



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**RELEVANCIA DE LOS VIRUS EN EL DESARROLLO DE
LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ALDA MARÍA MALAGÓN ESCANDÓN

TUTORA: Dra. GLORIA GUTIÉRREZ VENEGAS

MÉXICO, D.F.

2012



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres son un gran ejemplo de trabajo y grandes logros, por su apoyo incondicional y la confianza que han tenido en mí, me ha permitido no darme por vencida ante ningún reto.

A la Dra. Gloria Gutiérrez Venegas, por el tiempo dedicado para lograr este proyecto, por su disciplina y excelencia académica, que me motiva a continuar en el área de investigación.

A la Mtra. Silvia Maldonado Frías, la Esp. Carolina Hatsue Higashida Guerrero y la Esp. Paola Campos Ibarra, por su alto nivel académico y dominio de sus especialidades, que ha contribuido de manera positiva mi formación universitaria y mis estándares de excelencia.

A mis amigos por mostrarme sus perspectivas, generar dudas y permitirme mejorar.

Desde que soy capaz de confiar más y más en la existencia todo va bien, con tanta suavidad, es todo tan bonito.....

Me llega todo lo que necesito, e incluso cuando algo va mal, acabo por ver el porqué. Me siento agradecida al ver que la existencia me proporciona lo que me conviene.....

Osho

RELEVANCIA DE LOS VIRUS EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

| | |
|---|----|
| Índice | 1 |
| 1 Introducción | 6 |
| 1.1 Objetivo general | 8 |
| 2 Enfermedad periodontal | 9 |
| 2.1 Clasificación de la enfermedad periodontal..... | 12 |
| 3 Ecología microbiana oral | 16 |
| 3.1 Microorganismos periodontopatógenos | 20 |
| 3.2 Virus | 25 |
| 3.3 Familia Herpes Viridae..... | 30 |
| 4 Virología Clínica | 37 |
| 4.1 Manifestaciones orales de los virus..... | 39 |
| 4.2 Interacción viral-bacteriana..... | 44 |
| 5 Relevancia de los virus en la enfermedad periodontal | 52 |
| 5.1 Detección viral en la cavidad oral | 56 |
| 6 Aspectos inmunológicos de la enfermedad periodontal | 58 |
| 6.1 Entrada del antígeno a tejidos gingivales..... | 61 |
| 6.2 Mecanismos de destrucción..... | 64 |
| 7 Receptores semejantes a toll | 67 |
| 7.1 Estructura..... | 71 |
| 7.2 Clasificación | 75 |
| 8 TLR3 | 81 |
| 8.1 Señalización..... | 83 |
| 8.2 Regulación | 87 |
| 8.3 TLR3 en la enfermedad periodontal..... | 89 |
| 9 Conclusiones | 92 |
| 10 Referencias | 93 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|------------------------|----|
| Figura 1 | 9 |
| Figura 2 | 11 |
| Tabla I | 12 |
| Tabla II | 13 |
| Tabla III | 14 |
| Tabla IV | 16 |
| Figura 3 | 18 |
| Tabla V | 21 |
| Figura 4A, B y C | 24 |
| Figura 5 | 28 |
| Tabla VI | 30 |
| Figura 6 | 32 |
| Tabla 7 | 33 |
| Figura 7 | 33 |
| Tabla VIII | 34 |
| Figura 8 | 34 |
| Tabla IX | 35 |
| Figura 9 | 35 |
| Tabla X | 42 |
| Tabla XI | 45 |
| Tabla XII | 49 |
| Figura10 | 55 |
| Figura 11 | 60 |
| Figura 12 | 61 |
| Figura 13 | 63 |
| Figura 14 | 64 |
| Figura 16 | 67 |
| Figura 17 | 70 |

| | |
|------------------|----|
| Figura 18 | 73 |
| Figura 19 | 75 |
| Tabla XIII | 76 |
| Figura 20 | 81 |
| Figura 21 | 85 |

ABREVIATURAS

HeLa: La primera línea celular maligna humana cultivadas continuamente, derivadas del carcinoma cervical de Henrietta Lacks. Estas células se utilizan para el cultivo del virus y ensayos de selección de fármacos antitumorales.

HTLV-I: Virus linfotrópico humano T tipo 1 es un retrovirus humano que se sabe que causa un tipo de cáncer, referido de células T leucemia y linfoma, es una enfermedad desmielinizante denominado HTLV-I mielopatía asociada / paraparesia espástica tropical (HAM / TSP).

IFN- γ : El interferón gamma, también llamado interferón inmunitario o de tipo II, es un tipo de citocina producida por los linfocitos T y natural killer, cuya función más importante es la activación de los macrófagos, tanto en las respuestas inmunitaria innatas como las respuestas celulares adaptativas.

IRAK-M: Quinasa inactiva induce la estimulación y regula negativamente la señalización los receptores semejantes a Toll

LRR: Repetición Rica en Leucina es una proteína estructural que forma una herradura α / β

MMP-7: Matrilisina también conocida como Metaloproteinasa de matriz-7 es una enzima que en los humanos está codificada por el gen MMP7.

MyD88: Gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide, es una proteína que, en los seres humanos, está codificada por el gen MYD88

NALP3: Criopirina es una proteína que en los humanos está codificada por el gen

NF- κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN.

PMAP: Patrón molecular asociado a patógenos patrón molecular común y constante de la superficie de los microorganismos

PRR: Receptores de reconocimiento de patrones se expresan fundamentalmente en la superficie de las primeras células que entran en contacto con el agente patógeno durante la infección

SIGIRR: Single Ig IL-1-relacionadas con el receptor es una proteína que en los humanos está codificada por el SIGIRR gen

SOCS1: Supresor de la señalización de citocinas 1 es una proteína que en los humanos está codificada por el gen SOCS1.

TIR: El receptor Toll/Interleucina-1 (TIR) es un dominio intracelular que juega un papel crucial en las respuestas inmunitarias del huésped, mediante la transducción de señales

TLR: Los receptores semejantes a Toll son una clase de proteínas que juegan un papel clave en el sistema inmunitario innato y el sistema digestivo.

TNF: El factor de necrosis tumoral, es una proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en los procesos de inflamación.

TRIF: Dominio TIR que contienen un adaptador inductor de interferón- β (TRIF) es un adaptador en respuesta a la activación de receptores de semejantes a Toll.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una de las enfermedades infecciosas más complejas del cuerpo humano, se asocia a agentes patógenos ligados a factores de riesgo locales y sistémicos en donde la respuesta inmune celular y humoral determina un papel muy importante en la severidad, magnitud y regeneración del daño.

Desde mediados de 1990, se han realizado investigaciones que demuestran una posible asociación de los virus y la enfermedad periodontal, en las cuales se ha detectado Ácido desoxiribonucleico (DNA) viral en el tejido gingival, líquido crevicular y placa subgingival. Las lesiones periodontales pueden albergar millones de copias genómicas de Herpesvirus, Virus del Papiloma Humano (HVP), Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus linfotrópico humano T tipo 1 (HTLV-I), Torquetenovirus, Hepatitis B y C. El sinergismo entre los virus y bacterias pueden jugar un papel importante en el inicio y la progresión de la periodontitis, principalmente en los períodos de supresión de la inmunidad celular.

En los últimos años, se han estudiado los receptores semejantes a Toll (TLR), lo que ha permitido aclarar algunos aspectos desconocidos acerca de los mecanismos de activación de la respuesta inmune innata y su relación con la inmunidad adaptativa. Hasta el momento se han encontrado diez receptores semejantes a Toll (TLR) en humanos, aunque todavía se desconocen muchos de los ligandos de estos receptores. Algunas alteraciones funcionales a nivel de los TLRs se han relacionado con patologías infecciosas [1, 2, 3, 4,5].

Los problemas de salud por infecciones causadas por microorganismos Gram negativos y las consecuencias fisiopatológicas que se derivan, son una prioridad clínica en distintos campos de la medicina y la odontología. Si las mutaciones en los TLRs están implicadas en estos procesos patológicos, en un futuro, se podría predecir el riesgo de un paciente de desarrollar enfermedades infecciosas

mediante un sencillo análisis genético, reduciendo considerablemente en este caso la prevalencia de enfermedad periodontal.

Comprender los mecanismos de interacción viral puede ayudar a limitar los determinantes moleculares que influyen en la prevalencia y evolución de la enfermedad periodontal y la evidencia de un papel causal de los virus en la periodontitis puede constituir la base para nuevas estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Algunos autores han propuesto una posible relación entre el desarrollo de enfermedades autoinmunes y el polimorfismo de TLRs, por lo que futuras investigaciones en este campo, permitirán conocer los mecanismos moleculares de la activación del sistema inmune y por tanto, explicar muchas de las patologías que tienen como base el sistema inmunológico.

OBJETIVO GENERAL

El propósito de esta revisión es evaluar la evidencia que apoya la hipótesis de que las infecciones virales son relevantes en el desarrollo de enfermedad periodontal, mediante la alteración de los mecanismos inmunológicos de respuesta asociados a los receptores semejantes a Toll, en específico TLR 3.

ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal es una infección del surco gingival que conduce a un proceso inflamatorio que afecta a las estructuras de soporte de los dientes, en última instancia implica la destrucción ósea y la eventual pérdida dental [6] (Fig. 1). El grado de destrucción difiere ampliamente entre las distintas formas de esta enfermedad. [6, 7, 8] La destrucción periodontal es un proceso episódico con estadios de destrucción activa, seguida de periodos de remisión [10,11]



Figura 1 Radiografía periapical que muestra pérdida ósea horizontal, es el patrón más común de destrucción ósea en la enfermedad periodontal.

http://www.webmd.com/oral-health/image-collection-oral-health#phototake_rm_colored_x-ray_of_periodontal_disease.jpg

Cuando es considerada la relación entre la localización de la infección y las secuelas de la enfermedad periodontal, es evidente que es un proceso que logra una diseminación considerablemente a cierta distancia del sitio de la infección. Las secuelas de la enfermedad periodontal se eliminan desde el sitio de la infección y por lo tanto puede ser considerada una infección periférica. Aunque la naturaleza de la influencia del hospedero no se ha comprendido aún, esto puede contribuir o interferir con el proceso de enfermedad.

La periodontitis es una enfermedad atribuible a múltiples agentes infecciosos y celulares interconectadas a la respuesta humoral e inmune del huésped [48, 166,175]. Sin embargo, ha sido difícil determinar la relevancia precisa de los diversos patógenos putativos y la respuesta del hospedero en la patogénesis de la enfermedad periodontal, en individuos con niveles comparables de riesgo, algunos presentan infecciones periodontales con pérdida de inserción y destrucción del hueso alveolar, mientras otros individuos presentan infecciones limitadas a la inflamación gingival con nulas o escasas consecuencias clínicas discernibles. Aunado a esto, muchos pacientes con enfermedad periodontal no muestran un notable nivel de los factores de riesgo clásicos.

Los factores de riesgo para la enfermedad periodontal se han documentado en varias publicaciones [12, 13,14]. En ellos se incluyen la genética, consumo de tabaco y alcohol, la inadecuada higiene oral, la edad, el sexo, la disfunción nutricional (tanto la desnutrición y el sobrepeso / obesidad), infecciones (incluyendo el VIH, el virus del herpes o enfermedades parasitarias como la malaria), diabetes mellitus 1 y 2 sin tratamiento, la osteoporosis, la inactividad física y el estrés emocional, entre otros [15, 16,17].

La hipertensión se considera un factor de riesgo para putativo de la periodontitis [18]. Los pacientes con mutaciones en el gen NALP3, que controla la actividad de la cisteína proteasa intracelular (Caspasa-1), sufren de enfermedades inflamatorias sistémicas.

Mediante el Community Periodontal Index (CPI) introducido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se pretende medir la prevalencia y la gravedad de la enfermedad periodontal, realizando encuestas de población. El CPI 2 es la forma más prevalente de enfermedad periodontal mundial, lo que refleja un mal estado de higiene oral [15,16,17], mientras que la fase más severa de la enfermedad periodontal CPI 4 (Fig. 2), se presenta entre el 10 y 20% del la población mundial total adulta. Hay informes de que la enfermedad periodontal

es más frecuente y de mayor gravedad en los países más pobres que en los países desarrollados [18,19,20], pero algunos investigadores [21] aseguran que deben manejarse con precaución tales generalizaciones.



Figura 2 Enfermedad periodontal severa generalizada, presenta moderado acúmulo de placadentobacteriana y exposición radicular que actúa como retenedor de placa.

<http://moabdental.wordpress.com/2010/09/11/the-perils-of-periodontal-disease/>

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Durante muchos años, la American Academy of Periodontology (AAP) ha clasificado la enfermedad periodontal en gingivitis y periodontitis (suave, moderada, severa y refractaria), en función de la región periodontal afectada.

