

01421

17



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ACCIÓN DE LAS MMPs EN EL
LIGAMENTO PERIODONTAL**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

EDGAR ENRIQUE ARANA CASTILLO

**DIRECTORA: C.D. LUZ DEL CARMEN
GONZÁLEZ**

México

2003



A

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO:

PRESIDENTE: Q F B FERNANDO JAVIER FRANCO MARTÍNEZ

VOCAL: C D LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ

SECRETARIO: DRA GLORIA GUTIERREZ VENEGAS

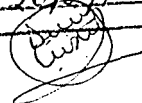
SUPLENTE: C D SILVIA MALDONADO FRIAS

SUPLENTE: BIOL HECTOR GONZÁLEZ AGUILAR

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Edgar Enrique Acuna Castillo

FECHA: 28/04/03

FIRMA: 

B

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIAS:

Con todo mi corazón a mi Madre, quien me dio la enseñanza más grande..... hacerme un hombre de bien y que sus esfuerzos no hayan sido en vano.

TRABAJOS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por iluminar mi camino.

A mi Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme las puertas del conocimiento y darme las herramientas para enfrentar la vida.

A mi querida Facultad de Odontología, por darme la formación profesional y el deseo de superación.

A la C.D. Luz del Carmen González, por su amistad y dirección en el presente trabajo.

A mis profesores, quienes con su apoyo y dedicación tuve la oportunidad de crecer profesional y personalmente.

Al Sr. Hermenegildo Hernández, por brindarme su apoyo y compartir los momentos más importantes.

A mi papá, por darme la herencia más grande, la de realizar una carrera profesional.

A mis abuelos, tíos, y primos quienes me motivaron a cumplir con mis metas.

De manera especial a Eduardo A. Martínez y Judith Martínez, por su comprensión y apoyo.

A mis amigos: Carlos Soria, Alberto Sánchez, Alejandro Ríos, Reyna Herrera, Olga Martínez, Gabriela Quiroz, Mariana Arzac, Selene Olivares, Karina Kurioka, Alba González, Ana María Cruz, Sandra Malagón, Rodrigo Guzmán, Silvia Castellanos, Enrique Anaya, Mustafá, Sra. Lupita Álvarez, por compartir mis alegrías, tristezas y triunfos.

A Merikchain Enriquez, por entregarme su tiempo, dedicación, amor y ser parte de mis grandes logros.

A Erika Córdova, por compartir sueños e ilusiones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE:

1.-Introducción.....	(1)
2.-Antecedentes.....	(2)
3.-Objetivo general.....	(5)
4.-Objetivos específicos.....	(5)
5.-Justificación.....	(5)
6.-Anatomía del periodonto.....	(6)
7.-Enclia.....	(7)
8.-Tejido conectivo.....	(13)
9.-Matriz extracelular.....	(19)
10.-Ligamento periodontal.....	(21)
11.-Cemento radicular.....	(23)
12.-Hueso alveolar.....	(23)
13.-MMPs un delicado equilibrio entre daño y reparación.....	(24)
14.-Familia de MMPs.....	(25)
15.-Regulación de las MMPs.....	(27)
16.-Inhibidores tisulares de las MMPs.....	(29)
17.-La peroxidación lipídica en la EPI.....	(31)
18.-Especies reactivas de oxígeno.....	(32)
19.-Proteasas.....	(33)
20.-MMPs producidas por citocinas proinflamatorias.....	(34)
21.-Actividad del activador de plasminógeno en el LP.....	(35)
22.-Efecto del bifosfato sobre las MMPs.....	(36)
23.-Factor de desarrollo del fibroblasto.....	(37)
24.-Simulación de MMPs para bacterias gram (-) en pulpa humana.....	(38)
25.- Expresión de RNAm codificado por subunidades de integrina, MMPs y TIMP en el ligamento periodontal.....	(38)
26.-Regulación transcripcional de genes proinflamatorios.....	(39)
27.-Inhibición de la pérdida de hueso alveolar por inhibición de los TIMP.....	(40)
28.-Expresión de colágena-3.....	(41)
29.-Expresión de MMPs en periodontitis de adulto y juvenil.....	(42)
30.-Efecto del tratamiento de fase I periodontal.....	(42)
31.-Conclusiones.....	(44)
32.-Bibliografía.....	(45)

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad periodontal inflamatoria ocasiona la destrucción de los tejidos que protegen y soportan al diente; es por eso de gran importancia el papel que pueden desempeñar las enzimas que sean capaces de degradar la matriz del tejido conectivo, como las enzimas proteolíticas. Existen evidencias de que las metaloproteinasas de la matriz, las proteasas leucocitarias y las bacterianas, pueden participar en la etiopatogenia de esta enfermedad. Su acción es regulada en los tejidos, por la presencia de inhibidores específicos, de manera que un desbalance proteasas – inhibidores a favor de los primeros, conduciría a la destrucción de las proteínas de la matriz del tejido conectivo.

A su vez, en la actividad proteolítica influyen diferentes factores, que de manera global inducen un fenotipo degradativo o formativo, y que por lo tanto, podrían estar involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad periodontal inflamatoria.

La severidad y la tasa de progresión de la enfermedad retroalimenta influyendo en la naturaleza y magnitud del ataque bacteriano, afectando el pH, los niveles de oxígeno y nutrientes en la bolsa periodontal. En individuos susceptibles la respuesta inmuno-inflamatoria se incrementa y los tejidos gingivales contraen una inflamación más aguda y pueden eventualmente volverse más fibróticos. Las toxinas liberadas por la biopelícula estimulan las células epiteliales locales, resultando en la degradación de las fibras colágenas insertadas a la superficie radicular. Eventualmente, se forman bolsas gingivales profundas y se observa pérdida de inserción clínica.

Herramientas comunes de diagnóstico, como las radiografías, y la medida de la profundidad de la bolsa, identifican a los pacientes con enfermedad periodontal solamente después que la destrucción ósea y tisular ha comenzado. Este nuevo acercamiento científico a la patología de la periodontitis ayudará a los profesionales a distinguir entre los pacientes susceptibles y aquellos quienes son altamente resistentes y diseñar estrategias de tratamiento para prevenir el inicio de la destrucción tisular.



Figura 1 (1)

ANTECEDENTES

La acumulación de placa microbiana en la superficie dentaria adyacente a los tejidos gingivales pone a las células epiteliales sulculares bucales y de inserción en contacto con los productos de deshecho, enzimas y componentes superficiales de las bacterias colonizantes. Al aumentar la carga bacteriana, lo mismo hace la irritación de los tejidos del huésped por estas sustancias; las cuales estimulan a las células epiteliales para que produzcan citocinas proinflamatorias y otros mediadores químicos de la inflamación se produce una tumefacción de los tejidos al acumularse el líquido y se genera la gingivitis clínica. En las primeras etapas, los neutrófilos (Leucocitos Polimorfonucleares o PMN) predominan debido a la movilidad y flexibilidad de éstas células y a los efectos de las moléculas de adhesión sobre los vasos sanguíneos a los que preferentemente se unen los PMN en las etapas iniciales de la inflamación. Además se genera un gradiente quimiotáctico desde la hendidura hacia el tejido conectivo y de esa forma, los PMN son atraídos hacia la hendidura gingival.

Los factores quimiotácticos son proteínas y péptidos como la muy potente metionil leucil fenilalanina (FMLP) y factores quimiotácticos del huésped, como las quimiocinas (particularmente, IL-8), moléculas producidas por neutrófilos, como la leucotrina B₄, y moléculas derivadas del desencadenamiento del sistema de complemento (C5a).

De esta manera los PMN, son atraídos al área junto con otros leucocitos, como los monocitos, macrófagos y linfocitos. Los macrófagos son probablemente el único tipo de célula fuera del neutrófilo que tiene una función útil en la hendidura, es decir, que puede fagocitar PMN y agonizantes y así retirarlos del área. Esto es muy útil para el huésped pues los PMN agonizantes o sobreactivados son capaces de degranulación, es decir, de liberación de sus enzimas de una manera descontrolada, con lo cual causan más daño y excitación a los tejidos del huésped y una exacerbación posterior de la inflamación. Por lo tanto, la función de limpieza del macrófago es útil para bajar la inflamación. La otra función principal de esta célula es la presentación del antígeno, no es operativo en la hendidura pues no le es posible regresar a los tejidos y linfáticos del huésped, donde completaría esa función. Esto nos lleva al punto en que el papel de los macrófagos de presentación de los antígenos y las funciones inmunitarias de los linfocitos T y B tienen lugar dentro del tejido conectivo.

Estas células inmunitarias pueden ser ancladas a los tejidos por la capacidad para ello de las moléculas de adhesión, como la CD44, para que pueda funcionar allí y no se pierdan en la hendidura. Y estas moléculas aumentan en número durante la inflamación por diversas citocinas proinflamatorias producidas por una variedad de células.

El papel de las moléculas de adhesión específica, como ICAM-1, en el epitelio de unión puede ayudar en los movimientos de los PMN hacia la hendidura, y de hecho, están reguladas por la acción directa de los productos bacterianos y por las citocinas producidas por los PMN; estos llegan en grandes cantidades a la hendidura y comienzan su función de fagocitar bacterias, ayudadas por los complementos y anticuerpos (opsoninas) ; la presencia de los correspondientes receptores Fc para estas moléculas anticuerpos en los PMN es necesaria para la función antimicrobiana de los anticuerpos.

Al aumentar la inflamación el proceso inmunitario o se inicia (si esta es la primerísima respuesta a los antígenos) o se reinicia (respuesta típica). En la iniciación de la respuesta inmunitaria, las células de Langerhans en epitelio toman material antigénico derivado de los microorganismos y lo transportan al tejido linfoide donde se produce la presentación de los antígenos a los linfocitos. Esta presentación tiene como resultado linfocitos comprometidos que vuelven al sitio de la exposición microbiana, donde los linfocitos B se transforman en plasmocitos y producen anticuerpos o los linfocitos T ayudan a la respuesta humoral y desarrollan respuestas inmunitarias de mediación celular frente a esos microorganismos. Los anticuerpos pueden ser producidos local o sistemáticamente y actúan agregando o aglutinando los microorganismos y, en conjunción con los PMN permiten una fagocitosis eficiente (opsonización)

La acumulación de PMN y su actividad en la hendidura gingival tiene como resultado la liberación de muchas enzimas que ocasionan efectos perjudiciales para los tejidos del huésped igual que para los microorganismos.

Además, la infiltración inmunitaria necesita espacio en el periodonto para comenzar su función y deben perderse componentes estructurales con el fin de crear el espacio físico para esos leucocitos infiltrados más aún, las capas epiteliales son destruidas, el epitelio se reforma en una ubicación más apical y se forma la bolsa al extenderse la infiltración, se reabsorbe el hueso con el fin de hacer más espacio para las células de la defensa. Se forma tejido de granulación fuertemente vascularizado y llena de plasmocitos productores de anticuerpos, este tejido de granulación requiere más espacio y muchas de sus células producen enzimas degradantes de la matriz y citocinas que directamente e indirectamente degradan aún más el tejido conectivo y el hueso. Finalmente, si no se les reprime, los microorganismos continuaran generando productos perjudiciales para el huésped, este continuara dando una respuesta frustrada, la bolsa profundizará, el tejido de granulación se extenderá, se perderá hueso y ligamento y finalmente desaparecerán bastantes estructuras de sostén del diente como para causar exfoliación.

La patogenia de la enfermedad periodontal origina la destrucción de los tejidos de soporte del diente y es consecuencia de las acciones frustradas e ineficaces de los sistemas de defensa del huésped en respuesta a la acumulación de placa.

