiogénesis, apoptosis y metástasis tumoral.¹⁷

Las quimiocinas participan en la fisiología y patología del metabolismo óseo, ya que emiten señales esenciales para el tráfico y activación de osteoclastos y osteoblastos contribuyendo a la remodelación ósea.⁹

Prostaglandinas

Pertencen al grupo de lípidos conocidos como eicosanoides, derivadas del ácido araquidónico. Se ha reportado que durante la inflamación gingival se sintetizan grandes cantidades de prostaglandinas,

en especial la PGE2, la cual tiene una gran variedad de efectos proinflamatorios, ya que es causante del efecto llamarada y prurito mediante la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular, además es un potente estimulador de la resorción del hueso alveolar por medio de la inducción en la proliferación de osteoclastos.^{9,45}

Metaloproteasas de la matriz extracelular

Son enzimas degradantes de la matriz y de los componentes de la membrana, son producidos por células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales, fagocitos y células plasmáticas. Se clasifican en colagenasas, gelatinasas, estromelisininas y matrilisininas dependiendo del sustrato y su estructura molecular. Están relacionadas a importantes procesos fisiológicos como el desarrollo del tejido, remodelación y cicatrización. En la periodontitis ha sido ampliamente demostrada su presencia en tejido periodontal inflamado y en fluidos orales mediante diferentes métodos analíticos.³⁵ Se ha identificado a las MMPs 8 y 9 producidas por neutrófilos como la principal causa de degradación del colágeno intersticial, por lo que contribuyen a la destrucción del tejido periodontal.⁹

Los mecanismos de activación de las MMPs varían dependiendo del tejido y del microambiente en específico. Durante la periodontitis, éstas pueden ser activadas por vía independiente o cascadas cooperativas que involucran proteasas producidas por bacterias y por el huésped.³¹

La excesiva producción de MMPs en el periodonto no sólo es degradante, además afecta el proceso de cicatrización de los tejidos.⁵¹

RANK, RANKL, osteoprotegerina

Actualmente, se ha aceptado que la disrupción en el balance de la actividad de los osteoblastos y osteoclastos por el incremento de productos bacterianos, y sobre todo de las moléculas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF α y PGE2), constituye la principal causa de resorción ósea inducida por la inflamación periodontal.⁹

Durante la respuesta inflamatoria las citocinas pueden inducir la osteoclastogénesis aumentando la expresión del ligando para el factor NF κ B (RANKL) proveniente de los osteoblastos, que al unirse a su receptor RANK en monocitos y osteoclastos induce su diferenciación y activación, a la vez que disminuyen la expresión de osteoprotegerina (OPG), que es ligando señuelo de RANK. De esta forma se promueve la resorción ósea.¹⁸ Diversos estudios experimentales han probado que la cantidad de RANKL detectada en lí-

quido gingivo-crevicular de pacientes con periodontitis en progreso es significativamente mayor en comparación con lesiones de periodontitis inactiva. De ahí que este factor sea considerado como un marcador importante de la resorción ósea asociada a infecciones periodontales.³⁵

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La falta en la regulación de la inflamación y las fallas en los mecanismos de resolución de la inflamación son consideradas elementos esenciales en la etiopatogenia de la EP, por lo que es de vital importancia regular la inflamación y promover su resolución.

Primero debe tomarse en cuenta que la inflamación es un mecanismo de defensa para contener el daño y el uso continuo de AINES selectivos, como tratamiento periodontal puede inducir a inmunosupresiones además de otros efectos adversos.