Un grupo de clínicos y científicos acordó una clasificación de la enfermedad periodontal en 1989 en World Workshop in Clinical Periodontics [Tabla I]; dicha clasificación fue muy usada pero contaba con grandes deficiencias.

TABLA I WORKSHOP FOR A CLASSIFICATION OF PERIODONTAL DISEASES AND CONDITIONS 1989

A. GINGIVITIS

- a. Asociada a placa
- b. Gingivitis ulcerativa necrotizante aguda (GUNA)
- c. Gingivitis inducida por hormonas esteroideas
- d. Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos
- e. Gingivitis asociada a desórdenes sanguíneos, deficiencias nutricionales, tumores, factores genéticos, infecciones víricas.
- f. Gingivitis descamativa

B. PERIODONTITIS

- a. Periodontitis del adulto
- b. Periodontitis de comienzo temprano
 - i. Periodontitis prepuberal
 - 1.1. Localizada
 - 2.2. Generalizada
 - ii. Periodontitis juvenil
 - 1.1 Localizada
 - 2.2. Generalizada
- c. Periodontitis asociada a enfermedades sistémicas
- d. Periodontitis ulcerativa necrotizante
- e. Periodontitis refractaria

Posteriormente en 1993 se realizó una clasificación más simple en 1st European Workshop in Periodontology [Tabla II] que carecía de detalles sobre las características de la enfermedad periodontal.

TABLA II EUROPEAN WORKSHOP IN PERIODONTOLOGY 1993

A. DESCRIPTORES PRIMARIOS

- a. Periodontitis del adulto
- b. Periodontitis de aparición temprana
- c. Periodontitis necrotizante

B. DESCRIPTORES SECUNDARIOS

- a. Distribución de la dentición
- b. Ritmo de progresión
- c. Respuesta al tratamiento
- d. Relación con enfermedades sistémicas
- e. Características microbiológicas
- f. Grupo étnico
- g. Otros factores

La necesidad de una clasificación aprobada se destacó durante World Workshop in Periodontics en 1996; en 1997 como respuesta a esta necesidad American Academy of Periodontology (AAP) formó un comité internacional para la planeación y organización de un sistema de clasificación de la enfermedad periodontal [Tabla III], este trabajo se dio a conocer en 1999 durante Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions.

TABLA III WORKSHOP FOR A CLASSIFICATION OF PERIODONTAL DISEASES AND CONDITIONS 1999

Enfermedades gingivales inducidas por placa dental

- Gingivitis inducida por placa (sin otros factores locales contribuyentes)
- Gingivitis inducida por placa con factores locales contribuyentes
- Gingivitis ulcerativa necrotizante
- Gingivitis asociada a la pubertad
- Gingivitis asociada al ciclo menstrual
- Gingivitis asociada al embarazo
- Granuloma piógeno asociado al embarazo
- Gingivitis asociada a diabetes mellitas
- Gingivitis asociada a leucemia
- Hiperplasia gingival inducida por fármacos
- Gingivitis asociada a los anticonceptivos orales
- Gingivitis por déficit de ácido ascórbico

Lesiones gingivales no inducidas por placa

- Lesiones asociadas a *Neisseria gonorrhoea*
- Lesiones asociadas a *Treponema pallidum*

Lesiones asociadas a estreptococos
Lesiones asociadas a *Mycobacterium tuberculosis*
Angiomatosis bacilar
Gingivoestomatitis herpética primaria
Herpes oral recurrente
Infecciones por varicela-zoster
Candidiasis gingival generalizada
Eritema lineal gingival
Histoplasmosis
Fibromatosis gingival hereditaria
Liquen plano
Penfigoide de las mucosas
Pénfigo vulgar
Eritema multiforme
Lupus eritematoso
Dermatosis de IgA línea
Granulomatosis de Wegener
Psoriasis

Reacciones alérgicas de la encía a

Materiales restauradores (mercurio, níquel, acrílico)
Pastas dentífricas y colutorios
Aditivos de los chicles o goma de mascar
Alimentos y aditivos alimentarios
Lesiones químicas, físicas y térmicas

Periodontitis crónica (localizada/generalizada)

Periodontitis agresiva (localizada/ generalizada)

Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas

Asociada a trastornos hematológicos
Síndrome de Down
Síndromes de deficiencia en la adhesión leucocitaria
Síndrome de Papillon-Lefèvre
Síndrome de Chediak-Higashi
Enfermedad de las células de Langerhans (síndrome de histiocitosis)
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno
Enfermedad granulomatosa crónica
Agranulocitosis genética infantil
Síndrome de Cohen
Síndrome de Ehler-Danlos (tipos IV y VIII)
Hipofosfatasa
Enfermedad de Crohn (enfermedad inflamatoria intestinal)
Síndrome de Marfan

Periodontitis ulcerativa necrosante

Abscesos del periodonto

Lesiones combinadas endodóncicas y periodontales

La enfermedad periodontal representa un problema de salud bucal de evolución creciente, con una variedad de manifestaciones clínicas, ha sido arbitrariamente dividida en subgrupos en base a: la presencia de enfermedades sistémicas, el tiempo de aparición de la enfermedad, el grado de destrucción del tejido periodontal, la tasa de progresión de la enfermedad, el porcentaje de dientes afectados, patrón de destrucción ósea alveolar horizontal o vertical , la respuesta al tratamiento, presencia de gingivitis, microorganismos, tipo de respuesta del huésped, etc. [22]. Sin embargo no se sabe si la variedad clínica enfermedad periodontal presenta distintos tipos de causalidad, o si un número limitado de agentes etiológicos junto con diversos mediadores de la enfermedad determinan el aspecto clínico de la enfermedad. Se establece que la etiología básica de la enfermedad periodontal es de suma importancia debido a que limitado la causa de la enfermedad, se restringe el enfoque profiláctico terapéutico.

ECOLOGÍA MICROBIANA ORAL

Antes del parto, el feto vive en un ambiente estéril, es en el momento del nacimiento, es cuando se pone en contacto primero con la vagina, y posteriormente con el ambiente y los distintos microorganismos que van a colonizar su piel, nariz, cavidad oral y otras regiones corporales. Para ello, estos microorganismos deben ser capaces de adherirse a los epitelios como un primer paso que permita la colonización y multiplicación posterior.

Aunque adquirimos los microorganismos ya durante nuestro nacimiento, factores como la edad, el sexo, la alimentación, el embarazo, el ambiente o el sistema inmune del propio individuo los modificarán con el paso del tiempo. La instauración de la microbiota tan sólo lleva unas pocas semanas en el neonato, ya que lactobacilos, corinebacterias, estafilococos, micrococos, bacilos gram negativos entéricos, levaduras y estreptococos desaparecen de 2 – 5 días después del nacimiento para ser reemplazados por la microbiota humana.

Dependiendo a la capacidad de colonización de las bacterias podemos dividir las en dos grupos (Tabla IV):

- Flora residente
- Flora transitoria

TABLA IV TIPOS DE FLORA MICROBIANA Y CARACTERÍSTICAS

| FLORA RESIDENTE | FLORA TRANSITORIA |
|---|---|
| Conformada por tipos relativamente fijos de microorganismos. | Formada por microbios no patógenos, o sólo potencialmente patógenos. |
| Es susceptible de modificaciones, pero se restablece con rapidez. | Proviene del ambiente y no se establecen por sí mismos permanentemente. |
| Su presencia depende de factores fisiológicos del hospedero (temperatura, pH, nutrientes, etc.) | No tienen mayor importancia mientras la flora residente no se altere. |
| Aunque su presencia no es esencial para la vida, cumplen una función semi | |

protectora en la cavidad oral.

Si estos microorganismos son eliminados de su ambiente puede colonizarse con patógenos oportunistas

Con respecto a la flora microbiana, la cavidad oral es una de las zonas más densamente pobladas del cuerpo humano. La diversidad del medio ambiente de la cavidad oral promueve el establecimiento de las distintas comunidades microbianas, tales como la placa supragingival, placa subgingival y la superficie lingual [23].

Las propiedades del entorno de determinar que los microorganismos pueden ocupar un sitio, mientras las actividades metabólicas de las comunidades microbianas posteriormente modificar las propiedades del ambiente. Los microorganismos sacarolíticos en sitios supragingivales fermentan carbohidratos principalmente, ácido láctico y crean un ambiente temporalmente ácido. A la inversa, en sitios subgingivales (Fig. 3), microorganismos asacarolíticos metabolizan los compuestos nitrogenados derivados del fluido crevicular gingival (GCF) y crear un pH neutro y un medio ambiente anaeróbico abundantes en ácidos grasos de cadena corta y amoníaco.

En el recubrimiento de la lengua, la actividad asacarolítica hacia la cisteína y metionina produce un compuesto de azufre, los principales componentes de mal olor bucal. Además, los cambios en el medio ambiente son factores que pueden impulsar el desarrollo de las respuestas de adaptación en los microorganismos individuales a las nuevas condiciones ambientales y de introducir más microorganismos patógenos microbianos en la comunidad. Los *Streptococcus mutans* y *Actinomyces* son predominantes en el ecosistema supragingival y causan la acidificación, que resulta tanto en la desmineralización de la superficie del diente y colonización de más microorganismos cariogénicos para el ecosistema.

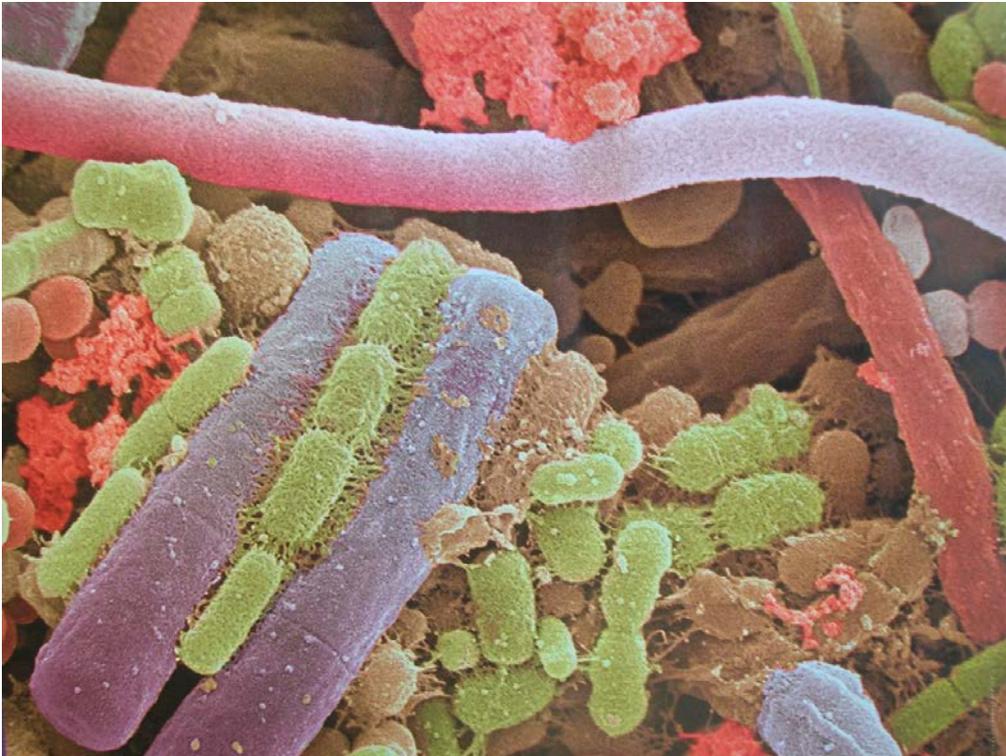


Figura 3 Fotografía con microscópio electrónico de una muestra de placa dentobacteriana, obtenida del surco gingival humano, formando un complejo entre Bacterias residentes y patógenas.

<http://www.juanbalboa.com/blog/wp-content/uploads/2008/11/correo-078.jpg>

Fusobacterias y *Prevotella* neutralizan el pH ambiente subgingival por el metabolismo nitrogenado y estimular el flujo de salida de fluido crevicular. El pH neutro y el medio ambiente nitrogenado aumentan la actividad proteolítica de *Prevotella* y facilita el establecimiento de una bacteria ácido intolerante, pero periodontopatógena, *Porphyromonas gingivalis*.

Un ecosistema puede ser determinado por actividades metabólicas microbiana a menudo puede modificar la actividad fisiológica microbiana, iniciar un cambio de condiciones saludables a patogénicas en este ecosistema microbiano [24].