Este proceso patogénico difiere en extensión y gravedad de un individuo a otro y en cada uno; las razones son multifactoriales. Sin embargo, se reconoce cada vez más que existe un fuerte componente genético en la susceptibilidad a la enfermedad periodontal. La placa microbiana desarrolla un papel fundamental en el proceso patogénico, de modo que el único método universalmente aceptado para detener la destrucción periodontal es por medio de una estrategia antimicrobiana, para lo que suelen ser eficaces el alisado radicular y el escrupuloso mantenimiento de la higiene bucal.

OBJETIVO GENERAL:

-Conocer como se llevan a cabo los mecanismos intrínsecos de las metaloproteinasas de la matriz extracelular en el ligamento, durante la enfermedad periodontal inflamatoria (EPI).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

_Conocer el papel de las MMPs y sus medios inhibitorios.

-Que células participan en la producción de las MMPs.

-Como podemos proporcionar una terapia adecuada para la enfermedad periodontal en el consultorio, a partir de las investigaciones recientes sobre las MMPs.

JUSTIFICACIÓN:

El presente trabajo se ha realizado por inquietud de conocer la forma de acción de las metaloproteinasas de la matriz extracelular en el ligamento periodontal humano, durante los procesos inflamatorios en la periodontitis.

Se ha observado que estas metaloenzimas se clasifican en dos grandes grupos:
1).-peptidasas (exopeptidasas) .

2).- Proteinasas (endopeptidasas) a su vez se clasifican en serinproteinasas, cisteinil – proteinasas y las que estudiaremos (metaloproteinasas). De éstas, se sabe que juegan un rol importante en la destrucción de fibras del ligamento a consecuencia de su desequilibrio por sustancias que alteran la función natural de sus inhibidores tisulares.

Con esta finalidad esperamos que el lector tenga un mayor panorama de estos acontecimientos y encuentre algunas formas terapéuticas que pueda emplear en su práctica diaria.

ANATOMÍA DEL PERIODONTO

El periodonto (peri= alrededor, odontos=diente) comprende los siguientes tejidos: la encía, el ligamento periodontal, el cemento radicular y el hueso alveolar.

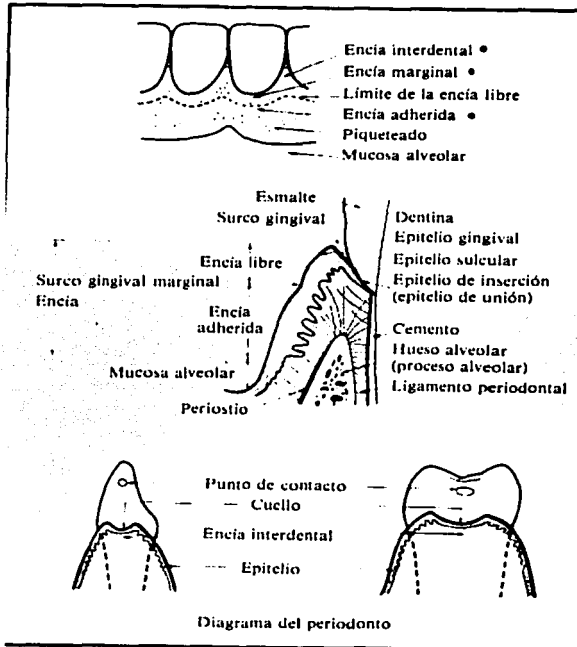


Figura 2 (1)

La función principal del periodonto es unir al diente al tejido óseo de los maxilares y conservar la integridad de la superficie de la mucosa masticatoria de la actividad bucal. El crecimiento de los tejidos periodontales se produce durante el desarrollo y formación de los dientes. El proceso se indica tempranamente en la fase

embrionaria cuando las células de la cresta neural (del tubo neural del embrión) migran hacia el primer arco branquial. En esta posición las células de la cresta neural forman una banda de ectomesénquima por debajo del epitelio del estomatodeo (cavidad bucal primitiva). Después que las células no comprometidas de la cresta neural llegan a su ubicación en el espacio dentro del maxilar, el epitelio del estomatodeo libera factores que inician interacciones epitelioectomesenquimáticas. Una vez producidas estas interacciones, el ectomesénquima adquiere un papel dominante en el desarrollo ulterior. La papila dental queda establecida, así como el folículo dental y forman juntos el epitelio dental (el órgano del esmalte). Se inicia una serie de procesos (etapa de capullo o germen, etapa de cofia, etapa de campana) que tiene como resultado la formación de un diente y de los tejidos circundantes, incluido el hueso alveolar propio.

Toda la información necesaria para formación de un diente y de su aparato de inserción reside, obviamente, dentro de los tejidos del órgano del esmalte y del ectomesénquima circundante; el órgano del esmalte es el órgano formador del esmalte; la papila dental es el órgano formador del complejo dentinopulpar y el folículo dentario es el órgano formador del aparato de inserción (cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar).

El desarrollo de la raíz y de los tejidos periodontales es posterior al de la corona. El primer tejido duro que se forma en la raíz dentaria es el manto que se proyecta desde la dentina coronaria. Este manto no mineralizado continúa formándose en dirección apical y así se establece el marco de la raíz. En esta etapa se inicia la formación del cemento acelular, iniciada la formación de la dentina radicular, las células del interior de la vaina radicular epitelial de Hertwig sintetizan y segregan proteínas relacionadas con el esmalte, probablemente pertenecientes a la familia de la amelogenina.

Las restantes partes del periodonto son formadas por células ectomesenquimáticas desde el folículo dentario lateral hacia el cemento, algunas se diferencian en fibroblastos periodontales y forman las fibras del ligamento periodontal mientras que otras se convierten en osteoblastos y producen el hueso alveolar propio, en el cual están ancladas las fibras periodontales

ENCÍA:

La mucosa bucal esta formada por tres zonas: la encía y el revestimiento del paladar duro, denominada mucosa masticatoria; el dorso de la lengua, cubierta por mucosa especializada y la membrana mucosa bucal, que cubre el resto de la cavidad bucal. La encía es la parte de la mucosa bucal que cubre los proceso alveolares de los maxilares y rodea el cuello de los dientes.

Características clínicas normales:

La encía se divide anatómicamente en encía marginal, que forma el surco gingival; encía adherida y encía interdientaria.

Encía marginal (encía libre o no adherida): es el borde terminal o borde de la encía que rodea a los dientes de manera de collar, suele tener 1mm de ancho, y forma la pared de tejido blando del surco gingival. El surco puede separarse de la superficie dentaria utilizando una sonda periodontal.

Surco gingival: es la depresión de poca profundidad o espacio que rodea al diente, limitado por la superficie del diente en un lado y la cubierta epitelial del margen libre de la encía por el otro.

La profundidad del surco gingival, determinada en cortes histológicos, varía de 1.5 a 1.8 mm con variaciones mayores de 0 a 6 mm. La profundidad de sondeo del surco gingival clínicamente normal es de 2 a 3 mm, ya que la sonda penetrará la cubierta epitelial del mismo.

Encía insertada o adherida: es la continuación de la encía marginal, es firme, elástica y está adherida con firmeza al periostio del hueso alveolar subyacente. El aspecto vestibular de la encía insertada se extiende hasta la mucosa alveolar, que es móvil y laxa, de la cual está separada por la unión mucogingival

Suele ser mayor en la región incisal (3.5 a 4.5 mm en el maxilar y de 3.3 a 3.9 mm en la mandíbula) y menor en los segmentos posteriores, encontrándose la anchura mínima en la zona de los primeros premolares (1.9mm en el maxilar y 1.8 mm en la mandíbula).

Encía interdientaria: ocupa el nicho gingival, que es el espacio interproximal entre las áreas de contacto de los dientes. Suele estar formada por dos papilas, una vestibular y una lingual, el coll es una depresión similar a un valle que une a las papilas y se forma a las características del área de contacto interproximal. Cada papila interdientaria es de forma piramidal; las superficies vestibular y lingual convergen hacia el área de contacto interproximal, y las superficies mesial y distal son ligeramente cóncavas.

Características microscópicas normales:

La encía esta formada por un núcleo central de tejido conectivo cubierto por epitelio escamoso estratificado.

Epitelio gingival: esta formado por tres áreas: el epitelio bucal o externo, el epitelio del surco y el epitelio de unión.

El epitelio bucal o externo cubre la cresta y superficie externa en la encía marginal, así como la superficie de la encía insertada; esta formado por epitelio escamoso estratificado queratinizado o paraqueratinizado.



Figura 3 (1)

El epitelio del surco, cubre el surco gingival; es un epitelio escamoso estratificado delgado y no queratinizado sin prolongaciones o invaginaciones y se extiende desde el límite coronal del epitelio de unión hasta la cresta del margen gingival.

El epitelio de unión esta formado por una banda a manera de collar de epitelio escamoso estratificado no queratinizado; su inserción con el diente esta formada por una lámina basal (membrana basal), comparable a la que existe para la inserción del epitelio al tejido conectivo en otras partes del organismo. El epitelio de unión y las fibras gingivales forman una unidad funcional denominada unión dentogingival.

Queratinización: pueden presentarse tres tipos de superficie en el epitelio gingival:

1) queratinización, en la que las células superficiales forman escamas de queratina y pierden sus núcleos. Aparecen gránulos de queratohialina en la capa sub-superficial (capa granular o estrato granuloso).

2) paraqueratinización, en que las células de las capas superficiales conservan sus núcleos, aunque picnóticos, y revelan signos de estar queratinizados; la capa granular no existe;

3) no queratinización, en el que las células de las capas superficiales presentan núcleos y no hay signos de queratinización.

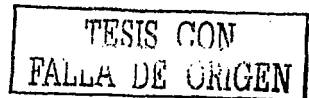
El líquido gingival (líquido del surco), fluye hacia el surco desde el tejido gingival y conectivo a través de la pared delgada del surco se cree:

1) limpia al surco de materiales;

2) contiene proteínas plasmáticas que pueden mejorar la adhesión de la inserción epitelial al diente;

3) posee propiedades antimicrobianas,

4) propicia actividad de anticuerpos en defensa de la encía.



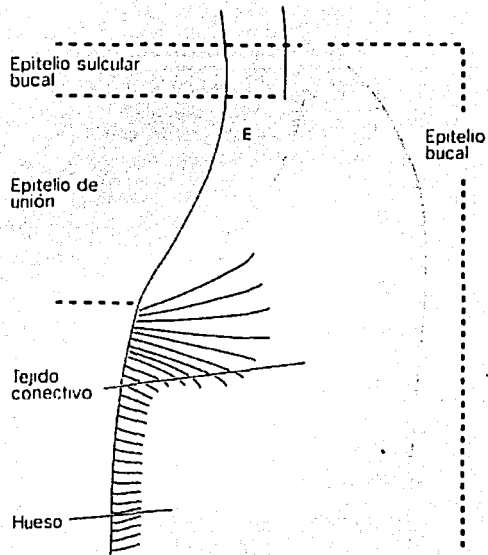


Figura 4 (1)

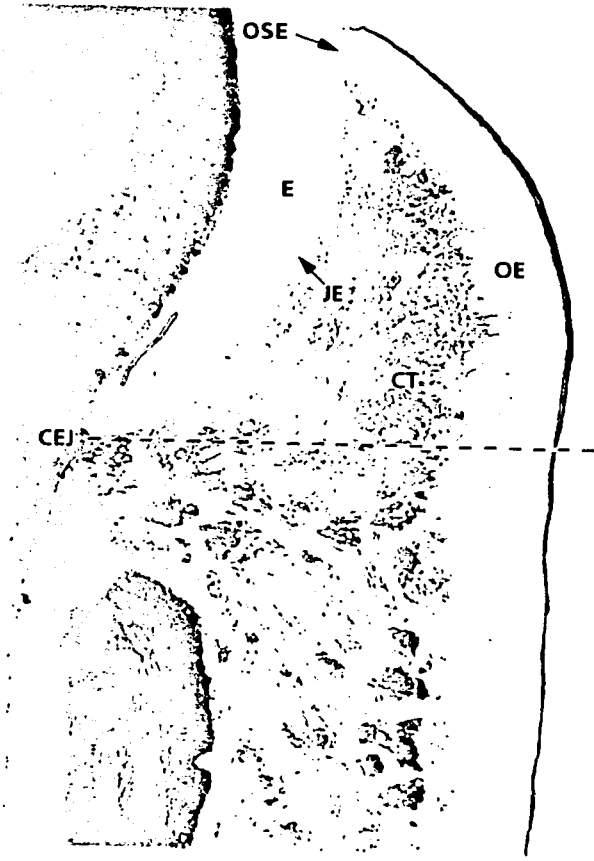


Figura 5 (1)

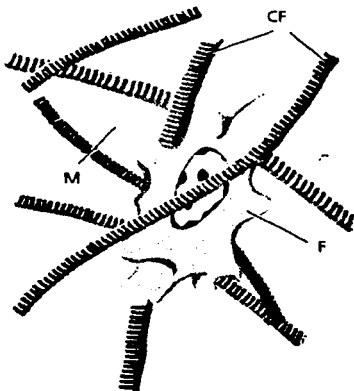
TEJIDO CONECTIVO.