En años recientes se ha expuesto a las lipoxinas como candidatos para disminuir la inflamación. Las lipoxinas son mediadores lipídicos producidos de forma endógena a través de la vía del ácido araquidónico. Otro ejemplo de moléculas antiinflamatorias son las resolvinas, protectinas y maresinas consideradas agonistas de la inflamación y que son sintetizadas a partir de ácidos grasos Omega-3, de los cuales se han reportado múltiples efectos benéficos para la resolución y control de la inflamación, ya que contribuyen a la resolución inflamatoria y a restaurar la homeostasis tisular, la eliminación de microorganismos y la reducción del dolor, por lo que evitan la cronicidad de la inflamación y permiten un proceso exitoso de cicatrización.⁵²

Los resultados de experimentos tanto en humanos como en modelos animales bajo el uso de estos agonistas para regular la inflamación de forma activa son prometedores.^{53,54} En la EP se ha observado que a través de la producción de moléculas antiinflamatorias se reduce el infiltrado celular de tipo inflamatorio, se incrementa la formación ósea y se acelera el proceso de curación.¹⁵ Es importante mencionar que estos agonistas no eliminan el proceso inflamatorio, sino que son agentes fisiológicos que aceleran la resolución y pueden mejorar la eliminación bacteriana.⁵⁵ Aún es necesario investigar los mecanismos de acción de estos mediadores lipídicos durante la EP, así como el desarrollo de estudios clínicos controlados para determinar su utilidad real.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. Los autores son los únicos responsables del contenido y la escritura de la publicación.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue apoyada y financiada por PAPIIT IN223619 UNAM DGAPA.

Literature review

Mechanisms of inflammation in periodontal destruction

Diana Laura Solís-Suárez,* Isaac Obed Pérez-Martínez,[§] Ana Lilia García-Hernández^{||}

* Bachelor of Dental Surgery, Faculty of Higher Studies, Dental Research Laboratory. Oral Immunity and Bone Regulation Section.

[§] Associated Professor, Dental Research Laboratory. Neurobiology of Oral Sensations Section.

^{||} Associated Professor, Dental Research Laboratory. Oral Immunity and Bone Regulation Section.

FES Iztacala, National Autonomous University of Mexico (UNAM).

ABSTRACT

Periodontal disease (PD) is an alteration caused by bacteria, but inflammation is the main cause of chronicity and periodontal tissue destruction, mainly of alveolar bone, which may lead to edentulism. The mechanisms responsible for this destruction include non-regulated increase of inflammatory mediators and alterations in inflammation resolution pathways. Given the silent and painless character of this pathology, it is usually ignored, so it worsens and may reach severe stages. Hence, PD has a high prevalence. The present review describes the molecular and cellular mechanisms of inflammation in PD progress and the principal immune cells and molecules involved in periodontal destruction. A thorough knowledge of PD pathogenesis based on chronic inflammation could provide novel therapeutic alternatives to reduce PD and treatment shortcomings.

Keywords: Periodontal disease; periodontal cytokines; inflammation resolution; periodontal destruction; periodontal immunology.

INTRODUCTION

Periodontal disease (PD) can be defined as a group of inflammatory and infectious alterations that affect the periodontium¹ and may cause the destruction of the tooth supporting tissues in advanced stages. PD is the second most common pathology of the oral cavity preceded by tooth decay. Great efforts have been made to identify populations with some form of PD, but there are still no exact epidemiological figures because most studies do not use representative samples and differ in evaluation parameters.²⁻⁴ However, it is estimated that 90% of the world's population has had some form of PD.^{5,6} The Global Burden of Disease study, which has evaluated several chronic diseases

during the years 1990, 2005, and 2010, classifies severe periodontitis as the sixth most common head and neck disease and the second most prevalent dental disease in adults.^{7,8}

PD can be broadly divided into two main stages, namely gingivitis and periodontitis. The first is an initial state of inflammation in the gums, limited to the soft tissues adjacent to the tooth and reversible with an appropriate treatment, whereas the second refers to chronic inflammation of tooth support tissues resulting in degradation of alveolar bone and root cement, destruction of insertion of periodontal ligament fibers, and finally, tooth loss.⁹ Although gingivitis and periodontitis induced by the presence of biofilm are the most common forms of PD, there are other factors that complement the diagnosis of this condition.¹⁰

The classification system for the diagnosis of PD used today was proposed in 1999, at the International Workshop for the Classification of Periodontal Disease, approved by the American Academy of Periodontics.¹¹ In the 1999 classification, a section was introduced for gingival diseases, the use of age-related terms and rate of progression of PD was discontinued, a section was added for necrotizing diseases in which both periodontitis and gingivitis are found, and separate categories were added for periodontal abscesses and diseases associated with endodontic lesions. In addition, periodontitis was considered as a manifestation of various systemic alterations. The modifications made in 1999 lessened the difficulty of determining the stage of the patient's condition as this classification offers broader and more concise criteria.^{10,12}