Aunque la enfermedad periodontal presenta una etiología compleja se relaciona frecuentemente a los microorganismos presentes en la placa dentobacteriana. Se han detectado aproximadamente 700 especies bacterianas en la cavidad oral

basadas en cultivo y análisis molecular, aunque más de la mitad no han sido cultivadas. Aproximadamente 400 de estas especies han sido detectadas en zonas subgingivales, aunque sólo 20 especies se consideran periodontopatógenas (generalmente gram negativas) [6].

Los análisis salivales microbianos se realizan para evaluar la presencia o el riesgo a enfermedades orales y se basan en la idea de que:

I) Toda la saliva es fuente inmediata de bacterias orales del biofilm, la saliva y el biofilm dental tienden a albergar niveles similares de relativos patógenos.

II) Los altos recuentos de bacterias patógenas en saliva infieren un alto riesgo de enfermedades orales y una disminución de bacterias en el recuento salival de patógenos puede servir como indicador de eficacia de terapéutica periodontal [25,26, 27, 28,29].

MICROORGANISMOS PERIODONTOPATÓGENOS

La microbiota periodontopática se ha estudiado con el propósito de desarrollar más eficaces pruebas diagnósticas y tratamientos [30,31]. La severidad de la enfermedad periodontal puede ser determinada por el nivel de microorganismos periodontopatógenos salivales o la respuesta del huésped a marcadores [25,26, 27, 28,29]

Las bacterias presentes en la cavidad oral representan un problema constante para las células huésped y de los tejidos en la unión dentogingival. La respuesta del huésped está estructurada para eliminar los agentes patógenos mediante mecanismos de defensa innatos y adaptativos. En estado de salud, las bacterias comensales y los mecanismos de defensa del huésped se encuentran en equilibrio dinámico. Durante la progresión de la enfermedad periodontal, la placa dentobacteriana, el epitelio de unión, las células inflamatorias, el tejido conectivo y el hueso alveolar presentan una serie de cambios.

La homeostasis del tejido se convierte en la destrucción del tejido y la progresión de la periodontitis [23]. Slots realizó una serie de estudios que muestran cambios en la placa bacteriana, el más notable es la transformación de la flora gram positiva aerobia y anaerobia facultativa a una flora predominantemente gram negativa y anaerobia [23]. Además del cambio de la flora bacteriana a una más patógena, también se presenta el crecimiento bacteriano a través de una biopelícula sobre la superficie del diente, esto permite que las bacterias se comuniquen entre sí y ejerzan sus factores de virulencia [Tabla V] destinados a favorecer el crecimiento bacteriano.

La presencia de los colonizadores iniciales sobre la superficie del diente son esenciales para la aparición de los microorganismos periodontopatógenos gram negativos *Porphyromonas gingivalis* (Fig. 4A, 4B y 4C), *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Campylobacter*, y *Treponema* ssp. [32,33 ,34]. Recientemente también

se han relacionado algunos géneros de microorganismos gram positivos tales como *Peptostreptococcus* y *Filifactor* como posibles periodontopatógenos [32]. Los géneros *Megasphaera* y *Desulfobulbus*, se han cuantificado de manera elevada en presencia de enfermedad periodontal, incluso en mayor medida que las especies tradicionalmente implicadas como periodontopatógenas [32].

Estudios recientes han identificado *Staphylococcus aureus* en bolsas periodontales en la mayoría de los pacientes no fumadores con enfermedad periodontal agresiva (60.5%) [52]. Otras especies bacterianas, tales como, *Pseudoramibacter Bacteroidetes*, *Sphorocytophaga*, *Shuttleworthia*, *Dialister*, *Mogibacterium*, *Mycoplasma*, *Synergistes* y *Acidaminococcaceae*, parece existir en niveles elevados en pacientes con enfermedad periodontal refractaria [59].

Las bacterias periodontopatógenas también colonizan el dorso de la lengua y otros sitios no dentales [60, 61] y pueden transfiere a través de la saliva a los familiares cercanos [62], las medidas terapéuticas debe apuntar a patógenos periodontales de toda la boca y no sólo al biofilm dental y pueden incluir a toda la familia, con el fin de prevenir la infección cruzada.

La detección y cuantificación de especies bacterianas periodontopáticas es útil para identificar sujetos en elevado riesgo de periodontitis, pero no siempre predice el resultado clínico. Estas incertidumbres han aumentado esfuerzos por encontrar otros factores etiológicos para la enfermedad periodontal [63].

TABLA V FACTORES DE VIRULENCIA DE MICROORGANISMOS PERIODONTOPATÓGENOS Y SU EFECTO A NIVEL CELULAR

| Factores de virulencia bacterianos | Efecto en las células del hospedero | Referencia |
|--------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Flagelo y Fimbrias | <p>Promover la colonización bacteriana, la adherencia y la invasión a las células huésped.</p> <p>Modular la respuesta inflamatoria.</p> | [35,36] |
| Ácido lipoteicoico (LTA) | <p>Mediar la adhesión bacteriana a los dientes y tejidos.</p> <p>Disminución de la mitosis y detención del crecimiento en las células epiteliales.</p> <p>Activar sistema del complemento y estimular los leucocitos.</p> <p>Producción de mediadores inflamatorios y aumento de citocinas.</p> <p>Estimula la reabsorción ósea.</p> | [35,37,38,39, 40,41,42, 43, 44, 45] |
| Lipopolisacáridos | <p>Aumentar la permeabilidad de la célula epitelial, que permite la penetración bacteriana en el epitelio gingival.</p> <p>Estimula la producción de células basales del epitelio de unión.</p> <p>Estimular la proliferación de fibroblastos.</p> <p>Estimular la proliferación de linfocitos T. Producción de mediadores inflamatorios y aumento de citocinas.</p> <p>Activación de osteoclastos.</p> | [35,43,46, 47,] |
| Ácidos grasos de cadena corta | <p>Elevar la respuesta inflamatoria.</p> <p>Inhibir la proliferación de fibroblastos y las células epiteliales.</p> | [48, 49, 50, 51,52] |

| | |
|---|--|
| Proteinasas | <p>Activar metaloproteinasas de la matriz (MMPs), degradar componentes de la matriz extracelular, inmunoglobulinas y proteínas del complemento. [53]</p> <p>Promover la apoptosis en los fibroblastos.</p> |
| Proteínas de choque térmico | Activar las células epiteliales y los osteoclastos a bajas concentraciones y causar la muerte celular en altas concentraciones [54] |
| Toxina de distensión citoletal (CDT) | Aumentar la expresión de ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL) en linfocitos T. [55] |
| Leucotoxina | Causa apoptosis y necrosis de las células polimorfonucleares (PMN), linfocitos T y células Natural Killer (NK). [56] |
| Cápsula | Aumentar la resistencia a la fagocitosis [47] |
| Amoníaco y sulfuro de Hidrógeno | Inhibir la formación de colágeno y producir vacuolización celular [57,58] |

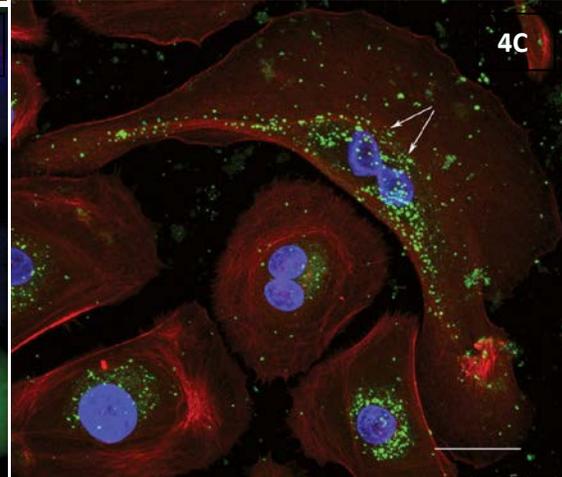
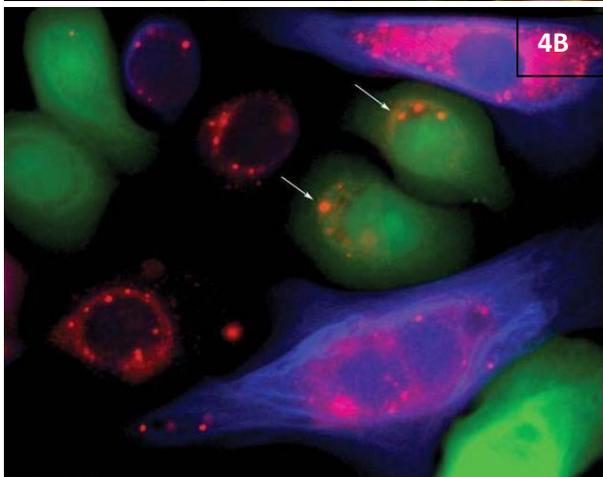
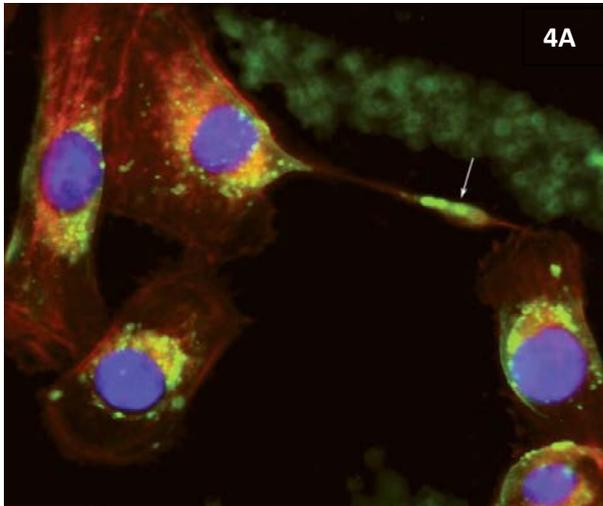


Imagen 4A Translocación del *P. gingivalis* a través de fibras de actina a las 24h post-infección visualizada por microscopía de inmunofluorescencia.

4B Luego de 24h de incubación de células infectadas (azul) con células inicialmente no infectadas (verde); se observa la transmisión de *P. gingivalis* a nuevas células no infectadas, mostrando *P. gingivalis* (rojo) en su citosol.

4C Células Epiteliales Gingivales (actina, rojo; núcleo, azul) con gran cantidad de *P. gingivalis* intracelular (verde) experimentando mitosis. Las flechas indican la célula infectada produciendo dos células hijas.

<http://www.mdqodontologos.com.ar/detalle6.php>

VIRUS

Los virus constituyen una clase de agentes infecciosos únicos en biología. Son parásitos intracelulares obligados ya que son metabólicamente inertes fuera de la célula del hospedero. Por esta razón, no se deben de considerar microorganismos.

La partícula de virus completa es llamada un virión, generalmente tiene un diámetro de sólo 30-150 nm. La mayoría de los virus capaces de infectar a los mamíferos también son pequeños en sentido genético, ya que tiene genomas de 7 a 20 kb de longitud, y un pequeño complemento correspondientemente de proteínas del virión.

Su estructura está conformada por ácidos nucleicos y proteínas:

1. Ácidos nucleicos DNA o RNA, cuando se encuentran asociados a proteínas son llamados Core
2. La cápside es una cubierta proteínica, formada por capsómeros.
3. La envoltura viral posee una estructura lipoproteíca.

Se conocen más de 30.000 virus diferentes que infectan a los vertebrados, invertebrados, plantas o bacterias. Los virus se agrupan en 3600 especies, 71 familias y géneros 164, de los cuales menos de 40 familias víricas y géneros son identificados como de importancia médica en seres humanos.

Los virus causan muchas enfermedades agudas y crónicas en los seres humanos. Se descubren virus, continuamente y los virus ya conocidos están implicados en condiciones clínicas con etiología desconocida.

La clasificación de los virus es en base al tipo de ácido nucleico que constituye el genoma (DNA o RNA) que puede ser de cadena única o doble, a la presencia o ausencia de cápside y otras características como la morfología del virión, su composición química o a la forma de replicación.

Los virus no tienen capacidad de producir energía, reproducir su propio genoma o sintetizar sus propias proteínas; consecuentemente su replicación (Fig.5) depende de la energía del huésped [64].

EVENTOS PRINCIPALES EN LA REPLICACIÓN

1. ADSORCIÓN

El primer paso en la infección de una célula es la adhesión o fijación a la superficie celular. Esta adhesión se da vía interacciones iónicas las cuales son independientes de temperatura. La proteína de adhesión viral reconoce receptores específicos, los cuales pueden ser proteínas, carbohidratos o lípidos, en el exterior de la célula. Las células que carecen de los receptores apropiados no son susceptibles al virus.

2. PENETRACIÓN

Los virus penetran las células de maneras diversas dependiendo de la naturaleza misma del virus.

Virus envueltos

(A) Entran por fusión con la membrana plasmática. Algunos virus envueltos se fusionan directamente con la membrana plasmática. Por lo que los componentes internos del virión son inmediatamente llevados al citoplasma celular.