El tejido predominante de la enclía y el ligamento periodontal es el conectivo; los componentes principales del tejido conectivo son las fibras colágenas (alrededor del 60% del volumen del tejido conectivo), fibroblastos (alrededor del 5%), vasos, nervios y matriz (alrededor del 35%).

CELULAS: los diferentes tipos de células presentes en el tejido conectivo son: fibroblastos, mastocitos, macrófagos, granulocitos, neutrófilos, linfocitos y plasmocitos.

El fibroblasto.- Es la célula del tejido conectivo que mas predomina (65% de la población celular total) el fibroblasto esta dedicado a la producción de diversos tipos de fibras halladas en el tejido conectivo, las demás intervienen en la síntesis de la matriz de este tejido. El fibroblasto es una célula fusiforme o estrellada con núcleo de forma ovalada ; el citoplasma contiene un retículo endoplasmático granuloso bien desarrollado (E) con ribosomas. El aparato de Golgi (G) suele tener un tamaño considerable y las mitocondrias (M) son grandes y numerosas además, el citoplasma contiene muchos tonofilamentos delgados.

Figura 6 (1)



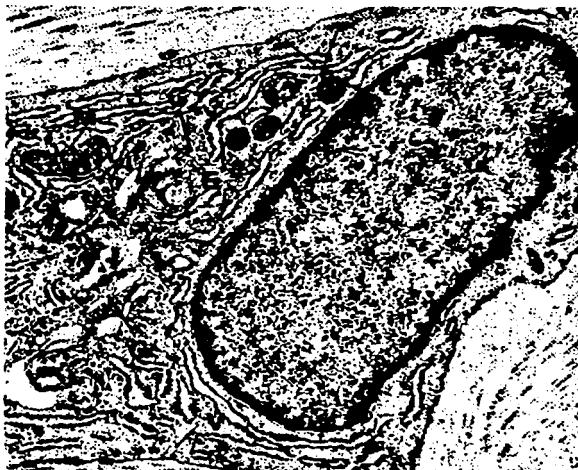


Figura 7 (1)

Adyacentes a la membrana celular, a lo largo de la periferia, se pueden hallar una gran cantidad de vesículas (V).

El mastocito.- Es responsable de la producción de ciertos componentes de la matriz. Esta célula produce así mismo sustancias vasoactivas, que pueden afectar la función del sistema microvascular y controlar el flujo de sangre a través del tejido.

El citoplasma se caracteriza por la presencia de una gran cantidad de vesículas de tamaños variables (V). Estas vesículas contienen sustancias biológicamente activas, como enzimas proteolíticas, histamina y heparina. El aparato de Golgi (G) está bien desarrollado, mientras que son escasas las estructuras reticulares endoplasmáticas granulosas .

A lo largo de la periferia de la célula se puede ver una gran cantidad de pequeñas prolongaciones citoplasmáticas, es decir, microvellosidades(MV).

El macrófago.- Tiene una cantidad de diferentes funciones fagocíticas y sintéticas

dentro del tejido; el núcleo se caracteriza por la cantidad de invaginaciones de variados tamaños. Una zona de condensaciones de cromatina densas electrónicamente aparecen a lo largo de la periferia del núcleo. El aparato de Golgi (G) esta bien desarrollado y hay muchas vesículas (V) de tamaños variados presentes en el citoplasma. A menudo se encuentran restos de material fagocitado en las vesículas lisosómicas: fagosomas (pH). En la periferia de la célula se puede ver una gran cantidad de microvellosidades.

Los macrófagos abundan en lo especial en el tejido inflamado ; derivan de los monocitos sanguíneos migrados dentro del tejido; además de los fibroblastos, mastocitos y macrófagos, el tejido conectivo alberga también células inflamatorias de diverso tipos, por ejemplo, granulocitos neutrófilos, linfocitos y plasmocitos.

Los granulocitos neutrófilos.- También llamados leucocitos polimorfonucleares, tienen un aspecto característico. El núcleo es lobulado y en el citoplasma se encuentran numerosos lisosomas (L), que contiene enzimas lisosómicas. Se caracterizan por presentar un núcleo esférico que contiene zonas localizadas de cromatina densa electrónicamente. El estrecho borde de citoplasma que rodea al núcleo contiene numerosos ribosomas libres, unas pocas mitocondrias (M) y, en áreas localizadas, un retículo endoplasmático con ribosomas fijos en el citoplasma también hay lisosomas.

Los plasmocitos.- Contienen un núcleo esférico ubicado excéntricamente con cromatina densa electrónica desplegada radicalmente; el retículo endoplasmático (E) con numerosos ribosomas aparece distribuido aleatoriamente en el citoplasma. Además, el citoplasma contiene numerosas mitocondrias (M) y un aparato de Golgi bien desarrollado.

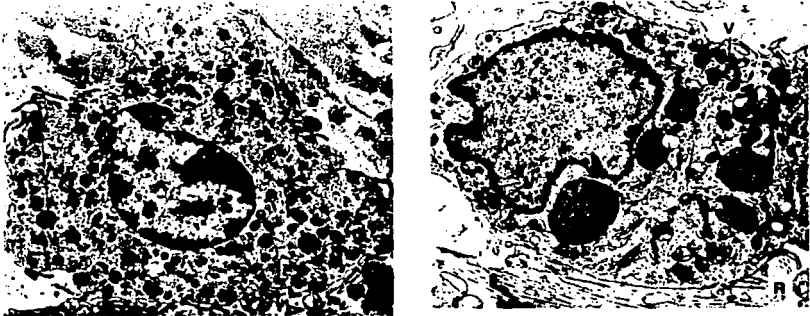


Figura 8 (1)

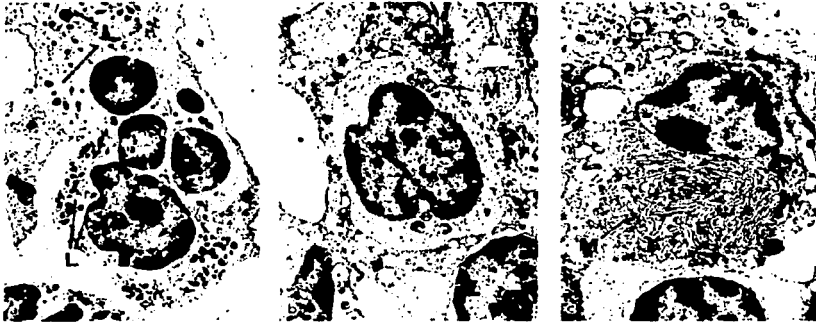


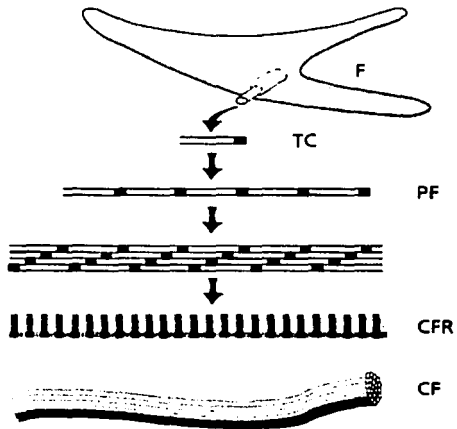
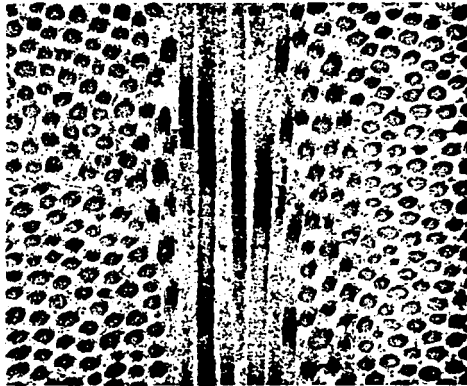
Figura 9 (1)

FIBRAS: las fibras del tejido conectivo son producidas por los fibroblastos y se le puede dividir en: a) fibras colágenas, b) fibras de reticulina, c) fibras oxitalámicas, y d) fibras elásticas.

Las fibras colágenas.- predominan en el tejido conectivo y constituyen los componentes más esenciales del periodonto. La unidad menor, la molécula colágena, suele ser conocida como tropocolágena, se compone de tres cadenas de polipéptidos entrelazados para formar una hélice, cada cadena contiene 1000 aa. Un tercio de ellos son glicina de alrededor del 20% prolina e hidroxiprolina, encontrándose esta última prácticamente solo en la colágena. La síntesis del tropocolágeno se realiza dentro del fibroblasto, desde el cual la molécula será secretada hacia el espacio extracelular. Primero, las moléculas de tropocolágeno se agregan longitudinalmente para formar protofibrillas (PF), que posteriormente se agregan lateralmente paralelas en fibrillas colágenas (CFR), con una superposición de las moléculas de tropocolágeno en un 25% de su longitud.

Las fibras colágenas (CF) son haces de fibrillas colágenas, alineadas de manera tal que las fibras también muestran una periodicidad de las bandas cruzadas de 700 A dentro del tejido las fibras suelen disponerse en forma de haces. Cuando las fibras colágenas maduran se forman cadenas cruzadas covalentes entre las moléculas de tropocolágena, con el resultado de una reducción de la solubilidad colágena vinculada a la edad. Los cementoblastos y los osteoblastos son células que también poseen la capacidad de producir colágeno.

Figura 10 (1)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las fibras de reticulina.- están presentes en las interfases de los tejidos epitelio-conectivo y endotelio-conectivo.

Las fibras oxitalámicas.- están presentes en la encía y en el ligamento periodontal y parecen estar compuestas por fibrillas finas y largas con un diámetro de aproximadamente 150 Å.

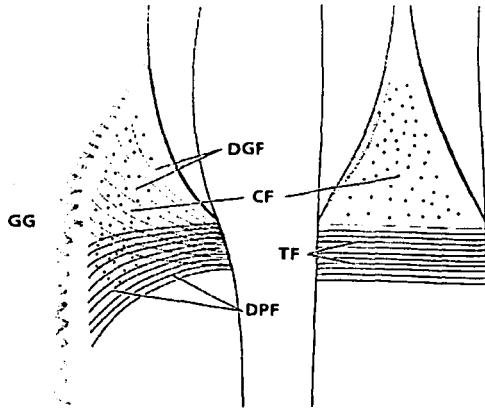
Fibras circulares (CF).- que son haces de fibras que siguen un curso dentro de la encía libre y rodean al diente como un manguito o anillo.