ETIOPATHOGENESIS

The onset and development of PD is caused by pathogenic organisms including *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*^{13,14} that multiply and thrive in the periodontium. The increase in bacteria activates the inflammatory immune response which, if not resolved, becomes a chronic process. Overall, infection and inflammation lead to deterioration of periodontal tissues. Today we know that the prevalence and aggravation of PD is due to additional factors, such as genetics, the patient's immune status, hormonal problems, systemic diseases like diabetes or cardiovascular pathologies, type of diet, smoking, and sociodemographic characteristics. All these are also decisive for promoting inflammation and periodontal destruction.^{8,15,16}

At the local level, the initial response to the presence of bacteria and their products is the activation of innate immunity, resulting in the release of high concentrations of cytokines, chemokines, nitric oxide (NO), prostaglandins (PG), thromboxans (TX), leukotrienes (LT), and activation of matrix metalloproteinases (MMPs). All these mediators are synthesized by epithelial cells, leukocytes, lymphocytes, and fibroblasts of gingival tissues,^{17,18} and therefore cause periodontal inflammation.

In healthy individuals, inflammation enters a programmed resolution cycle¹⁵ aimed at limiting the damage zone, removing the pathogen locally, cleaning the area and then starting resolution mechanisms to repair damaged tissues and restore periodontal physiology.¹⁹⁻²¹ In the case of periodontitis, in which inflammation prevails and becomes chronic, there is a lack of regulation or dysfunction in the resolution pathways of inflammation that aggravates the destruction of periodontal tissues.²²

PERIODONTAL INFLAMMATION

Based on the clinical and histological characteristics of periodontal disease, Page and Schroeder examined the progression of periodontal inflammation and divided it into 4 stages: initial lesion, early lesion, established lesion, and advanced lesion.^{22,23} From that division, in the present review we describe the inflammatory mechanisms involved in the development of periodontal disease and tissue destruction (*Figure 1*).

Initial lesion. In the periodontium, the gingival epithelium is the first tissue to come into contact with potentially pathogenic bacteria and provides a defense barrier.²⁴ Epithelial cells are able to produce and secrete antimicrobial peptides such as inflammatory defensins and cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α , among others) before the recognition of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) by Toll-like receptors (TLRs).²⁵

The gingival epithelium, in the event of tissue damage or pathogenic bacteria, is able to initiate the inflammatory response (*Figure 1B*).

In the epithelium, the Langerhans cells are dendritic cells very reactive to the accumulation of bacteria from the dental bacterial plaque.²⁶ These cells are oriented with their dendrites toward the oral surface to detect antigens by means of pattern recognition receptors (PRRs) and process them. In early stages of PD, Langerhans cells migrate near the gingival aggression. When gingivitis becomes chronic, these cells migrate to deeper layers in the tissue, into the dental lamina, where they can carry the antigen to other plasmacytoid dendritic cells, which in turn travel

through the lymph vessels to the nearest lymph node to carry the antigen to the lymphocytes.²⁷

Early lesion. The inflammatory response itself is carried out in the gingival lamina propria, i.e. in the connective tissue, where the macrophages reside. The macrophages are activated by the cytokines from the epithelium and synthesize more cytokines, prostaglandins and chemokines.²⁰ In the connective tissue, we also find mast cells that degranulate in response to bacterial stimuli, releasing histamine,²⁸ a powerful vasodilator that induces vascular changes, which together with cytokines and prostaglandin E₂ (PGE₂)²⁹ activate endothelial cells to express selectins and cadherins. This allows polymorphonuclear cells to exit the bloodstream into connective tissue (mostly and because of its abundance, neutrophils).³⁰

Neutrophils act quickly against the bacterial niches formed in the tongue, the surface of the teeth, and the periodontal mucosa. Neutrophils express an array of PRRs, such as TLRs, NOD-like receptors, lectin receptors (CLR), and scavenger receptors. The recognition of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs) by PRRs induce their activation for phagocytosis or NETs formation.^{25,26}