(B) Entrada vía endosomas en la superficie celular

Algunos virus envueltos requieren de un pH ácido para que ocurra la fusión y no son capaces de fusionarse directamente con la membrana celular. Estos virus acogidos o tomados mediante invaginación de la membrana en endosomas. A medida que los endosomas se acidifican la actividad de fusión, hasta ahora latente, de las proteínas virales se activa, y la membrana del virión se fusiona con la membrana del endosoma. Esto resulta en el transporte de los componentes internos del virus hacia el citoplasma de la célula.

Virus no envueltos

Los virus no envueltos o desnudos pueden cruzar la membrana plasmática directamente o pueden ser atrapados en endosomas. Si son transportados en endosomas, luego atraviesan o destruyen la membrana de dichas estructuras.

3. PÉRDIDA DE LA CÁPSULA

El ácido nucleico debe de estar lo suficientemente expuesto como para que la replicación viral comience en esta fase. Cuando el ácido nucleico es expuesto, las partículas víricas infecciosas no pueden removerse de las células, este es el comienzo de la fase de ECLIPSE, la cual dura hasta que nuevos viriones infecciosos sean creados.

4. SÍNTESIS DE ÁCIDO NUCLEICO Y PROTEINAS VIRALES

5. ENSAMBLAJE/MADURACIÓN

Nuevas partículas víricas son ensambladas. Puede haber un estadio de maduración posterior al proceso inicial de ensamblaje.

6. LIBERACIÓN O DESCARGA

Los virus pueden ser liberados mediante lisis celular, o, si son envueltos, pueden presentar gemación de las células. Los virus que presentan gemación, no necesariamente destruyen la célula. Por tanto, algunos de estos virus son capaces de instaurar infecciones persistentes. No todas las partículas víricas liberadas son infecciosas. La proporción partículas infecciosas -partículas no infecciosas varía según el virus y las condiciones de crecimiento [64].

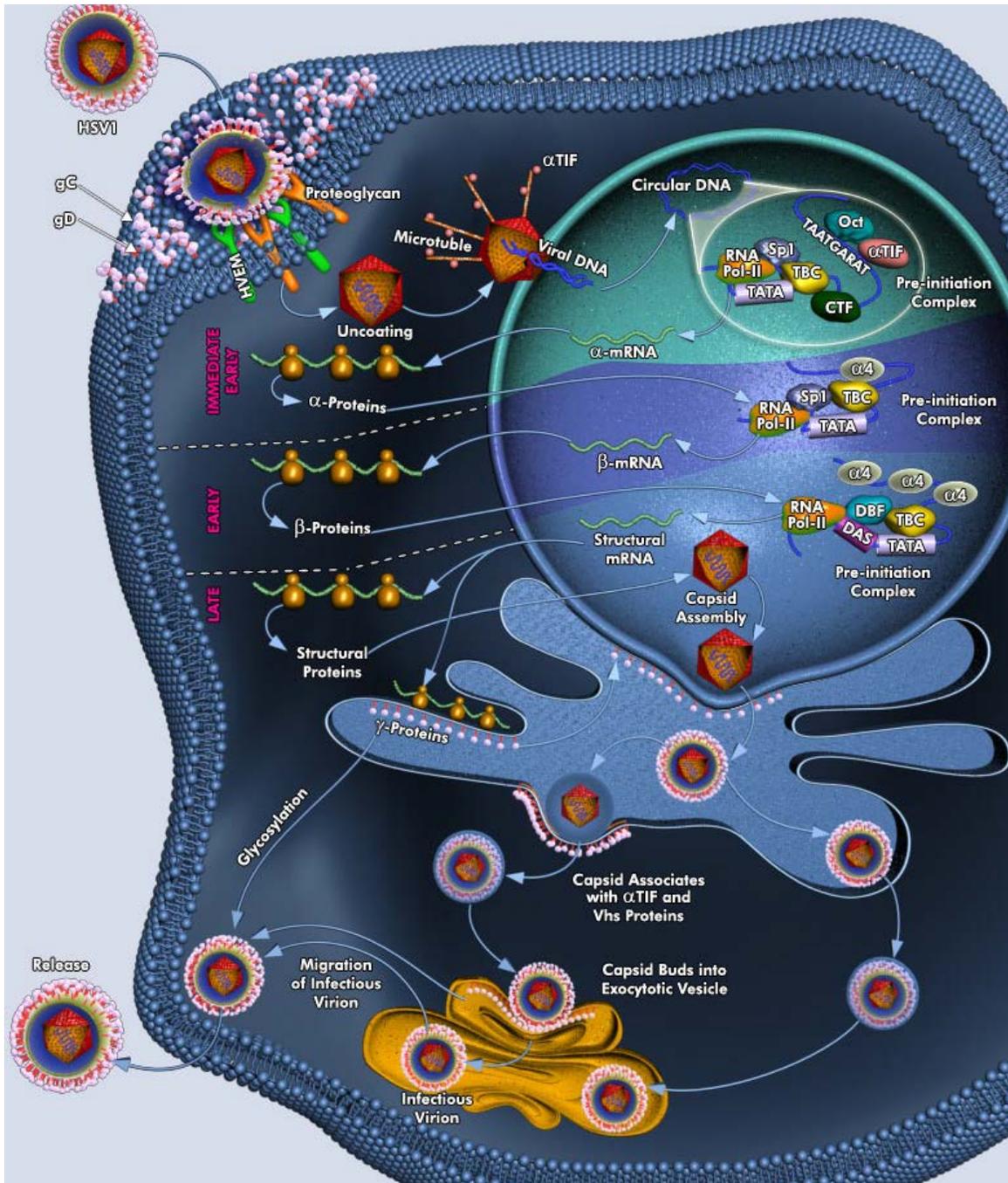


Figura 5 Replicación de virus del herpes tipo I. A) Fijación a la superficie celular, B) Entrada de la nucleocápside al citoplasma, C) Transcripción: α -proteínas, β -proteínas y γ -proteínas, D) Transcripción de ARN, E) Síntesis de ADN y F) Ensamblaje

<https://www.qiagen.com/geneglobe/pathwayview.aspx?pathwayID=228>

Los virus humanos son también frecuentes habitantes de la boca humana, y su presencia en la saliva puede ser causada por la transferencia directa de saliva de las personas infectadas, una infección transmitida por la sangre de las glándulas salivales, infección de la mucosa oral, o exudados séricos de sitios con enfermedad periodontal [65]. Desde hace tiempo se reconoce que la saliva puede contener patógenos potenciales en cantidades suficientes para infectar otros individuos [66] .

El proceso evolutivo ha conformado a los virus hacia un mismo objetivo que otros organismos, la supervivencia, por lo que esto requiere una replicación eficaz y una transmisión entre hospederos, aunque no es una estrategia óptima para causar cuadros patológicos severos o la muerte de los individuos infectados, generalmente sólo residen de manera activa [67].

Aunque los virus como regla general se benefician más teniendo un huésped sano, aún pueden causar enfermedades graves en individuos con otra patología. Los virus son conocidos por su capacidad para manipular el sistema inmune con el propósito de aumentar la replicación viral, por lo que una baja regulación inmunológica de vigilancia también puede beneficiar a otros agentes patógenos como las bacterias, la actividad viral en tejidos periodontales puede afectar la respuesta inmune local en una forma que beneficie las bacterias oportunistas, y por lo tanto conducir a síntomas graves [68].

La importancia de los virus en la odontología se ha vuelto cada vez más evidente en cuanto a la relevancia del control de infecciones cruzadas, la alta prevalencia de infecciones orales virales en un creciente número de personas con VIH y otros estados de inmunodeficiencia.

La atención se centra en los virus capaces de causar sintomatología clínica oral y que se encuentran involucrados en la salud periodontal.

FAMILIA HERPES VIRIDAE

GENERALIDADES

Los virus herpes son un importante grupo de grandes virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) que comparten las siguientes características: morfología del virión, forma básica de replicación y capacidad para establecer infecciones latentes y recurrentes. En estos virus también es muy importante la inmunidad celular, tanto para controlar la infección como para producir síntomas. Los virus herpes codifican proteínas y enzimas que facilitan la replicación y la interacción del virus con el organismo del huésped. La Familia de herpesviridae está compuesta por ocho virus humanos [Tabla VI] que pueden provocar infecciones líticas, persistentes, latentes o recurrentes [9].

| Tabla VI Clasificación de Virus Herpes en Humanos | | | |
|--|---------------------|-------------------------|-----------|
| NOMBRE CIENTÍFICO | NOMBRE COMÚN | NOMBRE SEROLOGÍA | EN |
| Virus Herpes Humano 1 | Herpes simplex 1 | HSV-1 | |
| Virus Herpes Humano 2 | Herpes simplex 2 | HSV-2 | |
| Virus Herpes Humano 3 | Varicella- Zoster | VZV | |
| Virus Herpes Humano 4 | Epstein-Barr | EBV | |
| Virus Herpes Humano 5 | Citomegalovirus | CMV | |
| Virus Herpes Humano 6 | | HHV-6 | |
| Virus Herpes Humano 7 | | HHV-7 | |
| Virus Herpes Humano 8 | | HHV-8 | |

ESTRUCTURA DE LOS VIRUS HERPES

Los virus herpes son virus encapsulados de gran tamaño que contienen una molécula bicatenaria de ADN. El virión tiene un diámetro aproximado de 150 nm. El núcleo de ADN está rodeado de una cápside icosaédrica (Fig. 6) que contiene 162 capsómeros y está recubierta de una envoltura que contiene glucoproteínas. Los virus herpes codifican diversas glucoproteínas implicadas en la adhesión, fusión vírica, y la evasión del control inmunitario. El espacio existente entre la envoltura y la cápside, denominado tegumento, contiene proteínas y enzimas víricas que ayudan a iniciar la replicación.

Como otros virus encapsulados, los virus herpes son sensibles a los ácidos, disolventes, detergentes y la desecación. Los genomas de los virus herpes son estructuras lineales de ADN bicatenario, aunque difieren en tamaño y orientación de los genes. Unas secuencias repetidas directas o invertidas acotan regiones únicas del genoma (única larga [UJ, única corta [Uc]), lo que permite la formación de segmentos circulares y la recombinación intragenómica.

Los virus del herpes comparten cuatro propiedades biológicas importantes:

1. Codificar un gran número de enzimas implicadas en el metabolismo del ácido nucleíco, la síntesis de ADN y la transformación de proteínas.
2. La síntesis de ADN viral y el ensamble de la cápside ocurre en el núcleo de la célula infectada. Durante la infección, los compartimentos específicos virales se ensamblan en el núcleo de la célula infectada, comúnmente conocido como compartimentos de replicación. Es dentro de estos compartimentos que la replicación del ADN viral, la expresión tardía del gen viral, y encapsidación de genomas virales producen progenie. Estos compartimentos llevan a la formación de cuerpos nucleares de inclusión basófilos, que son un medio de diagnóstico de la infección por el virus de herpes.
3. La producción de progenie infecciosa se acompaña generalmente por la destrucción de la célula infectada
4. Los virus son capaces de establecer una infección latente en sus huéspedes naturales [9].

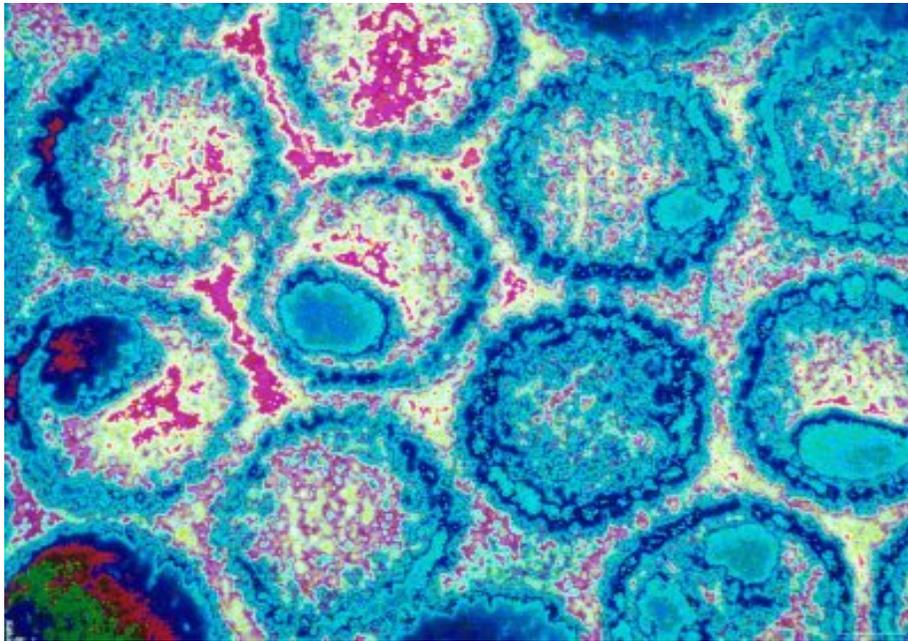


Figura 6 Micrografía de virus herpes, tienen una envoltura rodeando la cápside icosaédrica, aproximadamente 100nm de diámetro, que contiene el genoma de ADN de cadena doble.