Fibras dentogingivales (DGF).- están incluidas en el cemento de la porción supraalveolar de la raíz y se proyectan desde el cemento con una configuración de abanico hacia el tejido gingival libre de la superficies facial, lingual e interproximales.

Fibras dentoperiósticas (DPF).- están incluidas en la misma porción del cemento que las fibras dentogingivales, pero siguen un curso apical sobre la cresta ósea vestibular y lingual y terminan en el tejido de la encía adherida.

Fibras transeptales(TF).- se extienden entre el cemento supraalveolar de dientes vecinos, corren a través del tabique interdentario y están incluidas en el cemento de dientes adyacentes.

Figura 11 (1)



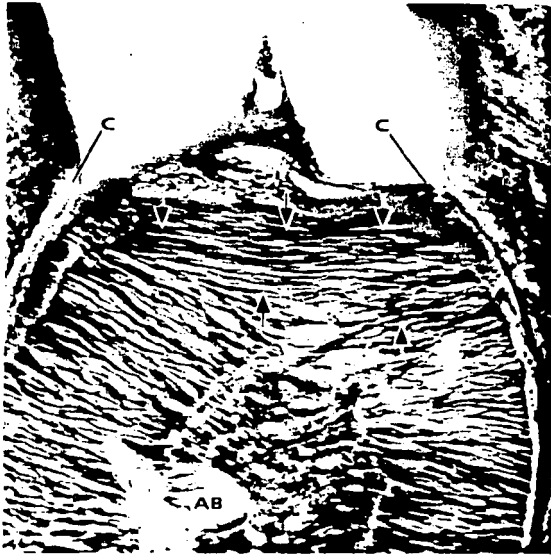


Figura 12 (1)

MATRIZ:

Es producida primero por los fibroblastos, aunque algunos componentes son generados por los mastocitos y otros provienen de la sangre. La matriz es el medio en el cual están incluidas las células del tejido conectivo y es esencial para el mantenimiento de la función normal del tejido conectivo, de tal modo, el transporte de agua, de electrolitos, de nutrientes, de metabolitos, etc., desde y hacia las células conectivas individuales se produce dentro de la matriz.

Los componentes principales son: macromoléculas de polisacáridos proteínicos. Estos complejos normalmente, están divididos en proteoglicanos y glucoproteínas. Los proteoglicanos contienen glucosaminoglicanos comunidades polisacáridas (sulfato de dermatina, sulfato de condroitina, etc.) que, vía uniones covalentes, están unidos a uno o más cadenas proteínicas. El componente polisacárido predomina siempre en los proteoglicanos. El glucosaminoglicano, llamada hialuronano o ácido hialurónico es probable que no este unido a la proteína. Las

glucoproteínas (fibronectina, osteonectina, etc.), también contienen polisacáridos, pero estas macromoléculas son diferentes de los glucosaminoglicanos. El componente proteínico es el predominante en las glucoproteínas . En las macromoléculas, los mono u oligosacaridos están conectado, por medio de uniones covalentes con una o más cadenas proteínicas.

La función normal del tejido conectivo depende de la presencia de proteoglicanos y de glucosaminoglucanos; la parte polisacárida de los proteoglicanos, los glucosaminoglicanos, son cadenas largas, flexibles de moléculas cargadas negativamente cada una de las cuales ocupa un espacio más bien grande.

En dicho espacio las moléculas menores, por ejemplo, pueden ser incorporadas mientras impiden la entrada de moléculas mayores. Los proteoglicanos por tanto regulan la difusión y el flujo de líquidos a través de la matriz y son determinantes importantes del contenido líquido del tejido y del mantenimiento de la presión osmótica; en otras palabras, los proteoglicanos actúan como filtro de moléculas y además desempeñan un papel importante en la migración celular (movimientos) en el tejido.

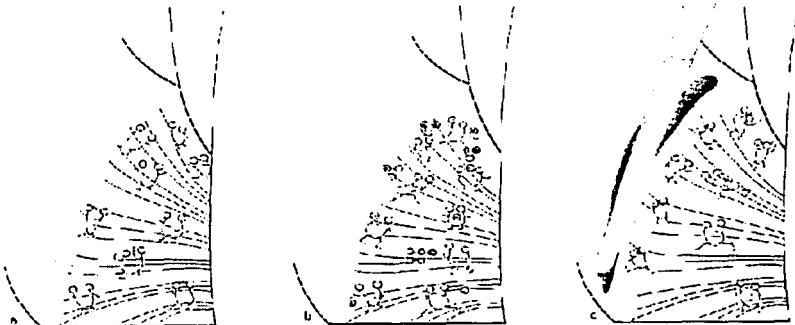


Figura 13 (1)

LIGAMENTO PERIODONTAL:

Es el tejido conectivo blando muy vascularizado y celular que rodea a los dientes y une al cemento radicular con la lámina dura del hueso alveolar propio. En sentido coronario, se continúa con la lámina propia de la encía y esta separado de esta por los haces de fibras colágenas que conectan la cresta alveolar con la raíz (fibras de la cresta alveolar).

El ligamento periodontal se conecta por conductos vasculares (conductos de Volkmann) en el hueso alveolar propio con los espacios medulares del hueso alveolar. El espacio del LP tiene forma de un reloj de arena, más estrecho a nivel radicular medio, su anchura es de 0.25mm más del 50%; su presencia posibilita la absorción de las fuerzas generadas durante la función masticatoria y en otros contactos dentarios, hacia la apófisis alveolar por la vía del hueso alveolar propio. Es esencial también para la movilidad de los dientes, esta se determina en gran medida por la anchura, altura y su calidad.

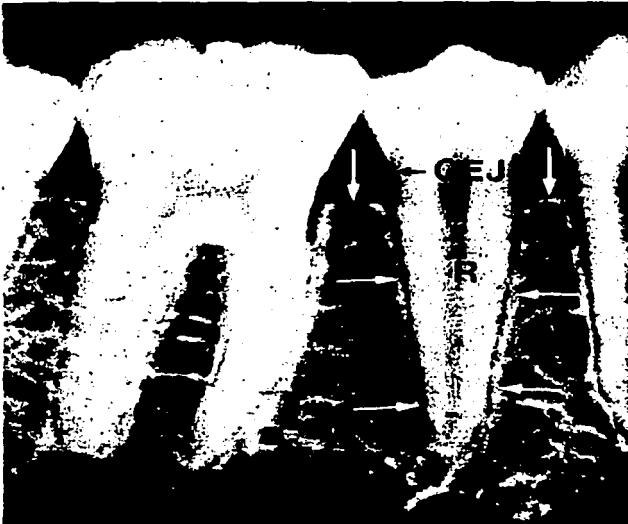


Figura 14 (1)

Fibras del LP:

Fibras principales: son de colágeno, dispuestas en haces siguen un curso ondulado al observarse en cortes longitudinales. Están dispuestas en los siguientes grupos: transeptales, de la cresta alveolar, horizontales, oblicuas y apicales.

Las porciones terminales de las fibras principales que se insertan en el cemento del hueso se denominan fibras de Sharpey.

Grupo transeptal.- se extienden en dirección interproximal sobre la cresta alveolar y se encuentran insertadas en el cemento de los dientes adyacentes; son muy constantes.

Grupo de la cresta alveolar.- se extienden en dirección oblicua desde el cemento, esto por abajo del epitelio de unión hasta la cresta alveolar. Su función es contrarrestar la presión ejercida en dirección coronaria por las fibras más apicales, ayudando así a conservar el diente dentro de su alveolo y resistir los movimientos dentarios laterales.

Grupo horizontal.- se extienden en ángulo recto con respecto al eje mayor del diente, desde el cemento hasta el hueso alveolar; su función es similar a la de las fibras de la cresta,

Grupo oblicuo.- estas fibras conforman el grupo más grande, se extienden desde el cemento en dirección coronal en forma oblicua con relación al hueso ; su función es contrarrestar las presiones verticales provocadas por la masticación y transformarlas en tensión sobre el hueso alveolar.

Grupo apical.- irradian, desde el cemento hasta hueso en el fondo del alveolo; no se presentan en raíces con formación completa.

Funciones: Son físicas, formativas, nutritivas y sensoriales.

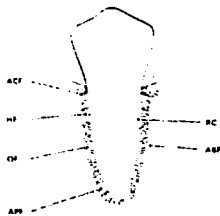


Figura 15 (1)

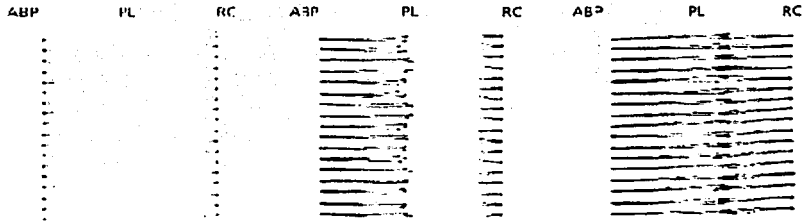


Figura 16 (1)

CEMENTO:

Es el tejido mesenquimatoso calcificado que forma la cubierta exterior de la raíz anatómica; puede realizar un papel aun más importante en desarrollo de la enfermedad periodontal.

Hay dos formas principales de cemento radicular; acelular (primario) y celular (secundario). Ambos están formados por una matriz interfibrilar calcificada y fibrillas de colágena. La mayor parte del cemento acelular está formado por fibras de Sharpey, que desempeñan un papel principal en el soporte del diente. La mitad coronal de la raíz suele estar cubierta por el tipo acelular, y el cemento celular es más frecuente en la mitad apical.

Hay tres relaciones entre cemento, dentina, y esmalte en esta unión; el cemento puede cubrir el esmalte en el 60 a 65% de los casos; aproximadamente en el 30% de los casos hay una unión borde a borde, y en 5 a 10% de los casos no hacen contacto el cemento y el esmalte.

HUESO ALVEOLAR:

La apófisis o proceso alveolar es el hueso que forma y da soporte a los alveolos dentarios; está formado por una pared alveolar interna de hueso compacto y delgado denominado hueso alveolar propio (placa cribiforme), hueso alveolar de soporte formado por trabéculas esponjosas, y las placas vestibular y lingual de hueso compacto, llamadas placas corticales. El tabique interdentario está formado por hueso esponjoso de soporte encerrado en un margen compacto.

En contraste con su aparente rigidez, el hueso alveolar es el menos estable de los tejidos periodontales, su estructura se encuentra en estado continuo de cambio.

METALOPROTEINASAS DE MATRIZ EXTRACELULAR, UN DELICADO EQUILIBRIO ENTRE DAÑO Y REPARACIÓN:

La matriz extracelular (ME) desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad estructural de los organismos multicelulares; sin embargo, esta matriz, que es un conjunto de constituyentes macromoleculares altamente organizados, no solamente funciona como una sustancia de soporte inerte, sino que también tiene un papel activo y complejo en la regulación de procesos básicos de las células que se encuentran en contacto con ella, y provee el microambiente para la unión, activación e inactivación de factores de crecimiento, quimiocinas y citocinas

.Las células se unen a la ME primariamente a través de receptores de superficie de la familia de las integrinas, y esta interacción desencadena cascadas de señales de transducción que afectan una variedad de funciones celulares. En este contexto, la ME no es estática, las células reciben información acerca de su microambiente externo a través de ligandos en la matriz y esta información ejerce un efecto determinante sobre diversas funciones celulares que incluyen el desarrollo, la migración, la diferenciación la proliferación y la apoptosis.

La ME está constituida por una gran variedad de moléculas y su composición estructural básica comprende, entre otras, a las colagenasas, responsables de la resistencia mecánica de los tejidos conjuntivos, la elastina, que le confiere cualidades de flexibilidad y elasticidad, y los proteoglicanos que son esenciales para la adhesividad.