The pro-inflammatory mediators released by epithelial cells, macrophages, mast cells, and polymorphonuclear cells (especially IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , and histamine) amplify inflammation, causing the activation of MMPs responsible for degradation of the connective tissue of the gingiva and periodontal ligament.³¹ Because of their rapid rate of proliferation, epithelial cells proliferate apically toward the root surface, increasing the depth of periodontal pockets and creating an ideal environment for the survival of anaerobic bacteria.^{14,32} 60 to 70% of the collagen in gingival tissues is estimated to be degraded during this reaction, but the alveolar bone is still intact and the process is still reversible (*Figure 1C*).

At this stage of PD, the vast inflammatory response is able to neutralize and eliminate the harmful agents that initiated the aggression. This reaction brings about the production of anti-inflammatory and inflammation-regulating molecules such as IL-10, prostaglandin D₂ (PGD₂), lipoxins, and resolvins, among others, that lead to the successful resolution of inflammation. Failure of this process inevitably results in chronic inflammation, activation of the adaptive immune response,²¹ and the development of irreversible chronic periodontitis.

Several studies have focused on investigating the mechanisms that lead to the failure of inflammation resolution and the development of chronic inflammation.

In this regard, neutrophils seem to have a dual role in inflammation. They may act as net antimicrobial effectors during acute inflammation, but they can also activate or suppress the activity of other leukocytes of the innate and adaptive response. An example is the neutrophil production of the β -1 transforming growth factor that decreases the activation capacity of macrophages. Neutrophils also produce the B-lymphocyte stimulator (BLyS) and the proliferation-inducing ligand (APRIL); both proteins increase the survival and proliferation of B lymphocytes as well as their maturation into plasma cells.³³ Therefore, neutrophils can not only contribute to controlling the inflammatory state, but also promote their evolution or chronicity.

In PD, the number of neutrophils is known to be high and they have a longer half-life. At the same time, the function and activity of neutrophils is altered, because their adhesion capacity and response to chemotaxis or phagocytosis becomes affected.³⁴ The reason is the constant interaction of neutrophils with bacteria and their products that brings about the death of neutrophils in large quantities. The accumulation and mass death of these cells is one of the main causes of tissue degradation during periodontitis, because their cytoplasmic granules contain several enzymes that, when released, degrade the structural elements of tissues and the extracellular matrix.³⁵

In addition, the inability of neutrophils and macrophages to neutralize pathogens leads to chronic inflammation and the activation of adaptive immunity.

Immune deficiencies have also been identified to produce chronic inflammation, e.g. chronic granulomatous disease caused by a severe and prolonged infection. It results from the inability of phagocytic cells to generate superoxide due to damage to NADPH oxidase; this predisposes to recurrent bacterial and fungal infections.³³ Another example is the polymorphisms of cytokine such as IL-6, IL-1 or TNF α that cause inflammation to be amplified.³⁶

Established lesion. At this stage the dendritic cells travel to the nearest lymph node and show the antigen to the T lymphocytes with the antigen-specific TCR.³⁷ In response, lymphocytes are cloned and proliferate resulting in cellular immune response depending on the T cell help (TH): TH1, TH2, TH17 or T regulatory (Treg) cells³⁰ (*Figure 1D*). The importance of these cells in the development of periodontitis is not yet entirely clear nor the moment at which each of these responses participates. TH1 and TH17 lymphocytes are important in the early stages of chronic periodontitis, whereas TH2 lymphocytes are relevant in later stages.²⁴ T cells, especially CD4+ T cells, play an important role in discriminating between harmful

and non-harmful organisms; subtypes TH1 and TH17 promote the development of the inflammatory process,^{25,38} so that instead of repairing tissues they have the potential to boost the production of pro-inflammatory cytokines and osteoclastogenesis, which cause progress of periodontitis.^{37,39}