<http://www.saskatoonwellbeing.com/2012/01/04/taming-the-taboo-of-herpes/herpes-virus/>

CLASIFICACIÓN

Se clasifican en tres subfamilias según la organización y homología genómica

- Alphaherpesvirinae
- Betaherpesvirinae
- Gammaherpesvirinae

SUBFAMILIA ALPHAHERPESVIRINAE

Los miembros de esta subfamilia [Tabla VII] son neurotrópicos (infectan el tejido del sistema nervioso), presentan un ciclo reproductivo relativamente corto (menor a 18 horas), rápida diseminación en el cultivo de células, la eficiente destrucción de las células infectadas y la capacidad para establecer una infección primaria latente, aunque no exclusivamente en los ganglios [9].

| Tabla VII SUBFAMILIA ALPHAHERPESVIRINAE | |
|---|---|
| Virus | Manifestaciones |
| Herpes simplex 1 HSV-1 | Gingivostomatitis, lesiones faciales, labial y ocular |
| Herpes simplex 2 HSV-2 | Herpes genital y neonatal |
| Varicella- Zoster VZV | Varicela y Herpes Zóster |



Figura 7 Lesión en labio inferior por Herpes simplex 1, segundo día de evolución luego del comienzo de la infección.

<http://daughterofmaat.hubpages.com/hub/The-Different-Types-of-the-Herpes-Virus#slide7129863>
<http://daughterofmaat.hubpages.com/hub/The-Different-Types-of-the-Herpes-Virus#slide7129863>

SUBFAMILIA GAMMAHERPESVIRINAE

Están clasificados como tales en base a su capacidad para replicarse en las células epiteliales, establecen latencia en los linfocitos T y B, y poseen efectos oncogénicos. Dentro de la subfamilia gammaherpesvirus [Tabla IX], hay dos géneros: el *Lymphocryptovirus* (LCV) que incluye el género humano *Virus de Epstein- Barr* (EBV) [Fig. 9], y el *Rhadinovirus* (RDV) género, que incluye el *Herpesvirus del sarcoma de Kaposi* (KSHV). Se cree que los virus dentro del género LCV probablemente evolucionaron a partir de los del género RDV [9].

| Tabla IX SUBFAMILIA GAMMAHERPESVIRINAE | |
|--|---|
| Virus | Manifestaciones |
| Epstein-Barr EBV | Mononucleosis infecciosa Cofactor en cáncer humano |
| Virus Herpes Humano 8 HHV-8 | Cofactor en sarcoma de Kaposi, que era extremadamente raro hasta la aparición del SIDA. |



Figura 9 Célula de Downey, son linfocitos atípicos, los cuales son un hallazgo común en las enfermedades virales por Epstein-Barr.

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/2275.htm

El éxito de las infecciones por herpesvirus depende de varios mecanismos. El primero es la forma más rápida y eficiente, el virión invade la célula huésped, desactiva la síntesis de proteínas del huésped y se libera de ADN viral dentro del núcleo, donde la replicación y la producción de viriones comienzan inmediatamente.

Los herpesvirus poseen mecanismos para impedir los ataques desde el hospedero, mediante la inhibición de la unión de ARNm, el bloqueo de la presentación de péptidos antigénicos en la superficie celular y el bloqueo de la apoptosis inducida por la expresión de genes virales y su capacidad para ocultar su genoma sin envoltura, circularizado en el núcleo de linfoma y células centrales del sistema nervioso y luego regresar la infección productiva meses, incluso años más tarde.

Estas infecciones latentes del virus del herpes son a menudo benignas, pero pueden ser devastadoras para los individuos recién nacidos e inmunosuprimidos [9].

VIROLOGÍA CLÍNICA

Las enfermedades virales pueden ser resultado directo de la destrucción celular o una consecuencia secundaria del hospedero a presentar reacciones inmunes contra las proteínas virales.

Las citocinas proinflamatorias juegan un papel importante en la respuesta inmune antiviral, pero la interleucina-1b, interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), también puede contribuir a la manifestación de la enfermedad.

El hospedero normalmente realiza un delicado acto de equilibrio entre la promoción de respuestas antivirales y citocinas, limitando la cantidad de daño tisular. Para contrarrestar el ataque inmune, los virus emplean sofisticadas inmunoevasoras estrategias para suprimir las respuestas antivirales del individuo. Por ejemplo, algunos virus producen proteínas que alteran el complejo mayor de histocompatibilidad y por lo tanto la exposición de proteínas virales en la superficie de las células infectadas.

Los virus pueden codificar homólogos virales de citocinas del hospedero y receptores señuelo capaces de unirse y neutralizar citocinas derivadas del hospedero. Una tasa rápida de mutación viral en genes críticos pueden ayudar a evitar los virus de la defensa adaptativa del huésped. Otros productos génicos virales inhiben la apoptosis, que facilita un prolongado estado de replicación de las células infectadas y la propagación del virus [69].

Existen tres factores de particular importancia en una infección viral.

1. La patología depende del avance de la relación entre el virus y el hospedero. Los virus que tienen una larga historia evolutiva con un hospedero determinado generalmente han desarrollado mecanismos para evitar daños innecesarios, mientras que los virus que recientemente pasaron de una especie a otra no tienen la oportunidad de hacerlo. En consecuencia, los virus zoonóticos suponen una amenaza especial para la salud humana.

2. Si el virus está inclinado a permanecer con el hospedero durante un tiempo largo, de preferencia en toda la vida útil, o si se trata más de un virus transitorio, en este último caso existe una restricción en el daño y el sistema inmune es capaz de eliminarlo.
3. El tercer factor es si el virus requiere un comportamiento particular del hospedero con el fin de ser transmitido a otro individuo; toser es quizás el más obvio [70].

Las enfermedades virales de la mucosa oral y de la región perioral se identifican con frecuencia en la práctica dental, pero sólo han recibido investigación limitada. Los virus son importantes agentes ulcerogénicos y tumorogénico de la boca humana. El hallazgo de una gran cantidad de genoma viral en las lesiones periodontales sugiere un papel de los virus en más enfermedades orales que no se reconocía anteriormente [71]. El manejo óptimo de enfermedades víricas orales sigue siendo establecido. Nuevos enfoques sobre la prevención, la patogénesis de las infecciones víricas orales y la terapéutica han generado información relevante.

Un objetivo importante de la futura microbiología oral es determinar la diversidad, frecuencia, magnitud, patogenicidad y tratamiento de virus y su involucración en enfermedades orales.

MANIFESTACIONES VIRALES EN LA CAVIDAD ORAL

Los virus humanos están implicados en el desarrollo de varios tipos de patologías orales como: úlceras, tumores y enfermedades infecciosas [Tabla X] [72]. Las úlceras y erosiones son relativamente comunes en la orofaringe y mucosa oral [73]. Las úlceras orales implican una excavación del epitelio y la lámina propia, y son típicamente dolorosa, cubierta por una pseudomembrana blanca o amarillenta y rodeado por un halo inflamatorio. La erosión oral denota la pérdida de tejido limitada a la capa epitelial, pero el término se usa a menudo intercambiable con úlcera oral [75]. Las úlceras varían en su diámetro desde unos pocos milímetros hasta 2 cm y pueden aparecer como lesiones únicas o múltiples. Las úlceras orales se producen como resultado de la infección viral o microbiana, por trauma físico o químico, inmunodeficiencia y autoinmunidad, enfermedades sistémicas, quemaduras, drogas, deficiencias nutricionales y enfermedades malignas [73]. Más de 75 medicamentos pueden desencadenar ulceración oral [74].

Scully y cols. [75] proporcionan orientación para una identificación tentativa de las úlceras orales. Las úlceras solitarias deben ser consideradas causadas por cualquier factor local como trauma o tumores malignos hasta que se demuestre lo contrario, las pequeñas úlceras múltiples en una persona sana probablemente reflejan la estomatitis aftosa (si es recurrente) o un herpes simple, infección primaria del virus (si es aguda con fiebre o síntomas sistémicos); y múltiples úlceras orales generalizadas deben hacer sospechar de enfermedades de la piel o vasculitis, particularmente si se asocia con lesiones mucocutáneas (ampollas e hiperqueratosis) y las úlceras que se limitan a las comisuras (queilitis angular) tienen típicamente un base microbiana (a menudo una infección por *Candida* o estafilococos). Sin embargo, como la aparición clínica de úlceras orales, a menudo no es signo patognomónico, y diferentes condiciones ulcerogénicas de la boca puede actualmente se agruparse bajo un mismo diagnóstico, es difícil determinar la prevalencia, la etiología y el mejor tratamiento de los diversos tipos de úlceras orales.

Los estudios llevados a cabo durante los últimos 25 años han vinculado a los virus etiológicamente con el cáncer humano. La estimación actual es que alrededor del 20% de los cánceres humanos en todo el mundo están relacionados con virus. Los virus están implicados en la oncogénesis basados en la consistencia de asociación con tipos específicos de cáncer y en la capacidad de producir cáncer en animales como transformación de modelos o cultivos celulares. La detección de genomas virales dentro de las células tumorales refuerza la relación virus-tumor. Los virus pueden ser conectados a un único o a un número limitado de tipos de tumores (virus hepatitis B) o de múltiples tipos de tumores (virus de Epstein-Barr), una diferencia que probablemente refleje el grado de tropismo de tejido de los virus.

Algunos virus pueden contribuir a la génesis tumoral sólo en un subconjunto de un dado tipo de cáncer, o simplemente puede acelerar la formación tumoral de un cáncer ya establecido. Además, los genomas de algunos virus, como el virus de Epstein-Barr y Citomegalovirus, muestran las regiones con considerable polimorfismos, y sólo algunos genotipos pueden ser oncogénicos [76].

Los virus se diferencian de otros agentes causantes de cáncer, tales como productos químicos y la radiación, por su capacidad para inducir cambios oncogénicos través de la interacción entre el virus infectante y la respuesta relacionada del huésped.

Los virus pueden causar la transformación celular y directamente la proliferación y expresión de genes oncogénicos en las células infectadas, o al actuar como un cofactor necesario en el desarrollo de malignidad. Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los individuos albergan virus oncogénicos en la cavidad oral, el cáncer, ocurre como resultado de la infección con estos virus es relativamente raro. Los factores de riesgo aparte de la infección viral son obviamente importantes para el desarrollo de cáncer, incluyendo antecedentes familiares, la edad, el tabaquismo y el consumo de alcohol.

Los tumores orales se encuentran con frecuencia en el piso de la boca, la lengua, las glándulas salivales y los labios. No está claro si los tumores orales surgen de la activación de los virus endógenos o de una infección por virus exógenos.

La periodontitis se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de lengua [77], cáncer de páncreas [78], hematológico, pulmón y riñón [79]. La asociación periodontitis-cáncer puede ser causada por una infección compartida viral u otro tipo de etiología común de las enfermedades, o por una uniformidad funcional en la respuesta del huésped. Si la asociación observada entre periodontitis y el cáncer constituye una conexión causal o simplemente una relación falseada permanece por determinar [80].

Los Virus del herpes simple tipo I (HSV-1) y Citomegalovirus están vinculados a úlceras orales; Epstein-Barr, Virus Herpes Humano- 8 (HHV-8) y Virus del Papiloma Humano (HPV) a los tumores orales, y el virus de Epstein-Barr y Citomegalovirus para la periodontitis agresiva. Se ha comprobado que un beso profundo puede propagar el Virus Epstein-Barr, Virus Herpes Humano- 8 y Virus del Papiloma Humano, y tal vez debería considerarse una práctica sexual riesgosa, sobre todo en presencia de lesiones orales. Además, los padres deben evitar besar a los bebés y niños pequeños en la boca, el huésped presenta una formidable defensa contra los virus mediante la inmunidad innata y adaptativa. A su vez, los herpesvirus y virus del papiloma modifican los mecanismos antivirales, con el fin de persistir durante el tiempo de vida del huésped infectado. Importantes virus codificadas generan respuestas como evitar o la inhibir de la la respuesta inmune innata y adaptativa y la apoptosis.

Los signos y síntomas clínicos de las enfermedades virales son frecuentemente resultado de las actividades inducidas viralmente. Por lo tanto, la controversia de si los agentes infecciosos o respuestas anormales del huésped, o la capacidad de respuesta inmune es la causa principal de la periodontitis puede constituir una simplificación y en parte un error biológico [81].