Existe un equilibrio dinámico entre la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz, la cual se encuentra sometida a un recambio continuo que depende de las diferentes condiciones fisiológicas en distintos órganos. Los componentes de la matriz son procesados o degradados por enzimas proteolíticas que actúan tanto a nivel de la membrana como extracelularmente, y que son sintetizados y secretados localmente por diferentes tipos celulares. Numerosos estudios sugieren que la familia de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs, de su abreviatura en inglés *Matrix Metaloproteinases*) son los mediadores fisiológicos más importantes en la remodelación de la matriz extra celular.

El conocimiento relacionado con el número y el tipo de moléculas que constituyen la matriz y las funciones que desempeñan, en condiciones fisiológicas, así como su papel *en* algunas enfermedades hereditarias o adquiridas, ha aumentado en los últimos años, por ejemplo, la artritis reumatoide, la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la invasividad de algunos cánceres, el enfisema pulmonar y la aterosclerosis, representan enfermedades en las cuales están involucradas la matriz extra celular y las enzimas que la degradan.

La familia de las metalo proteinasas de matriz.

Las MMPs son metaloenzimas estructuralmente relacionadas, que tienen en común un dominio pro-peptídico y un dominio catalítico de unión al zinc. Estas metaloenzimas constituyen una familia que se encuentra ampliamente distribuida a lo largo de la escala evolutiva, ya que se han encontrado representantes de la misma entre los invertebrados, bacterias y plantas. En el caso de los humanos esta familia hasta la fecha esta constituida por 24 genes y 3 pseudogenes.

En conjunto, estas enzimas pueden degradar todos los componentes de la matriz extracelular y en fechas recientes se ha mostrado que su actividad enzimática incluye la activación de sustratos diferentes a la matriz extracelular, como algunas quimiocinas o citocinas

Pre-dominio: contiene al péptido señal que dirige a la proteína a la secreción extracelular.

Pro-dominio: de 8-10 kDa, es responsable de la latencia de las proenzima lo que mantiene a la proteína inactiva.

Este dominio contiene un residuo de cisteína, presente en una secuencia altamente conservada, que forma un enlace coordinado con el átomo de zinc presente en el sitio activo. La activación de la proenzima requiere la remoción de este fragmento, lo cual transforma al zimógeno en proteína activa.

Dominio catalítico presenta una secuencia conservada (-His-Glu-x-Gli-His-) que incluye un *dominio de unión al zinc*. Se reconocen dos sitios de unión al Zn²⁺, el estructural y el catalítico, siendo en este último en donde se lleva a cabo la actividad proteolítica para los diferentes sustratos.

Dominio carboxilo terminal: este dominio contiene 3 o 4 secuencias repetidas, similares a la hemopexina/vitronectina, y conectadas por un puente disulfuro entre residuos de cisteína, lo que ayuda a la unión del sustrato y de los inhibidores. Existen además otros dominios estructurales que se encuentran sólo en algunas de estas enzimas y que son los siguientes:

Dominio tipo furina, que es un sitio que permite la activación intracelular mediante la hidrólisis de un enlace peptídico. Algunas enzimas, como las metalo proteinasas de membrana (MT -MMP), tienen este dominio.

Dominio de anclaje transmembranal, que se presenta en el subgrupo de MT -MMPs.

Dominio tipo fibronectina, que presenta el subgrupo de las gelatinasas.

Dominio similar a la colágena tipo V, que se presenta solo en la gelatinasa B, la enzima de mayor peso molecular de esta familia.

Miembros de las subfamilias

Dependiendo de la estructura de dominios y de la afinidad por el sustrato, se han clasificado a las MMPs en 6 diferentes subfamilias que se detallan a continuación:

- **Colagenasas:** estas enzimas degradan preferentemente colágenas fibrilares tipos I, II, y III. El grupo reúne a 3 distintos miembros: la colagenasa -1 (MMP-1), expresada en un gran número de células, entre las que se encuentran: fibroblastos, macrófagos y células epiteliales; la colagenasa-2, expresada fundamentalmente en neutrófilos (MMP-8); y la colagenasa-3 (MMP-13), derivada originalmente de carcinoma de mama.

- **Gelatinasas:** degradan predominantemente colágena tipo IV, que se encuentra presente en membranas basales, colágena tipo V y elastina. Su nombre proviene de la habilidad de estas enzimas para degradar gelatina (colágena desnaturalizada). Incluye a la gelatinasa A (MMP-2) y la gelatinasa B (MMP-9).

- **Matrilisinas:** este subgrupo, que ha perdido el dominio carboxilo terminal, reúne a proteasas con sólo los tres dominios necesarios para la secreción, latencia y actividad catalítica. Tienen una amplia afinidad por sustratos, entre los que se encuentran el fibrinógeno y la fibronectina y está representado por la matrilisina (MMP-7) y la recién clonada matrilisina-2 (MMP 26)

- **Estromelisinias:** estas enzimas presentan una especificidad por sustratos variados, entre otros la fibronectina, laminina y la región no triple helicoidal de la colágena tipo IV. A esta subfamilia pertenecen las estromelisinias 1, 2, y 3 (MMP-3, MMP-10 y MMP-11).

- **MMPs de membrana (MT -MMP):** estas proteínas, ancladas a la membrana, tienen un dominio membranal y una pequeña cola citoplásmica. Adicionalmente presentan un dominio de furina, que es el sitio de reconocimiento para su activación intracelular. Comprende 6 miembros diferentes que tienen nomenclatura de MT -MMPs, y que son las: MT1-MMP, MT2- MMP, MT3-MMP, MT4- MMP, MT5- MMP, y MT6- MMP- Son capaces de activar otras MMPs como la MMP-2, MMP-13, pueden degradar numerosas proteínas de la matriz extracelular y se ha mostrado *in vitro* que pueden activar ciertas citocinas.

Otras MMPs reúne a un grupo de enzimas cuyas propiedades estructurales o funcionales no permite clasificarlas en los subgrupos mencionados con

anterioridad. En este subgrupo se encuentran la metaloelastasa de macrófagos (MMP-12), la MMP-19, la MMP-21, la MMP-23, la MMP-27, y la MMP-28.

La nomenclatura de estas enzimas ha variado con el tiempo. Así, inicialmente se les dieron nombres específicos, dependiendo de su afinidad por el sustrato, y después conforme se iban descubriendo y clonando nuevas enzimas, se les daba un número progresivo. Sin embargo, recientemente se acordó darles un número progresivo solo a aquellas a las que se les ha encontrado su equivalente en el humano.

Familia de las metaloproteinasas.

SUBFAMILIA	MMP	NOMBRE
Colagenasas	MMP-1 MMP-8 MMP-13	Colagenasa1 Colagenasa2 Colagenasa3
Gelatinasas	MMP-2 MMP-9	Gelatinasa A Gelatinasa B
Matrilisinas	MMP-7 MMP-26	Matrilisina 1 Matrilisina 2
Estromelisinias	MMP-3 MMP-10 MMP-11	Estromelisinina 1 Estromelisinina 2 Estromelisinina 3
MT-MMPs (MMPs de membrana)	MMP-14 MMP-15 MMP-16 MMP-17 MMP-24 MMP-25	MT1-MMP MT2-MMP MT3-MMP MT4-MMP MT5-MMP MT6-MMP
Otras	MMP-12 MMP-19 MMP-20 MMP-23 MMP-27 MMP-28	Metaloeelastasa de macrófago. Enamelisina y epilisina.

Regulación de las MMPs :

Las MMPs están reguladas en múltiples niveles que incluyen la expresión, activación de las proenzimas y el control de la actividad por inhibidores específicos. En general, las MMPs se expresan en niveles muy bajos, pero su

expresión es rápidamente inducida cuando hay una activa de remodelación tisular. Las MMPs se transcriben y secretan por las vías secretoras constitutivas, excepto en el caso de los neutrófilos, en donde las MMPs pueden almacenarse o liberarse de gránulos secretores.

Algunas citocinas y diversos factores de crecimiento actúan como inductores o represores de diferentes MMPs, dependiendo de sus promotores. El efecto de las citocinas, como la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral, el factor transformante, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento epidermal, los interferones (alfa, beta y gamma) ha sido ampliamente documentado para diferentes enzimas como la colagenasa 1 (MMP-1) o la gelatinasa B entre otras, en distintos tipos celulares como fibroblastos o células epiteliales.

Al nivel de activación, las MMPs se regulan a través de la digestión parcial del dominio pro-peptídico. En algunos casos, como en las pro-colagenasas de fibroblastos, neutrófilos y las pro-estromelinas 1 y 2, los propéptidos presentan zonas de rompimiento para enzima como la plasmina y la tripsina; el rompimiento desestabiliza la interacción entre un residuo de His y el Zn²⁺ y la conformación de la proteína cambia, permitiendo así el proceso auto catalítico hacia la forma activa.

Los activadores fisiológicos de muchas de estas enzimas no se conocen con precisión; sin embargo, se ha sugerido la existencia de una cascada en la que algunos de los miembros de la familia de las MMPs tienen la capacidad de activar a otros miembros de la misma familia. En el caso de la progelatinasa A (MMP-2), la activación se lleva a cabo en la superficie celular y las metaloproteinazas de membrana desempeñan un papel central mediante un complejo mecanismo que involucra a la MT1-MMP y al TIMP-2.

Finalmente, la actividad de las MMPs puede ser modulada a través de interacciones con inhibidores tisulares de proteinasas, conocidos como TIMPs (Tissue Inhibitor of Metallo Proteinase), los cuales, a través de su dominio amino terminal se unen a las MMPs en el sitio de unión al zinc, que está altamente conservado en la evolución. Sin embargo, en el caso, de las gelatinasas MMP-2 y MMP-9, existen otros sitios de unión de TIMPs a las proenzimas y, en este caso los TIMPs participan además en los procesos de activación.

La familia de los TIMPs comprende cuatro miembros: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 y TIMP-4. Los TIMPs desempeñan un papel muy importante en el control de la actividad de las metaloproteinazas y por lo tanto, en el balance entre la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz extracelular. Aunque la actividad principal de los TIMPs es inhibir a las MMPs activas, estos inhibidores tienen otras propiedades, entre las que se incluyen el ser moduladores de la proliferación, promotores del crecimiento celular, inhibidores de la angiogénesis, protectores o promotores de la apoptosis.

REGULACIÓN DE METALOPROTEINASAS

TRANSCRIPCIÓN	_____	Citocinas Factores de crecimiento. Hormonas
ACTIVACIÓN	_____	Enzimas
INHIBICIÓN	_____	-TIMPS

Regulación de MMPs

Existen tres niveles de regulación:

- a).- la transcripción de las enzimas puede inducirse o reprimirse por diversos agentes.
- b).- la activación de los zimógenos, por hidrólisis parcial en el dominio amino terminal.
- c) .- la inhibición de las MMPs activas es por inhibidores específicos llamados TIMPs.

INHIBIDORES TISULARES DE METALOPROTEINASAS

TIMP- 1	OTRAS FUNCIONES
TIMP- 2	
TIMP- 3	<i>PROLIFERACIÓN CELULAR</i>
TIMP- 4	<i>ANGIOGÉNESIS</i>
	<i>APOPTOSIS</i>

Esta familia de inhibidores que comparte dominios estructurales tiene funciones adicionales a la inhibición.

Los TIMPs contienen regiones únicas que distinguen a cada miembro y, aunque los diferentes TIMPs se unen a la mayoría de las MMPs, existen diferencias en su afinidad por éstas, en sus propiedades inhibitorias y en los tipos de complejos no inhibitorios que forman mediante su dominio carboxilo-terminal. Así TIMP-2 se une

con *gran* afinidad al zimógeno de la MMP-2 formando un complejo que es importante en la activación de la gelatinasa A en la superficie celular, mientras que TIMP-1 forma un complejo específico con la proMMP-9 para su activación.