In recent years, the subtypes TH17 and Treg have been described as responsible for balancing the immune response, because they are antagonists, i.e., they have an effector and suppressor function respectively.^{22,35} TH17 cells are involved in several autoimmune diseases and inflammatory disorders. In periodontal disease, an increase in IL-17 production has been observed, but the mechanism by which this happens and its contribution to periodontal destruction has not yet been ascertained.⁴⁰ On the other hand, Tregs have the ability to inhibit the activation and proliferation of T lymphocytes and the production of B lymphocyte antibodies.³⁹ Some researches have shown that Tregs accumulate in gingival tissues during PD in humans and experimental models and help protect the host from harmful inflammation.⁴¹

Other investigations have reported that dendritic cells are responsible for the chronicity of inflammation. Different populations of dendritic cells have been identified to regulate the inflammatory response through the production of retinoic acid, TGF β , and IL-10, which generates regulatory T lymphocytes (Treg) that are responsible for suppressing the activation of T lymphocytes started by weak stimuli and feedback of the magnitude of the response mediated by effector TH lymphocytes.⁴⁰ However, the specific role of regulatory dendritic cells during PD has not as yet been established.

Although activation and maturation of B cells is an important step in the antibody-mediated response, the transition from T-cell-dominated established lesion to a B-cell-dominated advanced lesion is not yet well understood.

Advanced lesion. B lymphocytes, together with plasma cells, accumulate in the gingival sulcus or the periodontal pockets to produce specific immunoglobulins against antigens and thus promote phagocytosis.⁴² Finally, tissues affected by periodontitis are colonized by both types of lymphocytes, mostly B lymphocytes.⁴³ So far we know that, in the case of severe periodontitis, B lymphocytes can also be considered antigen-presenting cells or may promote antigen presentation, so it has been suggested that they increase clonal activation and expansion of T-cells. However, their specific function is yet to be determined.^{9,42} T and B lymphocytes also participate significantly in RANKL production, and the binding of the lymphocytes to RANK in the osteoclasts

activate the latter, which causes the destruction of alveolar bone^{43,44} (Figure 1E).

Severe chronic inflammation leads to osteoclastic alveolar bone resorption. Cytokines and prostaglandins produced by leukocytes induce in T and B lymphocytes and osteoblasts the production of RANKL, which by binding to its RANK receptor in osteoclastic precursors induce their maturation or the activation of osteoclasts already formed.²² Alveolar bone resorption begins with flattening of the alveolar crest (horizontal bone loss), but as there is a more severe progression of the lesion it spreads apically (vertical bone loss). In addition, the degradation of periodontal ligament fibers is generated by the activation of MMPs and the formation of granulation tissue. This situation persists until the tooth has no more tissue to support it and exfoliates or until bacteria are eliminated and granulation tissue is removed.²⁶

INFLAMMATORY MOLECULES INVOLVED IN PERIODONTAL DESTRUCTION

Clearly, the unbalanced and aggressive immune response underlying the pathogenesis of periodontal disease is a major cause of tissue destruction. Knowledge of inflammatory molecules involved in periodontal destruction can help design therapies to regulate their activity.

Cytokines

Cytokines are proteins⁹ mainly released by macrophages and T lymphocytes.⁴⁵

Cytokines are critical in inflammation. Its regulation is given by the presence of pro-inflammatory vs anti-inflammatory cytokines, although some may have both properties.⁴⁶

Multiple studies in patients with gingivitis or periodontitis have identified an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the gingival crevicular fluid, the pro-inflammatory type, such as IL-1, IL-6, and TNF- α , being more abundant.⁴⁷ Pro-inflammatory cytokines act together by activating other proteins involved in the destruction of periodontal tissues, such as MMPs, whereas the anti-inflammatory cytokines inhibit these mechanisms.