TABLA X MANIFESTACIONES ORALES DE LAS ENFERMEDADES VIRALES

| VIRUS | GÉNERO | PATOLOGÍA | MANIFESTACIONES ORALES |
|--------------------------------------|--|--------------------------------|------------------------------------|
| VIRUS DNA | | | |
| Herpesviruses | Herpes simplex (HSV) | Gingivo estomatitis Herpética | Vescículas ulcerativas |
| | | Herpes labial | |
| | | Gingivoestomatitis recurrente | |
| | | Gingivo estomatitis crónica | |
| | Varicella–Zoster (VZV) | Varicela Herpes zoster | Vescículas ulcerativas |
| | Epstein–Barr (EBV) | Mononucleosis infecciosa | Ulceraciones y petequias palatinas |
| | | Leucoplasia pilosa Linfomas | Lesiones blancas |
| Citomegalovirus (CMV) | Reactivacion de Mononucleosis infecciosa | Vescículas ulcerativas | |
| Virus Herpes Humano 6 (HHV-6) | Desconocido | Desconocido | |
| Virus Herpes Humano 7 (HHV-7) | Desconocido | Desconocido | |

| | | | |
|--|------------------------------------|-------------------|-------------------|
| | | Sarcoma de Kaposi | Sarcoma de Kaposi |
| | Virus Herpes Humano 8 HHV-8 | | |

| | | | |
|----------------------|--------------------------|--|-------------------------|
| Papovaviridae | Papilloma viruses | Hiperplasia epitelial focal (Enfermedad de Heck) | Nódulos epiteliales |
| | | Papilomas de células escamosas orales | Vegetación papilomatosa |
| | | Verrugas comunes | Nódulos epiteliales |
| | | Condiloma acuminado | Nódulos epiteliales |

VIRUS RNA

| | | | |
|---------------------|------------|-------------------------|-------------------------------|
| Retroviridae | HIV | AIDS | |
| | | Infecciones fúngicas | Candidiasis |
| | | Infecciones virales | Gingivostomatitis recurrente |
| | | Tumores | Sarcoma de Kaposi |
| | | Desórdenes auto inmunes | Linfomas no Hodgkin |
| | | Infecciones bacterianas | Gingivitis ulceronecrotizante |

| | | | |
|-----------------------|---|---|----------------------|
| Picornaviridae | Enterovirus especies Coxsackivirus | Herpangina | Estomatitis ulcerosa |
| | | Enfermedad de manos, pies y boca (HFMD) | Estomatitis |

INTERACCIÓN VIRAL-BACTERIANA

La noción de que una bacteria induce una hiperinflamación incontrolada gingival que causa la enfermedad periodontal ha sido severamente cuestionada. La investigación actual sugiere que la respuesta del huésped a los agentes periodontopáticos incluye procesos interactivos tanto sinérgicos como antagónicos que puede implicar aumento de la respuesta inflamatoria, así como la supresión inmune [81].

El hallazgo de herpesvirus de manera abundante en lesiones periodontales redefine el paradigma patogénico de la enfermedad. Se describe un modelo para el desarrollo de la enfermedad periodontal, que como núcleo tiene un proceso secuencial infeccioso que se origina de la interacción de herpesvirus con las bacterias periodontopatógenas [82]. Inicialmente, las bacterias en la biopelícula dental inducen gingivitis, que permite que herpesvirus latente, incrustados en el ADN de los macrófagos, los linfocitos T y los linfocitos B, para infiltrarse el periodonto [83]. El Citomegalovirus puede replicar en el tejido gingival [84], lo que puede ayudar a mantener la infección periodontal [Tabla XI] [85]. La reactivación de herpesvirus latente puede ocurrir espontáneamente o durante los períodos de disminución de la defensa del huésped, lo que resulta de drogas que inducen inmunosupresión concurrente infección, inusual y prolongado estrés emocional, cambios hormonales, traumatismo físico, etc. Probablemente no por casualidad, la mayoría de los factores de activación de herpesvirus se sospecha que también son factores de riesgo / indicadores para la enfermedad periodontal [86].

Además, los virus humanos parecen participar en el desarrollo de la destrucción en la enfermedad periodontal. En efecto, una interpretación viral-bacteriana como causa de la enfermedad periodontal parece biológicamente admisible [91], mientras que una hipótesis basada puramente en una causa bacteriana de la enfermedad es confundido por varias realidades clínicas inexplicables. Varias líneas de evidencia incriminan a herpesvirus en la etiopatogenia de la periodontitis marginal y apical.

Tabla XI Asociaciones estadísticamente significativas entre Virus Epstein-Barr y Citomegalovirus con bacterias periodontopáticas en sitios subgingivales

| Virus | Bacterias | Estudio |
|------------------------|--|---|
| Epstein–Barr | <i>Porphyromonas gingivalis</i> | Contreras et al. [87] Imbronito et al. [88] Saygun et al. [89] Saygun et al. [90] Sugano et al. [91] Sunde et al. [92] |
| | <i>Tannerella forsythia</i> | Contreras et al. [87] Saygun et al. [89] Saygun et al. [90] |
| | <i>Prevotella intermedia</i> | Contreras et al. [87] Imbronito et al. [88] |
| | <i>Prevotella nigrescens</i> | Contreras et al. [87] |
| | <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> | Sunde et al. [92] Michalowicz et al. [93] |
| | <i>Treponema denticola</i> | Contreras et al. [87] |
| | <i>Campylobacter rectus</i> | Saygun et al. [89] |
| Citomegalovirus | <i>Porphyromonas gingivalis</i> | Contreras et al. [87] Saygun et al. [89] Saygun et al. [90] |
| | <i>Tannerella forsythia</i> | Michalowicz et al. [93] Botero et al. [94] Slots et al. [95] |
| | <i>Prevotella intermedia</i> | Contreras et al. [87] Imbronito et al. [88] Saygun et al. [89] |

| | |
|--|---|
| | Botero et al. [94] |
| <i>Prevotella nigrescens</i> | Saygun et al. [89] Saygun et al. [90] Botero et al. [94] |
| <i>Aggregatibacter Actinomycetemcomitans</i> | Contreras et al. [87] Imbronito et al. [88] Michalowicz et al. [89] |
| <i>Dialister pneumosintes</i> | Nowzari et al. [96] Ting et al. [97] |
| <i>Campylobacter rectus</i> | Slots et al. [98] |
| <i>Treponema denticola</i> | Saygun et al. [90] Contreras et al. [87] |

Las lesiones avanzadas de periodontitis albergan altas cantidades de genomas de herpesvirus, a menudo superior a 1 millón en un solo sitio subgingival [91]. Sitios infectados con Herpesvirus en bolsas periodontales muestran una extensa degradación de tejidos que en sitios libre herpesvirus no se presentan, la infección del virus del herpes activo o múltiples herpesvirus trans activados en el periodonto son asociados con un riesgo elevado de enfermedad progresiva. La gran mayoría de los sitios con periodontitis crónica, tienen una baja probabilidad de progresión de la enfermedad, muestran una latencia en lugar de una infección activa por Citomegalovirus [99].

El nivel de expresión de los receptores semejantes a Toll 3, que reconocen DNA viral, es significativamente más elevado en las lesiones periodontales en comparación con los sitio con lesiones por gingivitis. Así como la Inmunoglobulina G agonista de de anticuerpos contra Citomegalovirus puede ser detectada con más frecuencia en pacientes con periodontitis que en pacientes con gingivitis. Estudios en pacientes con periodontitis refractaria y alta carga viral de Epstein-Barr se medicaron con antiherpéticos (valaciclovir HCl, 500 mg dos veces al día

durante 10 días), que suprimió la infección viral a niveles indetectables y resultó en un cambio dramático y la reversión de la enfermedad periodontal [100].

Las células periodontales infectadas con Herpesvirus son especialmente evidentes en pacientes infectados por Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV). El genoma de citomegalovirus también se puede detectar en los quistes periapicales, especialmente en aquellos con un anterior episodio de infección aguda [101]. El potencial periodontopatogénico de herpesvirus fue revisado recientemente, se ha asociado a efectos de citopatogenicidad, inmunoevasión, inmunopatogenicidad, latencia, la reactivación de la latencia y el tropismo tisular, se cree que constituyen aspectos patogénicos importantes de la enfermedad periodontal [Tabla XII].

Las infecciones activas de Herpesvirus causan una liberación de citocinas proinflamatorias, las cuales son capaces de activar los linfocitos T como antivirales así como osteoclastos de resorción ósea [101]. Citomegalovirus y otros herpesvirus puede regular hasta la expresión de la matriz metaloproteínas de destrucción tisular a partir de fibroblastos gingivales y presumiblemente también de otros tipos de células del periodonto inflamado [102].

Probablemente existe una sinergia patogénica importante entre herpesvirus periodontal y bacterias periodontopáticas [101]. Los herpesvirus puede crear un medio favorable para el crecimiento de las bacterias periodontopáticas, así como generar inmunosupresión por inducción, mediante la creación de nuevos sitios de unión celular para las bacterias infectadas o produciendo la destrucción de la membrana basal del epitelio de la bolsa periodontal. Así mismo, las bacterias periodontopáticas pueden ser compatibles con la multiplicación de los herpesvirus periodontales.

En estudios experimentales en ratones, *Porphyromonas gingivalis* aumenta la su virulencia al co-infectar con Citomegalovirus, presumiblemente por la disminución los niveles de interferón-gamma (IFN- γ) del tejido [101]. El interferón- γ , actuando sólo o en conjunto con otros interferones, puede suprimir la reactivación de la

latencia de herpesvirus, inhiben replicación de herpesvirus y acelerar la apoptosis de las células infectadas [101].

La capacidad de los virus de herpes de subvertir los mecanismos inmunes antibacterianos puede constituir un aspecto crucial de patología periodontal. Los herpesvirus puede interferir con las funciones del complemento [101], neutrófilos [3] y macrófagos [103]. Las infecciones por virus herpes inducen citotoxicidad, proliferación de linfocitos T y liberación de citocinas pro-inflamatorias, que pueden afectar negativamente la producción de anticuerpos antibacterianos.

Los pacientes con un nivel bajo de anticuerpos específicos contra las principales bacterias periodontopáticas parecen plantear un aumento del riesgo de destrucción periodontal. *P. gingivalis* y otras especies patógenas exógenas pueden aprovechar la disminución de inmunidad antibacterial y superar la coexistente flora bacteriana.

Posiblemente, la fase progresiva de la periodontitis consiste en eventos que desencadenan una activación de los inmunosupresores de herpesvirus periodontales y la liberación de herpesvirus periodontales y de citocinas proinflamatorias y las metaloproteínas de la matriz.

Quizás no es coincidencia que prácticamente todos los indicadores establecidos de riesgo de periodontitis son potenciales activadores de una infección por herpesvirus latente [101], Mecanismos posteriores de la enfermedad periodontal incluiría entonces una supresión de las defensas locales antibacterianas del huésped y un crecimiento excesivo de bacterias periodontopáticas específicas, lo que resulta en la degradación del tejido periodontal.