TIMP-1, TIMP-2 y TIMP-4 están presentes en una forma soluble, mientras que TIMP-3 se une a componentes de la matriz extracelular. (11)

LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA EN LA ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL INFLAMATORIA

Las especies reactivas del oxígeno están implicadas en la etiopatogenia de la inflamación. Durante la activación de los leucocitos, se liberan grandes cantidades de estas especies, cuya función es la eliminación de los agentes patógenos.

Si las defensas antioxidantes de los tejidos no funcionan eficientemente, son inducidas reacciones radicálicas que afectan a las biomoléculas. El ataque a los lípidos de la membrana celular provoca su peroxidación con la consiguiente formación de nuevas especies radicálicas y metabolitos tóxicos. La presencia de un fuerte infiltrado inflamatorio en los tejidos periodontales, durante la enfermedad periodontal inflamatoria, ha sugerido la posible participación de las especies reactivas del oxígeno en la etiopatogenia de esta enfermedad.

Se supone que el ataque de estas sustancias a los tejidos periodontales con deficiente defensa antioxidante, provoca la aparición de la peroxidación lipídica, que puede conducir a la lisis celular y la activación de proteasas.(4)

La enfermedad periodontal inflamatoria (EPI), es un proceso morboso que afecta a los tejidos que protegen y soportan al diente: ligamento alvéolo-dentario, hueso alveolar y cemento radicular.

Los factores etiológicos pueden ser locales y generales. Los primeros, en íntimo contacto con los tejidos periodontales, son los responsables directos del inicio y desarrollo de la EPI. Los factores generales actúan modificando la respuesta del huésped.

Puesto que la presencia de infiltrado inflamatorio es una característica constante de la EPI y como se conoce que estas células liberan gran cantidad de especies reactivas del oxígeno, se ha sospechado que estos metabolitos pudieran estar involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad.

La presencia de un denso infiltrado inflamatorio en la EPI (So tres O. Monocitos y macrófagos en la enfermedad periodontal inflamatoria, ha conducido a la sospecha de que la relación leucocito-tejido periodontal tiene un doble aspecto. El papel de estas células en la contención de las bacterias gingivales y sus productos, debe balancearse con la destrucción histica debida a la liberación de los productos de su acción (ERO y proteasas, fundamentalmente). De esa forma, un mecanismo básicamente defensivo, bajo la interacción de diferentes factores, puede tomarse en lesivo para los tejidos periodontales, y por lo tanto, estar involucrado en la etiopatogenia de la EPI. (5)

Especies reactivas del oxígeno:

Es creciente el interés en el estudio de la participación de las especies reactivas del oxígeno (ERO), en los procesos inflamatorios. Entre esas especies se incluyen: radical superóxido (O₂⁻), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), radical hidroxilo (OH[•]), oxígeno singlete (O₂) y ácido hipocloroso (HOCL).

De ellos el más dañino es el OH[•], que es capaz de atacar a todas las macromoléculas de importancia biológica, lo que provoca modificaciones que alteran el funcionamiento celular. El O₂ y el H₂O₂ pueden dar lugar a la formación de OH[•] a través de su reacción con el hierro iónico.

Dado el carácter aeróbico de las células y tejidos, estas especies se generan en condiciones fisiológicas y son contrarrestadas por la existencia de mecanismos protectores muy estrictos.

Si el balance entre la formación y la eliminación de ERO se altera a favor de lo primero, estos metabolitos inducen reacciones en cadena, capaces de dañar a las moléculas de importancia biológica (Carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos). En particular el ataque a los lípidos provoca su peroxidación. Esto a su vez conduce a la formación de nuevas especies radicálicas y metabolitos tóxicos, por lo que se desencadena una cascada de eventos que amplifican el daño. De esta forma, se encuentran implicados en numerosas afecciones y procesos, incluyendo la inflamación, dentro de la cual se le atribuye un importante papel a la peroxidación lipídica de las membranas celulares.(8)

Existen numerosas evidencias que apuntan hacia la participación de estos compuestos en la EPI. Se ha informado que en pacientes con periodontitis rápidamente progresiva, los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) están activados funcionalmente, producen elevados niveles de O₂ y tienen una alta respuesta quimioluminiscente (QL) dependiente de luminol. También se ha observado un aumento de la respuesta oxidativa de los PMN periféricos en pacientes con periodontitis juvenil localizada y generalizada, así como en pacientes con periodontitis del adulto (PA). Este incremento se relacionó con el estatus clínico periodontal y fue revertido mediante la terapia. Otro trabajo evidenció que bacterias periodontopáticas como el *Fusobacterium nucleatum* y el *Bacteroides gingivalis*, son capaces de inducir una alta respuesta QL en los PMN peritoneales murinos.

También se ha comparado la generación de O₂ por los PMN activados, en el fluido gingival crevicular (FGC) de controles y pacientes con PA. la activación de PMN con forbol miristato acetato, provocó un aumento marcado en la liberación de O₂ en los pacientes con PA, mientras que la actividad antioxidante de la encla fue similar a la de los controles. Se concluyó que el efecto de los PMN en el FGC de

estos pacientes, depende de las variaciones en la velocidad de formación de O₂, con respecto a la capacidad antioxidante intrínseca del tejido gingival. Estudios en células epiteliales gingivales en cultivo han mostrado que los PMN pueden provocar la lisis de éstas a través de la acción de la mieloperoxidasa (MPO), una enzima leucocitaria, generadora de ERO. Su actividad se ha visto aumentada en el FGC de sitios con gingivitis y periodontitis con respecto a los sitios sanos. (6)

Proteasas

Los estudios en cultivo también revelaron que los PMN producen una disminución de la adherencia intercelular de las células epiteliales gingivales. Esto puede ser mediado por digestión de su matriz extracelular por proteasas neutrales de los gránulos leucocitarios, tales como la elastasa y la catepsina G,II así como la colagenasa y la gelatinasa.13,14

En correspondencia con esto están los resultados de investigaciones que demuestran que en el fluido crevicular gingival de pacientes con PA, existen niveles aumentados de proteínas de bajo peso molecular. Esto se correlaciona con actividad proteolítica neutral aumentada en los sitios inflamados, que a su vez refleja el número de PMN en éstos. Después del tratamiento se corrigen dichos cambios.(9)

Muy recientemente ha adquirido gran relieve la función de las metaloproteinasas de la matriz producidas por las células residentes o los leucocitos y sus inhibidores, en la etiopatogenia de la EPI. También reciben gran atención las enzimas proteolíticas producidas por las bacterias periodontopáticas. Las ERO también pudieran estar implicadas en la activación de estas proteasas.

La enzima MPO de los leucocitos a través de la producción de HOCl, pudiera estar involucrada en este proceso. Se han reportado niveles de MPO en el FGC superiores en los sitios inflamados, que los encontrados en sitios sanos. También se ha comprobado que la utilización de un sistema generador de O₂- (xantina oxidasa/hipoxantina), en presencia de hierro, es capaz de activar a la colagenasa de neutrófilo humano latente y se identifica al OH como el agente activador final.

Otra evidencia lo constituye el hecho de que se ha reportado que preparaciones eficaces en el tratamiento de la EPI, como doxiciclina y tetraciclina, tienen poder inhibidor de la colagenasa de neutrófilo y osteoblasto, además de sus propiedades antioxidantes y antimicrobianas.

Como puede deducirse, existe una estrecha relación entre la producción de ERO por los leucocitos y la activación de las proteasas. En conjunto, estas acciones podrían tener efectos profundos sobre la función e integridad del epitelio gingival.

La peroxidación lipídica como posible mecanismo etiopatogénico en la EPI

Las evidencias anteriormente expuestas conducen a considerar que en la EPI, los factores etiológicos generales que provocan la ruptura de sistemas fisiológicos de inhibición de la peroxidación lipídica, crean un bajo nivel de protección antioxidante de los tejidos periodontales. En estas condiciones, los factores locales conducen a la migración de neutrófilos hacia la gingiva y el fluido gingival. La activación de estos leucocitos en fagocitosis, provoca la liberación de ERO, que conlleva al desencadenamiento de la peroxidación lipídica de los tejidos blandos del periodonto y a la activación de proteasas.

Esta peroxidación lipídica constituye el mecanismo que desencadena el desarrollo de cambios morfofuncionales en el periodonto y sus vasos, lo cual resulta en destrucción del colágeno y reabsorción ósea.(4)

Debido a numerosas evidencias que sugieren una participación de las ERO en la etiopatogenia de la EPI, se ha planteado que los factores que promueven una ruptura del sistema fisiológico antioxidante, contribuyen al desarrollo de mecanismos peroxidativos que inician la periodontitis. La principal causa de peroxidación lipídica en la EPI, parece radicar en la liberación de ERO por parte de los leucocitos en fagocitosis. Estos conceptos enfatizan la utilidad de los antioxidantes en la profilaxis y tratamiento de la EPI y por lo tanto, justifican la búsqueda de nuevas preparaciones antioxidantes con este objetivo.(4)

METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR, PRODUCIDAS POR CITOCINAS, AGENTES FARMACOLÓGICOS Y PATÓGENOS PERIODONTALES CULTIVADOS EN FIBROBLASTOS HUMANOS DE LIGAMENTO PERIODONTAL.

Las metaloproteinasas de la matriz extracelular producidas por ambas infiltración y células residentes el periodonto, juegan un papel en eventos fisiológicos y patológicos. Esto es reconocido que en desequilibrio entre actividad de metaloproteinasas y sus inhibidores endógenos conducen para los antecedentes de la patología de la matriz extracelular durante la periodontitis. Este dato indica acerca de la regulación de la síntesis de la metaloproteinasas de la matriz extracelular y secreción de fibroblastos de ligamento periodontal en humanos.

La propuesta de este estudio es la de examinar los efectos de la citocinas, agentes farmacológicos (inhibidor de la síntesis de proteínas e inhibidores de la proteína quinasa C)

Y agentes bacterianos predominantes (*Actinobacillus actinomycetencomitans* y *Porfiromonas gingivales*) en las metaloproteinasas de la matriz extracelular

producida fibroblastos de ligamento periodontal en humanos., usando gelatina zimográfica reveló que la enzima gelatinasa secretada por fibroblastos de ligamento periodontal humano migra en 72kDa y representa MMP-2. Menores bandas gelatinolíticas fueron observadas en 92kDa regiones que corresponden a MMP-9. Fue encontrado la A. actinomycetemcomitans, P. Gingivales y IL-1alfa con elevación de MMP-2 Secretado en fibroblastos de ligamento periodontal humano estos resultados indican que en las bacterias periodontales y las citocinas inflamatorias juegan un importante papel en la activación de tejido de la metaloproteinasas de la matriz extracelular puede ser uno de los distintos patrones degradativos del huésped en la patogénesis de la periodontitis. En adición H7, taurosporine, cycloheximida y TGF-beta pudieran suprimir la activación de MMP-2. agente que tienen la meta de la síntesis de la proteína quinasa C el camino dentro de fibroblastos del ligamento periodontal humano inhiben la producción de MMP-2 y tal inhibición contribuye a la patogénesis de la inflamación periodontal. Tomando estos hallazgos juntos, se sugiere una posible nueva terapéutica, involucrando el uso de drogas que modifique los mecanismos de huésped-respuesta para suprimir o inhibir las metaloproteinasas de la matriz extracelular mediando la destrucción de tejido. (16)

ACTIVIDAD DEL ACTIVADOR DE PLASMINÓGENO EN CÉLULAS DE LIGAMENTO PERIODONTAL.