The main pro-inflammatory cytokine is IL-1 β , responsible for the activation of osteoclasts via the RANK/RANKL/OPG pathway.¹⁹ This cytokine is also capable of altering the adhesion of neutrophils, as well as the processes of chemotaxis and phagocytosis.⁴⁸ In addition, it has been associated with the increase of TNF- α , produced by monocytes and macrophages.²²

The pro-inflammatory cytokine TNF- α affects cell migration as it increases the number of adhesion molecules for neutrophils. Thus, large amounts of phagocytes accumulate during periodontitis.¹⁹ Moreover, TNF- α stimulates the production of chemokines, cytokines (IL-6), and prostaglandins (PGE₂), which cause the degradation of the extracellular matrix, bone resorption, and inhibition of collagen synthesis.^{9,49}

The IL-6 cytokine regulates the synthesis of PGE₂,²⁵ contributes to the differentiation and proliferation of B lymphocytes and macrophages,⁴⁹ induces the formation of osteoclasts, and is a powerful stimulator of MMPs expression.⁴⁷

Similarly, INF- γ promotes B cell maturation and immunoglobulin secretion,⁹ and enhances antigen presentation. Several investigations have found that it also increases TNF- α and IL-1 β ; those cytokines in turn activate the bone resorption system by binding of RANK-RANKL, which are associated with severe periodontitis.

As mentioned above, in recent years IL-17 has gained relevance due to its contribution to the chronicity of inflammation in severe periodontal lesions.⁵⁰ IL-17 acts directly on tissue destruction by activating cells that reside in the periodontium, such as fibroblasts and osteoclasts.²⁵

In contrast, anti-inflammatory cytokines work to promote the resolution of inflammation. For example, IL-10 reduces TH1 response and increases TH2; at the same time, it suppresses the excessive presence of macrophages and counteracts MMPs and RANKL signaling pathways, thus limiting tissue destruction.⁹

Another example is the IL-4 cytokine, which is a key factor for negative immune regulation by inhibiting the differentiation of TH1 and TH17 responses.⁴⁷ This in turn prevents the functions of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β . Likewise, IL-4 decreases MMPs and RANKL expression.¹

Chemokines

Chemokines are small proteins of the superfamily of cytokines; they are linked to heparin and have chemotactic action. These proteins can be synthesized by mesenchymal, endothelial, epithelial, and leukocyte cells. Also, they have great value for the migration of cells with phagocytic function to sites of infection and influence processes such as angiogenesis, apoptosis, and tumor metastasis.¹⁷

Chemokines are involved in the physiology and pathology of bone metabolism by emitting essential signals for the trafficking and activation

of osteoclasts and osteoblasts, thus contributing to bone remodeling.⁹

Prostaglandins

Prostaglandins belong to the group of lipids known as eicosanoids, derived from arachidonic acid. During gingival inflammation, large amounts of prostaglandins are synthesized, especially PGE₂, which has a wide variety of pro-inflammatory effects such as flare and pruritus by vasodilation and increased vascular permeability. Besides, PGE₂ is a powerful stimulator of alveolar bone resorption by induction of osteoclast proliferation.^{9,45}

Matrix metalloproteinases (MMPs)

MMPs are degrading enzymes of the matrix and membrane components; they are produced by epithelial cells, fibroblasts, endothelial cells, phagocytes, and plasma cells. MMPs are classified into collagenases, gelatinases, stromelysins, and matrilysins depending on the substrate and their molecular structure. MMPs are related to important physiological processes, such as tissue development, remodeling and healing. In periodontitis their presence has been widely detected in inflamed periodontal tissue and oral fluids using different analytical methods.³⁵ MMPs 8 and 9 produced by neutrophils have been identified as the main cause of interstitial collagen degradation and thus contribute to the destruction of periodontal tissue.⁹

The activation mechanisms of MMPs vary depending on the specific tissue and microenvironment. During periodontitis, MMPs can be activated independently or by cooperative cell invasion involving proteases produced by bacteria and by the host.³¹

Excessive production of MMPs in the periodontium not only degrades tissues but also affects the process of tissue healing.⁵¹

RANK, RANKL, osteoprotegerin

Currently, it has been accepted that disruption in the balance of osteoblasts and osteoclasts activity due to the increase of bacterial products and especially of pro-inflammatory molecules (IL-1 β , IL-6, TNF- α , and PGE₂) is the main cause of bone resorption induced by periodontal inflammation.⁹