TABLA XII ESTUDIOS RECIENTES EN HUMANOS SOBRE LA PREVALENCIA SUBGINGIVAL DE COPIAS GENÓMICAS DE EPSTEIN-BARR (EBV) CITOMEGALOVIRUS (HCMV) EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

| Estudio País | Virus | % de muestras positivas de Periodontitis agresiva | % de muestras positivas de Periodontitis crónica | % de muestras positivas en Gingivitis | % de muestras positivas en periodonto saludable |
|--|-----------|---|--|---------------------------------------|---|
| Imbronito et al. 2008 [88] (Brazil) | EBV-1 | 33% | 47% | 20% | 0% |
| | HCMV | 48% | 50% | 40% | 57% |
| Combs et al. 2008 [102] (USA) | HCMV | Sin datos | 4% | Sin datos | 0% |
| Chalabi et al. 2008 [104] (Iran) | EBV-1 + 2 | Sin datos | 79% | Sin datos | 7% |
| | HCMV | Sin datos | 59% | Sin datos | 0% |
| Grande et al. 2008 [105] (Brazil) | EBV | Sin datos | 48% | Sin datos | Sin datos |
| | HCMV | Sin datos | 80% | Sin datos | Sin datos |
| Rotola et al. 2008 [106] (Italy)* | EBV | 55% | 46% | Sin datos | 8% |
| | HCMV | 0% | 0% | Sin datos | 8% |
| Ding et al. 2008 [39] (China) | HCMV | 44% | Sin datos | Sin datos | 13% |
| Botero et al. 2008 [99] (Columbia) | HCMV | Sin datos | 80% | Sin datos | 25% |
| Saygun et al. 2008 [90] | EBV | 60% | Sin datos | 13% | Sin datos |

| | | | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| (Turkey) | HCMV | 53% | Sin datos | 7% | Sin datos |
| Sunde et al. 2008 [92] (Norway)** | EBV | Sin datos | 40% | Sin datos | 7% |
| | HCMV | Sin datos | 12% | Sin datos | 0% |
| Imbronito et al. 2008 [107] (Brazil) | EBV | Sin datos | 45% | Sin datos | Sin datos |
| | HCMV | Sin datos | 83% | Sin datos | Sin datos |
| Moghim et al. 2007 [108] (Iran) | EBV | Sin datos | 61% | Sin datos | 3% |
| Wu et al. 2007 [100] (China) | EBV-1 + 2 | Sin datos | 38% | 20% | 21% |
| | HCMV | Sin datos | 63% | 49% | 42% |
| Botero et al. 2007 [94] (Columbia) | HCMV | 40% | 60% | Sin datos | 18% |
| Watanabe et al. 2007 [109] (Brazil) | EBV | 57% | Sin datos | 30% | Sin datos |
| | HCMV | 7% | Sin datos | 0% | Sin datos |
| Wu et al. 2006 [110] (China) | EBV-1 + 2 | Sin datos | 66% | 32% | 17% |
| Chen et al. 2006 [111] (China) | HCMV | Sin datos | 59% | Sin datos | 32% |
| Klemenc et al. 2005 [112] (Slovania) | EBV | Sin datos | 44% | Sin datos | 0% |
| | HCMV | Sin datos | 3% | Sin datos | 0% |

| | | | | | |
|--|------|-----------|-----|-----------|-----------|
| Konstantinidis et al. 2005 [113] (Greece) | EBV | Sin datos | 55% | Sin datos | 9% |
| Kubar et al. 2005 [114] (Turkey) | EBV | 89% | 46% | Sin datos | Sin datos |
| | HCMV | 78% | 27% | Sin datos | Sin datos |
| Li et al. 2004 [93] (China) | EBV | 58% | 23% | 19% | Sin datos |
| Tantivanich et al. 2004 [101] (Thailand) | HCMV | Sin datos | 34% | Sin datos | 3% |

| | | | | | |
|--|------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Porcentaje promedio de muestras positivas | EBV | 65% (57%) | 49% (46%) | 22% (20%) | 8% (7%) |
| | HCMV | 44% (44%) | 44% (55%) | 24% (24%) | 17% (11%) |

Pacientes estudiados con biopsias gingivales * recibieron varias sesiones de terapia periodontal no quirúrgica antes del muestreo virológico. Se identificó se identificó herpesvirus-7 latente en 90% de las lesiones de periodontitis estudiados. Los pacientes que recibieron la terapia periodontal ** convencional antes del muestreo virológico.

RELEVANCIA DE LOS VIRUS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La patogenicidad de los herpesvirus es compleja y se efectúa a través de la infección viral y la replicación directa, o a través una alteración inducida por virus que afectan la inmunidad del hospedero. Las fases iniciales de la periodontitis en individuos con experiencia inmunológica previa predominantemente pueden involucrar eventos citopatógenicos, mientras que la mayoría de manifestaciones clínicas en individuos inmunocompetentes son secundarias a la inmunidad celular o respuesta humoral.

Los herpesvirus pueden ejercer efectos citopatógenicos directos en fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales y células inflamatorias, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, macrófagos y posiblemente osteoblastos [115]. Los virus de Epstein-Barr y citomegalovirus también puede infectar y alterar las funciones de monocitos, macrófagos y linfocitos en lesiones periodontales [83]. Tal vez como resultado de una infección periodontal por herpesvirus, la periodontitis agresiva presenta lesiones con un menor número de células viables en general, más los linfocitos T supresores y más linfocitos B en lesiones por periodontitis crónica o sitios periodontales sanos [116] Fig.10].

Una infección por herpesvirus periodontal puede aumentar la patogenicidad de la microbiota periodontal. Las proteínas del virus del herpes expresadas en membranas de células eucariotas pueden actuar como nuevos sitios de unión bacterianas [115]. Citomegalovirus puede mejorar la adherencia de *A. actinomycetemcomitans* a las células epiteliales de la bolsa periodontal y en las células HeLa [117].

Los herpesvirus pueden inducir anormalidades en la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis y actividades bactericidas de los leucocitos polimorfonucleares [3], que son células son de importancia clave para el control de bacterias periodontopáticas [119]. El virus de Epstein-Barr activa la infección periodontal y también puede generar anticuerpos anti-neutrílicos, neutropenia, y policlonalmente estimular la proliferación y diferenciación de los linfocitos B [115].

Los mecanismos patogénicos de los herpesvirus facilitan la exacerbación de la enfermedad, y probablemente por esta razón, una doble infección periodontal con Citomegalovirus y virus de Epstein-Barr virus [120], o con Citomegalovirus y Virus Herpes Simplex [95], tiende a presentarse en los tipos graves de periodontitis.

La interacción entre el virus del herpes y bacterias es probablemente bidireccional, con enzimas bacterianas u otros inductores de la inflamación, factores que tienen el potencial para activar herpesvirus periodontales [64].

En estudios experimentales con ratones infectados con Citomegalovirus murino P. gingivalis mostraron una tasa significativamente mayor de mortalidad que los ratones infectados con Citomegalovirus murino *Escherichia coli*.

Los antígenos de virus y bacterias desempeñan un papel causal, o al menos contribuyen, en el proceso de destrucción periodontal. Varios estudios han demostrado que los linfocitos T impulsan respuestas inmunes que se activan en pacientes con periodontitis. Las respuestas de los linfocitos son impulsadas por la naturaleza de los estímulos antigénicos iniciales y están soportados por una compleja serie de eventos, así como la participación de citocinas, quimiocinas y otros mediadores inflamatorios.

Los balances de células proinflamatorias y anti-inflamatorias son controladas por diferentes subgrupos de linfocitos y se piensa que son cruciales en la patogénesis de la periodontitis. Las infecciones por Epstein-Barr y Citomegalovirus aumentan los niveles de interleucina-1 β y el factor α de necrosis tumoral de la expresión genética de los monocitos y macrófagos [115]. Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias en sitios con lesiones periodontales están asociados a un mayor riesgo de destrucción del tejido periodontal [101].

El herpesvirus asociado a citocinas y quimiocinas proinflamatorias pueden interferir en los mecanismos antibacterianos de defensa del huésped, estimular los osteoclastos y la resorción ósea, hasta aumentar la matriz de metaloproteinasas y disminuir los niveles de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, lo cual se impide la sustitución y la reparación del tejido, aumentando el riesgo de

degradación del tejido periodontal [101]. También, la periodontitis tiende a presentar mayor severidad en los portadores de los aloantígenos HLA-DR4 [121], quizás porque los linfocitos T CD8⁺ presentan especificidad hacia Citomegalovirus, ya que pueden reconocer recíprocamente moléculas HLA-DR4 y potencialmente inducir reacciones autoinmunes [122].

Una infección periodontal por herpesvirus se asocia típicamente con una mayor incidencia de bacterias periodontopáticas [123]. Un estudio en adultos con gingivitis y/o periodontitis encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el Virus Epstein-Barr de tipo 1 o Citomegalovirus y periodontopatógenos como: *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* y *Treponema denticola*. En estudios cuantitativos por medio de PCR de la periodontitis severa han revelado una estrecha relación entre las copias del genoma del virus de Epstein-Barr y Citomegalovirus y conteos elevados de *P. gingivalis* y *T. forsythia* [75]. Citomegalovirus se asocia con infecciones que causan lesiones de periodontitis agresiva localizada, con una elevada incidencia de *P. gingivalis* [93] o *A. actinomycetemcomitans* [97]. Del mismo modo, las infecciones de las vías respiratorias, otitis media y otras enfermedades orales que antes se creía que eran causada por bacterias únicamente podrían en realidad presentar un factor etiológico viral-bacteriano [124]. Se vincula estrechamente los herpesvirus, con las bacterias que intervienen en la periodontitis y se muestra consistencia de ambos tipos de agentes infecciosos en la patogénesis y la destrucción enfermedad periodontal.

Los virus del papiloma [125,126], VIH [127], Virus Linfotrópico Humano de Células T Tipo 1 (HTLV - 1) [128], Hepatitis B [129] y C [130] y Torquetenovirus [131] también puede habitar lesiones periodontales. En efecto, el periodonto inflamado puede constituir el mayor reservorio oral para el virus de Epstein-Barr [97], y Citomegalovirus [97]. Pero en la actualidad existe limitada información disponible sobre la importancia de virus no perteneciente a la familia de los herpesvirus relacionados con la patología periodontal.

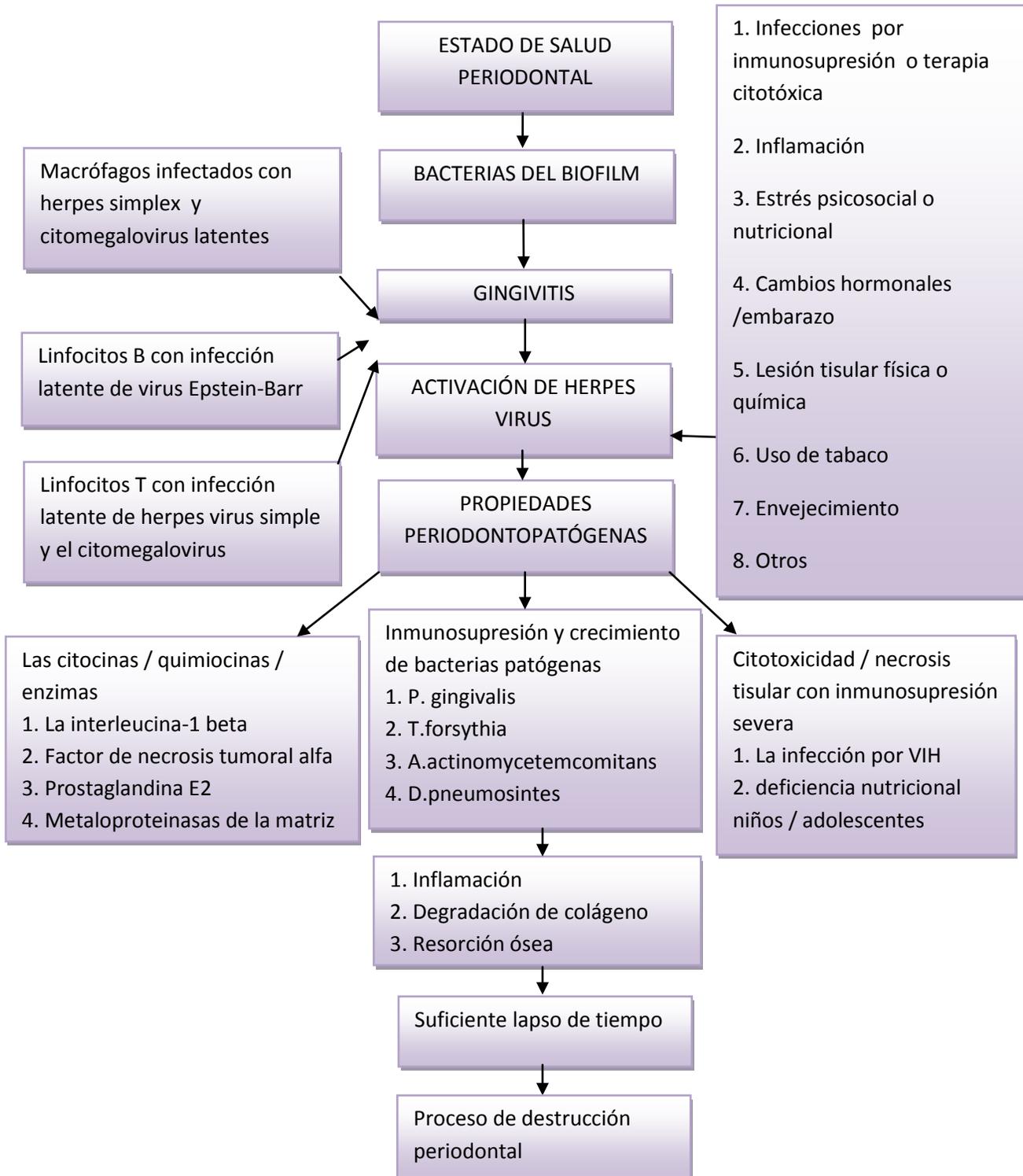


Figura 10 Modelo de la periodontitis interacción Hesper virus-Bacterias.