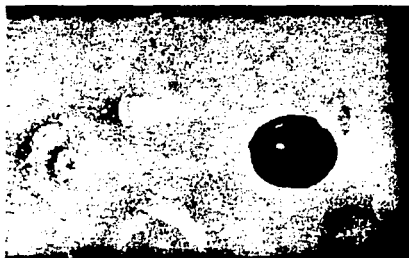
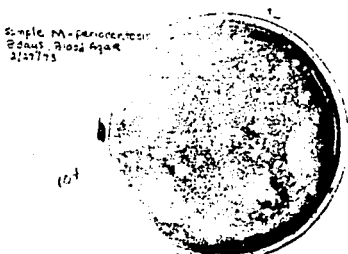
ANTECEDENTES. Las MMPs, producidas por ambas infiltración y células residentes del periodonto, juegan un papel en eventos fisiológicos y patológicos. Esto es reconocido que un desequilibrio entre la actividad de las metaloproteinasas de la matriz extracelular y sus inhibidores endógenos conducen los antecedentes de la patología de la matriz extracelular durante periodontitis. Si bien esto es conocido que la pro-MMPs están activadas por el activador de plasminógeno del sistema de plasmina y que la actividad de la MMPs son inactivadas por inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, la participación de las TIMPs en el plasminógeno activador del sistema de plasmina no está bien definido.

Métodos: fue investigado los efectos de regiones sentido ó antisentido Oligonucleótido, consistiendo de a-21 base secuencia para humano TIMP-1 gen incluyendo el primer ATG iniciando el codón. En el activador de plasmina en actividad en el medio de cultivo de fibroblasto de ligamento periodontal Antisentido o Sentido oligonucleótidos estuvieron directamente agregados dentro del medio de células cultivadas y la actividad enzimática para células de ligamento periodontal humano fueron medidas.

Resultados: Antisentido TIMP-1 oligonucleótido específicamente estimuló al activador de plasminógeno, actividad dependiente de estos. Otros oligonucleótidos, sentido TIMP-1 o antisentido TIMP-2 no afectaron la actividad del activador de plasmina en las células de ligamento periodontal. La actividad incremento por antisentido TIMP-1 oligonucleótido fue suficiente para incremento

de uroquinasa-tipo PA(uPA) Proteína pero no para aquel de tipo tisular PA por medio de inmunoblot. Además la estimulación del activador de plasmina se activa dentro del medio en condiciones de adición de oligonucleótido antisentido por TIMP-1 no fue debido al decremento de niveles de PA inhibidor-1 en inhibición de PA.

Conclusiones:TIMP-1 controla las síntesis de uroquinasa tipo activador de plasmina dentro de las células de ligamento periodontal. Control del sistema TIMP-uPA es importante en la recuperación de la inflamación del ligamento periodontal.



EFFECTOS DEL BIFOSFATO SOBRE LAS ENZIMAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR EN CÉLULAS DEL LIGAMENTO PERIODONTAL HUMANO.

ANTECEDENTES: la respuesta del huésped es un componente crítico en la patogénesis de la periodontitis. En realidad los beneficios clínicos asociados con la regulación de la respuesta del huésped ha sido demostrado en estudios usando diferentes clases de drogas .

Bifosfato son una clase de moduladores de drogas que han demostrado esta habilidad. Esta droga es efectiva clínicamente en reducir la reabsorción ósea y tiene la habilidad de inhibir y degradar enzimas, específicamente las MMPs la propuesta de este estudio fue la investigar los efectos regulatorios del bifosfato tiludronate, en niveles de MMPs.

METODOS: MMP-1 y MMP-3 fueron asociadas en cultivo humano de células periodontales tratadas con bifosfato, tiludronate opuesto mediante la reacción de RCA reacción en cadena de la polimerasa fue usada para identificar niveles de mRNA para enzimas de boca y algunos inhibidores tisulares (TIMP-1) la respuesta de inmunoensayo (EIA) e inmunocitoquinas fueron usadas para evaluar MMP proteinasas en estas células cultivadas. Y la actividad enzimática fue asociada usando FITC-substrato conjugado y cuantificado usando espectrofluorometria.

RESULTADOS: tiludronate, inhibió significativamente ambas MMP-1 y MMP-3 activado en una concentración de manera dependiente. Una máxima reducción en actividad de 35% fue notada para cada una de las enzimas en una concentración 10(-4) M. Tiludronate no tuvo un efecto significativo en niveles de RNAm para MMP-1 o MMP-3 en su nivel de proteína.

CONCLUSIONES: este estudio demuestra una inhibición efectiva de tiludronate en la actividad de ambas MMP-1 y MMP-3 estos efectos se parecen n ocurrir sin alterar uno u otro RNAm, o niveles proteicos para estas enzimas respaldando un posible mecanismo de acción que involucre la habilidad de biofosfonatos para quelación de cationes para las MMPs. Además, estos resultados apoyan que la investigación continúe de esta droga como potencial agente terapéutico en problemas periodontales.(17)

DOSIS INVERSA Y EFECTO DEPENDIENTE DE TIEMPO DEL FACTOR DE DESARROLLO DEL FIBROBLASTO BASE EN EL GEN EXPRESADO EN COLÁGENO TIPO I Y MMPs EN CULTIVO DE CELULAS DEL LIGAMENTO PERIODONTAL .

ANTECEDENTES: los factores de crecimiento son conocidos por jugar papel importante en la regeneración del periodonto.

El factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) es un polipéptido del factor de crecimiento considerando que tiene un papel en la quimiotaxis y mitogénesis de las cels. del ligamento periodontal. El objeto de este estudio fue de evaluar dosis efecto dependiente del factor de crecimiento del fibroblasto base, administración en los niveles del gen expresados por colágena tipo I (al) (coll), colágena III (col III) , y colagenasas- 1 (MMP-1) en cels. Del LP.

METODOS: cels. Del LP fueron cultivadas en diferentes concentraciones para el factor de crecimiento de fibroblasto base (0.1 a 10 ng de F.C.F.b.) por 14 y 21 días en cada punto de tiempo el gen expresado ene. examen de moléculas, fue evaluado semicuantificado por análisis reacción en cadena de polimerasa transcripción reversa (RT-PCR) .

RESULTADOS: indicaron que FCFb expuso en tiempo inverso a efecto dependiente de la dosis sobre el gen expresado por col. I y MMP-1 simultáneamente la baja regulación expresada del gen por col. I y la alta regulación del gen expresado por MMP-1. El efecto de FCFb sobre la expresión de los tres genes fue modulado por el tiempo de incubación con FCFb .

CONCLUSIONES: estos resultados sugieren que el factor de crecimiento del fibroblasto base es uno de los reguladores importantes involucrados dentro de la

actividad de remodelación del colágeno tipo I en el ligamento periodontal y posiblemente en otros tejidos conectivos.(18)

SIMULACIÓN DE METALOPROTEINASA DE LA MATRIZ PARA BACTERIAS GRAM NEGATIVO EN CULTIVO DE CÉLULAS DE PULPA HUMANA.

Las MMPs son un grupo de enzimas proteolíticas capaces de degradar los componentes de la matriz extracelular. Hay evidencias recientes de que las MMPs juegan un papel en la degradación de tejido en la inflamación de la pulpa dental este pequeño dato conocido acerca del mecanismo de distribución de la matriz extracelular en el sitio de infección bacteriana. La propuesta de este estudio fue determinar los efectos de las supernaturales para porfirhormonas endoteliales y porfirhormonas gingivales en la producción y secreción de MMPs por pulpa humana primaria y cels. del LP cultivadas invitro los resultados fueron evaluados por el sustrato de gel zimográfico cultivadas a alta temperatura. La enzima gelatinasa secretada por pulpa humana y cels. de LP migraron en 72 Kda . Y representa MMP-2 y menores bandas gelatinolíticas fueron observadas 92Kda regiones que corresponden a MMP-9 después de un periodo de 8 días porfirhormonas endoteliales y porfirhormonas gingivales fueron encontradas elevadas MMP-2 producidos ambos en pulpa humana y cels. cultivadas LP, en suma la estimulación fue en una sola dosis y demanera dependiente de tiempo. Ambos pulpa humana y cels. de LP de cualquier modo tratadas con uno u otros P. Endoteliales o P. Gingivales no tuvieron efecto en un modelo de MMP-9 producidas o expresadas dentro de uno u otro extracto de cels. o condicionado a fracciones medias. Este resultado indica que las bacterias pigmentadas de color negro juegan un importante papel en la destrucción de tejido y desintegración de la matriz extracelular en pulpa y problemas periapicales. De esta manera la activación de MMPs tal vez uno de los distintos anfitriones degradativos sea un camino en la patogenia microbiana incluida en pulpa y lesión periapical . Para entender la acción de las especies de bacteria y pigmentadas de color negra en pulpa y células del LP posibles resultados en nuevas terapias para aumentar el tratamiento curativo en la pulpa y lesiones periapicales.(19)

EXPRESIÓN DE RNAm CODIFICADO POR ALFA Y BETA SUBUNIDADES DE INTEGRINA, MMPs, Y TIMPs, DENTRO DEL LIGAMENTO PERIODONTAL HUMANO Y FIBROBLASTOS GINGIVALES.

El mecanismo biológico del movimiento del diente resulta por la respuesta celular de tejido conectivo a fuerzas mecánicas externas. Entre estas respuestas la degradación de partes de la matriz extracelular, pero la identificación de las bases

moleculares a demás de los componentes implicados dentro de esta degradación esta poco entendido. Para contribuir con esta identificación, nosotros dominamos fibroblastos humanos obtenidos del ligamento periodontal de la encía y un continuo alargamiento para cuantificar el RNAm codificado por varios metaloproteinasas, sus inhibidores tisulares de las metaloproteinasas y subunidades integradas alfa y beta. Ambas líneas celulares reaccionaron por inducción la expresión de la codificación de RNAm para MMP-1, MMP-2, TIMP-1, y TIMP-2 tiempo después RNAm no encontró cambios (MT1-MMP, TIMP-3) no estuvo expresado (MMP-9).

Células del ligamento periodontal expresadas selectivamente el RNAm codificado por ALFA 4 y alfa 5 con ninguna diferencia medible bajo estiramiento, si bien el RNAm codificado por alfa 6 y beta 1 fueron incrementados y el 1 codificado por alfa 5 fue decreciente HGFs aumento el RNAm codificados por alfa 2, alfa 6, beta 1, y beta 3 y decreciente el uno codificado por alfa 3. Análisis de nuestros datos indican que estirando HGFs y cels. de LP induciendo algunos modelos de RNAm codificado por MMPs y TIMPs pero diferenciaron para aquellos integrantes variados de subunidades, conocido que actúan como receptores proteicos dentro de la mecanotransducción. (20)

SEÑALAMIENTO POR ESTIRAMIENTO MECÁNICO INVOLUCRADO EN LA REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL DE GENES PROINFLAMATORIOS CELULARES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL HUMANO

Las señales intercelulares generadas por estiramiento mecánico profundo afecta el funcionamiento metabólico de células del LP típico las células residentes entre el diente y el hueso alveolar. La respuesta a fuerzas mecánicas aplicadas, las células de LP sintetizan citocinas reabsorben, para inducir la reabsorción ósea en sitios expuestos a fuerzas compresivas y depósito del hueso en sitios expuestos a fuerzas tensionales, dentro de un ambiente fundamental para el proceso catalítico. El mecanismo intracelular que regula esta remodelación ósea permanece confusa. Aquí, dentro de un sistema de modelo in vitro, nosotros mostramos que el alargamiento tensional es un determinante crítico del funcionamiento metabólico de las células de LP el estiramiento tensional equibiaxial (TENS), cuando se aplicaron magnitudes bajas como un antagonista potente de interleucina (IL) - 1beta. Y suprimir la regulación transcripcional de múltiples genes proinflamatorios. Esto es probado por el hecho que el estiramiento tensional en magnitudes bajas: (i) inhibe (rh) IL- 1 beta- inducción dependiente de cicloxigenasa- 2 (COX-2) RNAm expresado y producido del estradiol de prostaglandinas. (PGE2), (ii) inhibe inducción humana (rh)- 1 beta recombinante humana dependiente de síntesis de MMPs - 1 y MMP 3 por supresión de RNAm; (iii) abrogar rh IL- 1 beta, expresión de tejido inhibidor de metaloproteinasas- II

(TIMP-II) ; y (iu) reversas rh IL- 1 beta- dependiente de osteocalcinas, síntesis de fosfatasa alcalina; sin embargo, esas acciones de TENS las observamos solo en presencia de la IL- 1 beta, así TENS solo fallo para afectar alguna de las respuestas antes mencionadas; las presentes conclusiones son la primera muestra de que las señales intracelulares generadas por estiramiento mecánico de magnitud baja interfieren con uno o mas pares críticos en la cascada de transducción de señales de rh IL – 1 beta sobre la expresión del RNAm concretamente a la remoción de expresión de proteínas osteogénicas en células PDL.(21)

INHIBICIÓN DE LA PERDIDA DE HUESO ALVEOLAR POR INHIBIDORES DE LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR EN LA EXPERIMENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Los problemas periodontales están caracterizados por excesiva colagenasa anfitriona resultando una pérdida de enclía y colágena del ligamento periodontal y hueso alveolar adyacente. La inyección de endotoxina intragingival induce un modelo de problema periodontal caracterizado por una rapida pérdida ósea con características bioquímicas similares a aquellas que ocurren en la periodontitis de adulto.