During the inflammatory response, cytokines can induce osteoclastogenesis by increasing ligand expression for the NF κ B(RANKL) factor from osteoblasts, which by binding to its RANK receptor in

monocytes and osteoclasts induces their differentiation and activation, while decreasing the expression of osteoprotectin (OPG), which is a RANK ligand decoy. This promotes bone resorption.¹⁸ Several studies have shown that the amount of RANKL detected in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis in progress is significantly higher compared with the amount detected in inactive periodontitis lesions. Hence this factor is considered an important marker of bone resorption associated with periodontal infections.³⁵

CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

The lack of regulation of inflammation and failures in the inflammation resolution mechanisms are considered essential elements in the etiopathogenesis of PD; therefore, it is of paramount importance to regulate inflammation and promote its resolution.

First it should be noted that inflammation is a defense mechanism to contain damage, and continued use of selective NSAIDs as periodontal treatment can lead to immunosuppression in addition to other adverse effects.

In recent years, lipoxins have been promoted as candidates to reduce inflammation. Lipoxins are lipid mediators endogenously produced through the arachydonic acid pathway. Another example of anti-inflammatory molecules is resolvins, protectins and maresins, which are considered inflammation agonists and are synthesized from Omega-3 fatty acids. These fats have multiple beneficial effects in resolution and control of inflammation, restoration of tissue homeostasis, elimination of microorganisms, and pain reduction, thereby preventing the chronicity of inflammation and enabling a successful process of healing.⁵²

Experiments in both humans and animal models using these agonists to actively regulate inflammation have yielded promising results.^{53,54} In PD, the production of anti-inflammatory molecules reduces the inflammatory cell infiltrate, increases bone formation, and accelerates the healing process.¹⁵ Although these agonists do not eliminate the inflammatory process, they are physiological agents that accelerate resolution and can improve bacterial elimination.⁵⁵ However, it is still necessary to investigate the mechanisms of action of these lipid mediators during PD and to develop controlled clinical studies to determine their actual usefulness.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported and funded by PAPIIT IN223619 UNAM DGAPA.

REFERENCIAS / REFERENCES

1. Gaurilcikaite E, Renton T, Grant AD. The paradox of painless periodontal disease. *Oral Dis*. 2017; 23 (4): 451-463.
2. Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontology 2000*. 2012; 58 (1): 10-25.
3. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontology 2000*. 2002; 29 (1): 7-10.
4. Baelum V, López R. Periodontal disease epidemiology—learned and unlearned? *Periodontology 2000*. 2013; 62 (1): 37-58.
5. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005; 366 (9499): 1809-1820.
6. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J*. 2014; 217 (8): 433-437.
7. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, Flaxman A, Naghavi M, Lopez A et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *J Dent Res*. 2013; 92 (7): 592-597.
8. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology 2000*. 2012; 60 (1): 15-39.
9. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2014; 64 (1): 57-80.
10. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2004; 34 (1): 9-21.
11. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009; 54 (Suppl 1): S11-26.
12. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology—an update. *J Canad Dent Assoc*. 2000; 66 (11): 594-599.
13. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res*. 2003; 82 (2): 82-90.
14. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2001; 25 (1): 8-20.
15. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontology 2000*. 2015; 69 (1): 255-273.
16. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17038.
17. Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2004; 35 (1): 21-41.
18. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008; 79 (8S): 1569-1576.
19. Kayal RA. The role of osteoimmunology in periodontal disease. *BioMed Res Int*. 2013; 2013: 12.
20. Hasturk H, Kantarci A, Van Dyke TE. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Front Immunol*. 2012; 3: 118.
21. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontology 2000*. 2013; 63 (1): 149-164.
22. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. Expert reviews in molecular medicine. *Expert Rev Mol Med*. 2013; 15: e7.
23. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976; 34 (3): 235-249.
24. Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez OA, Dawson D, Morford LA, Huja PE et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2016; 72 (1): 54-75.
25. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 10.
26. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*. 1997; 14 (1): 33-53.
27. Ebersole JL, Dawson DR, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, González OA. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontology 2000*. 2013; 62 (1): 163-202.
28. Lagdive SS, Lagdive SB, Mani A, Anarthe R, Pendyala G, Pawar B et al. Correlation of mast cells in periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol*. 2013; 17 (1): 63-67.
29. Groeger SE, Meyle J. Epithelial barrier and oral bacterial infection. *Periodontol 2000*. 2015; 69 (1): 46-67.
30. Nędzi-Góra M, Kowalski J, Górska R. The immune response in periodontal tissues. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017; 65 (5): 421-429.
31. Sapna G, Gokul S, Bagri-Manjrekar K. Matrix metalloproteinases and periodontal diseases. *Oral Dis*. 2014; 20 (6): 538-550.
32. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett*. 2014; 162 (2): 22-38.
33. Hajishengallis G, Moutsopoulos NM, Hajishengallis E, Chavakis T. Immune and regulatory functions of neutrophils in inflammatory bone loss. *Semin Immunol*. 2016; 28 (2): 146-158.
34. Cortés-Vieyra R, Rosales C, Uribe-Querol E. Neutrophil functions in periodontal homeostasis. *J Immunol Res*. 2016; 2016: 9.
35. Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci*. 2015; 23 (3): 329-355.
36. Maney P, Owens JL. Interleukin polymorphisms in aggressive periodontitis: a literature review. *J Indian Soc Periodontol*. 2015; 19 (2): 131-141.
37. Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013: 503754.
38. Karthikeyan B, Talwar, Arun KV, Kalaivani S. Evaluation of transcription factor that regulates T helper 17 and regulatory T cells function in periodontal health and disease. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015; 7: S672.
39. SabaRiSh R, Rao SR, Lavu V. Natural T regulatory cells (n Treg) in the peripheral blood of healthy subjects and subjects with chronic periodontitis—a pilot study. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10 (3): ZC36-39.
40. Adibrad M, Deyhimi P, Ganjalikhani Hakemi M, Behfarnia P, Shahabuei M, Rafiee L. Signs of the presence of Th17 cells in chronic periodontal disease. *J Periodont Res*. 2012; 47 (4): 525-531.
41. Garlet GP, Cardoso CR, Mariano FS, Claudino M, de Assis GF, Campanelli AP et al. Regulatory T cells attenuate experimental periodontitis progression in mice. *J Clin Periodontol*. 2010; 37 (7): 591-600.
42. Gonzales JR. T-and B-cell subsets in periodontitis. *Periodontology 2000*. 2015; 69 (1): 181-200.
43. Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005; 32 (s6): 87-107.
44. Campbell L, Millhouse E, Malcolm J, Culshaw S. T cells, teeth and tissue destruction—what do T cells do in periodontal disease? *Mol Oral Microbiol*. 2016; 31 (6): 445-456.
45. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 1997; 14 (1): 112-143.
46. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007; 45 (2): 27.
47. Sonnenschein SK, Meyle J. Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis. *Periodontology 2000*. 2015; 69 (1): 221-254.
48. Gomes FIF, Aragão MGB, Barbosa FCB, Bezerra MM, de Paulo Teixeira Pinto V, Chaves HV. Inflammatory cytokines

- interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α - novel biomarkers for the detection of periodontal diseases: a literature review. *J Oral Maxillofac Res.* 2016; 7 (2): e2.
49. Baker PJ. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. *Microbes Infect.* 2000; 2 (10): 1181-1192.
 50. Moutsopoulos NM, Kling HM, Angelov N, Jin W, Palmer RJ, Nares S et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *J Autoimmun.* 2012; 39 (4): 294-303.
 51. Franco C, Patricia H-R, Timo S, Claudia B, Marcela H. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (2): 440.
 52. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB.* 2017; 31 (4): 1273-1288.
 53. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis *in vivo.* *J Immunol (Baltimore, Md : 1950).* 2007; 179 (10): 7021-7029.
 54. Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB.* 2006; 20 (2): 401-403.
 55. Spite M, Norling LV, Summers L, Yang R, Cooper D, Petasis NA et al. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature.* 2009; 461 (7268): 1287-1291.

Dirección para correspondencia/

Mailing address:

Dr. Ana Lilia García-Hernández

E-mail: draalgh@icloud.com