CH1766, un péptido con un zinc unido en medio con adecuada actividad dentro del sitio de la enzima. Y CH6331, un ácido hidroxámico derivado con aryl-sustituido residuos de sulfonamida, son inhibidores de las MMPs (MMPis), con diferentes perfiles inhibitorios también caracterizados en ensayo in vitro . En este estudio, la endotoxina fue inyectada en la enclía de ratas , las cuales fueron después tratadas con cualquiera 3mg/kg o de 30mg/kg de uno o de dos componentes inhibitorios, el tejido gingival fue valorado por la actitud de colagenasa y la gelatinasa, además tres diferentes citocinas proinflamatorias. En adición, la altura del hueso alveolar, dentro de mandíbula reblandecida fue estudiada por análisis morfométrico computalizado y escaneado por microscopio electrónico. Entre ambas drogas redujeron la actividad y /o total actividad de MMPs, en muchos casos para normales, también parcialmente normalizó niveles de citocinas,. La dosis- efecto respuesta fue observada con considerado mejoramiento de lipopolisacáridos- causando pérdida de hueso alveolar con ambas drogas. Otros estudios con tetraciclinas, este es el primer reporte de efectos benéficos del MMPis en un modelo de enfermedad periodontal. Fuertemente sugieren que esta clase de agentes inducen beneficios terapéuticos para pacientes con este desorden y que la enfermedad periodontal puede ser usada como un modelo para mostrar en vivo la eficacia de estas drogas.(22)

LA EXPRESIÓN DE COLAGENASA-3 (MMPs - 13) ESTÁ INDUCIDA DENTRO DEL EPITELIO DE LA MUCOSA ORAL DURANTE INFLAMACIÓN CRÓNICA.

La proliferación aumenta del epitelio de la mucosa durante la inflamación esta asociada con degradación de tejido conectivo subepitelial de la matriz e invasión local de células subepiteliales. Aquí tuvimos que estudiar si la colagenasa -3 (MMP-3), un colagenolito de las MMPs con una excepcional vasto sustrato específico, es expresado en el epitelio de la mucosa crónicamente inflamada la examinación de fracciones de tejido gingival humano para sujetos con periodontitis crónica de adulto, con un sitio de hibridación reveló la expresión marcada de las MMP-13 en las células basales de algunos surcos epiteliales expandido dentro de tejido conectivo marcado inmunohistoquímicamente demostró que estas células también se expresaron fuertemente en la lámina 5 sugiriendo que son células con actividad migratoria . Una fuerte señal para MMP-13 RNAm estuvo ocasionalmente notado en células del epitelio suprabasal de bolsa gingival mientras que colagenasa - 1 (MMP-1) RNAm no fue detectado en ningún área del epitelio. MMP-13 fue detectada también en fibroblastos- células iguales asociadas con fibras de colágena del tejido conectivo subepitelial inflamado en un órgano cultivado de la mucosa oral humana, MMP-13 RNAm se ha observado en células del epitelio creciente dentro de tejidos conectivos de los especímenes. La expresión de MMP-13 fue examinada en el cultivo normal de las células epiteliales no queratinizados aisladas por porciones del ligamento periodontal. En estas células, MMP-13 expresión en RNAm y nivel proteico fue potencialmente aumentado (arriba para 6 dobles) para factor de necrosis tumoral alfa, transformando el factor de crecimiento- beta (1), y transformando el factor de crecimiento- alfa, y por factor de crecimiento de queratinocito en la presencia de heparina. En adición de coraza de células epiteliales del LP en colagenasa tipo I simulada MMP-13 expresada (siete pliegues) como comparado con células adultas en tejidos de cultivo plástico. Los resultados de este estudio demuestran , que la expresión de MMP-13 es instrumental en la colágenolisis su epitelial e inhibición local de la actividad del epitelio de la mucosa dentro de tejido conectivo.(23)

LA EXPRESIÓN EN VIVO DE LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR (MMP- 2, -8, - 13, -14) COLAGENOLÍTICO Y MATRILISINA (MMP-7) EN LA PERIODONTITIS DE ADULTO Y JUVENIL LOCALIZADA.

La inflamación periodontal esta caracterizada por degradación irreversible de las fibras principales de colágena del ligamento periodontal para pérdida de adherencia del diente.

Un cultivo gingival de queratinocitos y fibroblastos expresaron in vitro diferentes MMPs con poder degradativo de fibras de colágena. Nosotros hipotetizamos que varias MMPs están también sinterizadas en vivo por epitelio sulcular y revisamos colagenolíticos de MMPs (MMP-2,-8,-13 y -4) y matrilisina (MMP-7) en especimenes de tejido gingival y fluido crevicular gingival en pacientes con periodontitis juvenil localizada y de adulto en situación de hibridación inmunohistoquímicamente y con inmunobloting western. MMP-2, -7, -8 y -13 fueron detectadas en el epitelio sulcular. MMP-7 y -13 fueron localizadas en fibroblastos y macrófagos, y MMP-8 en neutrófilos. MMP-8 y -13 positivo celulas/mm2 fueron elevadas en la periodontitis gingival, cuando se comparo con el tejido sano control. En enfermedad periodontal, el epitelio sulcular expresa diferentes colagenolíticos, mas que uno solo de las MMPs, y ésta cascada proteolítica es evidentemente responsable de de la característica destrucción de tejido de la periodontitis juvenil y del adulto.(24)

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO DE FASE I PERIODONTAL EN LOS NIVELES DE FLUIDO CREVICULAR GINGIVAL DE METALOPROTEINESA -1 E INHIBIDORES TISULARES DE METALOPROTEINASA - 1 DE LA MATRIZ.

ANTECEDENTES: la MMPs- 1 es un miembro de la familia de enzimas las cuales son capaces de degradar más macromoléculas de matriz extracelular. El control extracelular de MMPs es ejecutado por inhibidores tisulares de las metaloproteinasas y por mecanismos de activación pro- MMP.

Los niveles de MMPs y de TIMPs cambian durante curación, inflamación y cambio de tejido normal. El intento de este estudio fue la de evaluar el tratamiento de la fase I periodontal los niveles de MMP-1 y TIMP-1 en el fluido crevicular gingival.

METODOS: 10 pacientes con periodontitis crónica quienes tuvieron sitios con sondeo profundo > ó igual a 4mm y 10 personas periodontalmente sanas (controles) fueron incluidos en este estudio. Las medidas clínicas, índice de placa

(PI) , e índice gingival (GI) , sondeo profundo y la pérdida de adherencia clínica fue registrada en ambos en línea base antes del tratamiento (BT) y después del tratamiento de fase I periodontal (AT). El ataque por MMP-1 y TIMP-1 fueron ejecutados por el método de ELISA.

RESULTADOS: todas las condiciones de la clínica significaron mejoría y el volumen del fluido crevicular gingival disminuyó en el mantenimiento periodontal.(25)

CONCLUSIONES:

Las metaloproteinasas, son enzimas que degradan las fibras del ligamento periodontal humano, principalmente durante la enfermedad periododental inflamatoria.

Es importante tomar en cuenta la función de sus inhibidores tisulares, ya que en presencia de citocinas proinflamatorias , junto con bacterias específicas como las porfiromonas gingivales y actynimicetenscomitans se ha observado un desequilibrio en la regulación, principalmente en pacientes con periodontitis del adulto y juvenil; también en la pérdida de adherencia del diente durante tratamientos ortodóncicos con fuerzas tensionales equibiaxiales.

Algunos mecanismos aún no son claros, sin embargo se sugiere que el empleo de algunas drogas como las tetraciclinas, sulfonamidas, y dicloxacilina aunado a una terapia periodontal de fase I y II, para contrarrestar el efecto negativo de las MMPs sea favorable para el paciente en la clínica.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) LINDHE, Jan. Periodontología clínica e implantología odontológica. Ed. Panamericana, México, 2000, págs. 19-224.
- 2) KINOSHITA, et al. Color Atlas of Periodontics. Barcelona, 2000.
- 3) CARRANZA, F.A., et al. Manual de periodontología clínica, Ed. Interamericana, 1993.
- 4) Dra. GARCÍA TRIANA, Barbara E., et al. Rev. Cubana de Estomatología. 1998; 31(1):25-29.
- 5) KESAVAL, L., et al. Microbial Pathology. 1996; 20:1-10.
- 6) GUSTAFSSON, A, et al, J. clin periodontol 1996; 23:38-44.
- 7) SUOMALAINEN, K, et al. Oral microbiologic and inmunology, 1991; 6:24-9.
- 8) GUARNIERI, C, et al. Estomatología. 1989; 38:783-94.
- 9) FIRATIL E, et al. J clinal periodontology . 1994; 21:680-3.
- 10) CURTIS, et al. Infectology and inmunology, 1996; 64:2532-9.
- 11) PARDO SEMO, Annie . Encuentro Bioquímico. 2001; 169-78.
- 12) COMAN, K. J Dental Education. 1998; 62(10):812-20.
- 13) COMAN, K. Periodontology. 2000; 1997; 14:9-11.
- 14) Dra. GARCÍA, Barbara E., et al. Revista Cubana Estomatol. 1998; 35(2):62-67.
- 15) CHANG, YC, et al. J periodontal Research. 2000 jun ; 37(3) :196-203.
- 16) SHIBATA, Y, et al. J periodontology. 1999 oct.; 70(10):1158-65.
- 17) NOKAYA, H, et al. J periodontology. 2000 jul, /1(7):1158-66.
- 18) PALMA, A, et al. J periodontology. 2000 jun, 71(6): 974-80.
- 19) CHANG, Y.C., et al. J endodontics. 2002, feb; 28(2):90-3.
- 20) BALCATO-BELLEMIN, A, et al. J Dental Research. 2000 sep; 79(9): 1712-6
- 21) LONG, P, et al. Bone. 2002 apr; 30(4):547-52.
- 22) TERVAHARTIALA ,T, et al. J Dental Research. 2000 dec ; 79(12) :1969-77.
- 23) TUTER, G, et al. J of periodontology. 2002 may ; 73(5) :487-93.

- 24)NE F, Rita, et al. Quintessence international.1999 ; vol 30 :9-25.
25)AAZMAK, et al. J of periodontology. 2002 jun ;73(6) :608-15.