J. Slots. Herpesviruses in periodontal diseases. Periodontol 2000 2005: 38: 33–62.

DETECCIÓN VIRAL EN LA CAVIDAD ORAL

Los diagnósticos virales han cobrado relevancia en la práctica clínica odontológica. Esto se debe a una mayor conciencia de que los virus son potenciales agentes etiológicos, y también a que los métodos de detección viral se han vuelto considerablemente más fáciles.

Los métodos más utilizados son variantes de PCR en tiempo real, que no sólo ofrecen una prueba de la presencia viral, también proporcionar datos cuantitativos. El análisis cuantitativo es particularmente relevante ya que varios de los virus que se encuentran en la cavidad oral frecuente se presentan en bocas saludables. Una alta carga viral en una muestra tomada en tejidos afectados puede sugerir la implicación directa viral en la enfermedad subyacente.

Un problema es que varios virus que se presente crónicamente en el cuerpo puede replicar en leucocitos, las muestras clínicas típicas se derivan de tejidos inflamados, tales como bolsas periodontales o ulceraciones, se espera la presencia de leucocitos, y en ocasiones no se logra detectar los virus. En este punto el papel del clínico es sumamente importante si sospecha de valores virales altos y si la condición mejora tras el tratamiento antiviral.

Con el fin de tomar muestras para la detección de ácido nucleico viral, ya sea por PCR u otros métodos, es preferible transferir inmediatamente la muestra a un tubo pequeño que contiene tampón de lisis. El tampón de lisis se bloquea la actividad bacteriana y estabiliza el RNA y el DNA viral presente. Se aconseja congelar los tubos a menos que las muestras vayan analizarse en un día o dos, en cuyo caso se pueden mantener en el refrigerador. Al llegar a un laboratorio de análisis, se extrae ARN / ADN de las muestras, y se agrega una mezcla alícuotas para la PCR.

La normalización de muestreo es un reto en relación con la enfermedad oral. La toma de muestras de saliva, epitelio de la mucosa, la placa dental o placa subgingival, tanto la cantidad real de la muestra y el contenido puede variar considerablemente. Teóricamente, se puede correlacionar la presencia de virus

con otros marcadores en la muestra, tales como bacterias RNAr 16S o genes humanos, pero que no ofrece una estandarización convincente.

La limitación principal de los métodos basados en PCR es que sólo detectan los virus para los que fueron diseñados. Durante la última década se han encontrado nuevos virus y es muy probable que el cuerpo humano sea el hospedero de virus aún no descritos.

Recientemente se han encontrado dos estrategias para compensar esta limitante: microarrays y pirosecuenciación. En microarrays, las sondas de detección de diferentes virus (u otros agentes) se puede aplicar en un portaobjetos, se coloca la muestra de ADN o ARN hibridado sobre el portaobjetos, ofreciendo así la posible detección de todos los virus conocidos. En pirosecuencia, los ácidos nucleícos presentes en la muestra se ordenan para buscar secuencias víricas reconocibles en la bases de datos.

Ambos métodos tienen limitantes, son menos sensibles que PCR, y son considerablemente más caros, Por lo tanto, estas técnicas no son útiles para el diagnóstico de rutina, pero pueden ser útiles cuando investigar una posible causa viral de condiciones desconocidas [114].

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

El sistema inmune está conformado por diversos órganos y tejidos de localización distante pero presenta un comportamiento de entidad inmunológica única, esto se debe esencialmente a que uno de los principales componentes del sistema inmune, los linfocitos, presentan la capacidad de ser intrínsecamente móviles, lo que permite su circulación continua en la sangre, órganos linfáticos secundarios y la linfa, por lo que los linfocitos tienen la excepcional tarea de encontrar y unirse a su antígeno específico inmediatamente después de su entrada al organismo sin importar el sitio de entrada.

En la cavidad oral se hacen evidentes las interacciones entre los agentes patógenos y el huésped a nivel celular y molecular de algunas enfermedades sistémicas e infecciosas, por lo que es de suma importancia identificar la respuesta inmune general del huésped y la respuesta a las enfermedades infecciosas orales [Fig. 11]. El desarrollo de la enfermedad periodontal puede variar considerablemente entre individuos jóvenes y mayores [132]. El curso de la enfermedad en adolescentes y adultos jóvenes es típicamente agresivo y relativamente breve. En las personas mayores, el curso es más lento y frecuentemente se asocia con una acentuada inflamación gingival y gran acumulación de placa y el cálculo dental.

Estas observaciones pueden sugerir que la periodontitis agresiva en pacientes jóvenes requiere menor estímulo infeccioso para desencadenar una respuesta que el tipo crónico o en personas mayores. La periodontitis puede iniciar y progresar rápidamente en personas inmunológicamente inmaduras, mientras que la enfermedad puede tender a estabilizarse en adultos con protección inmunológica debido a previo contacto con dichos agentes patógenos. Del mismo modo, la periodontitis avanza rápidamente en personas inmunocomprometidas incapaces controlar los agentes patógenos [133]. Puede ser que la periodontitis agresiva y crónica no constituyan entidades patológicas diferentes, y su expresión clínica depende de la presencia de agentes infecciosos específicos y el estado inmune del hospedero.

Sin embargo, los eventos patogénicos que inician la enfermedad periodontal son difíciles de delimitar debido a la complejidad de la microbiota peridontopatógena [134], y los múltiples efectos fisiopatológicos de varios mediadores pro inflamatorios y antiinflamatorios [135]

Las infecciones bacterianas evocan funcionalidades tanto del sistema inmune innato como del sistema inmune adaptativo. Las especies bacterianas se adhieren a determinados receptores semejantes a Toll que establecer algún grado de especificidad en el sistema inmune innato y posteriormente en la sistema inmune adaptativo [136,137]. Los patógenos bacterianos detectado por receptores semejantes a Toll en la superficie de los macrófagos activan el (Factor Nuclear kappa de cadena ligera-potenciador de células B activadas) NF-kB mediada por la transcripción de citocinas y quimiocinas [138]. Los macrófagos liberan citocinas y quimiocinas para reclutar neutrófilos en el sistema inmune innato y servir como células presentadoras de antígeno de linfocitos en el sistema inmune adaptativo. Los neutrófilos comprenden más del 90% de las células inflamatorias en las bolsas periodontales [139]. Su importancia en la defensa periodontal se evidencia por la observación de la periodontitis severa en la mayoría de los sujetos exponiendo las principales deficiencias de los neutrófilos [140].

El reconocimiento de la evidencia histopatológica circunstancial ha ayudado a establecer que el sistema inmune juega un papel importante en la enfermedad periodontal. Este progreso estuvo acompañado por los avances en la biología celular e inmunología. Los datos acumulados han señalado que el sistemas inmunes e inflamatorio son los principales factores potenciales y / o perjudiciales en la etiología de la enfermedad periodontal. Así, la dicotomía entre los aspectos de protección-destrucción de estos sistemas indica que los efectores pueden ser utilizados para interferir, diagnosticar, y evaluar la eficacia del tratamiento, o posiblemente como contribuyentes a la progresión de la enfermedad periodontal. El objetivo es una comprensión más completa de la manera más eficaz de utilizar el sistema inmune del huésped para combatir la enfermedad periodontal.

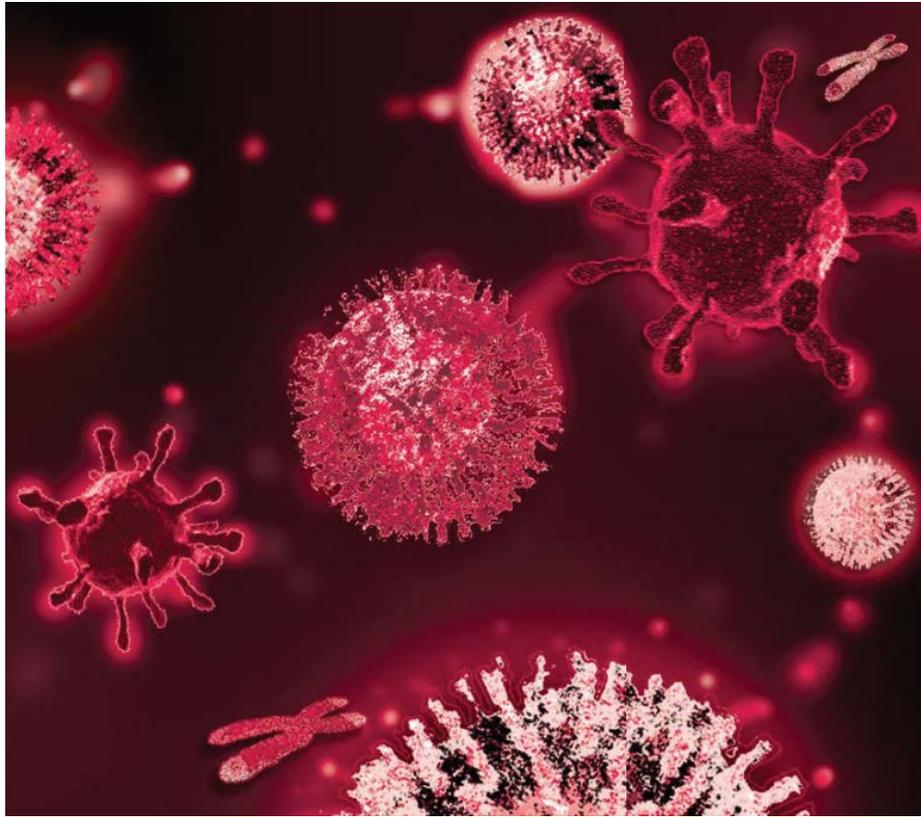


Figura 11 Inmunomoduladores de herpesvirus humanos. Cuando una célula es infectada por un virus, al detectar esta material genético exógeno, sintetiza entre otras moléculas IFN y TNF.

http://www.rsu.lv/eng/images/Documents/Publications/MVI_Workshop_international.pdf

ENTRADA DEL ANTÍGENO A TEJIDOS GINGIVALES

La bacteriemia transitoria ocurre con frecuencia durante la masticación. Sin embargo algunos autores han sugerido que las bacterias en realidad pueden invadir los tejidos gingivales. Sin embargo estas circunstancias pueden ser manifestaciones excepcionales de enfermedad avanzada, incluyendo endocitosis por las células epiteliales, ulceración del epitelio del surco, daño a la membrana basal, entrada pasiva y activa de bacterias a los tejidos gingivales [Fig. 12].

El epitelio gingival no es una barrera a la penetración de productos bacterianos y antígenos. Las sustancias atraviesan el epitelio gingival por medio de difusión simple, a través de espacios intercelulares entre las células epiteliales. Raras uniones intercelulares del epitelio oral pueden bloquear algunos espacios intercelulares y la libre difusión. Sin embargo el epitelio de unión intercelular tiene mayor volumen que otros epitelios orales, pocos desmosomas y membrana sin gránulos de recubrimiento.

El epitelio de unión ha sido identificado como la principal vía para la salida de fluido crevicular gingival y neutrófilos y para la penetración de macromoléculas señalizadas diversamente. Por lo tanto, esta vía parece ser de importancia primordial en la iniciación de la inflamación asociada con enfermedad periodontal [141].

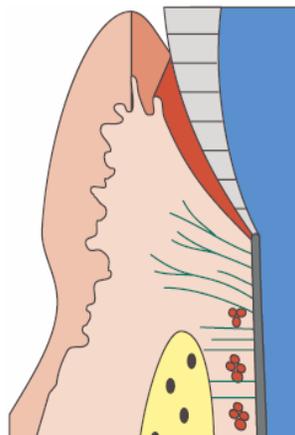


Figura 12 Unión dentogingival saludable, rápida renovación de células del epitelio de unión, Flujo de fluido crevicular, membrana basal con hasta 5 capas, péptidos

antimicrobianos, gradiente de IL-8 e ICAM-1 en el epitelio de unión y PMN como primera línea de defensa. M. T. Pöllänen, J. I. Salonen, and V. J. Uitto, Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease, *Periodontology* 2000, vol. 31, pp. 12, 2003.

Las células del epitelio de unión facilitan activamente el reclutamiento de leucocitos al sitio de inflamación por factores quimiotácticos que expresan (IL-8 y el complemento C5a) y factores tales como la Molécula de Adhesión Intercelular 1 (ICAM-1) facilita el paso de leucocitos desde los vasos sanguíneos [99].

El epitelio de unión participa en la defensa innata del huésped mediante la producción de citocinas y la presencia de péptidos antimicrobianos naturales y proteínas tales como las defensinas, los polipéptidos miembros de la familia catelicidina (LL-37), y calprotectina [142,143]. La defensina humana- beta (hBDs) se expresan en el epitelio gingival, glándulas salivales, saliva y fluido crevicular [35,144], como respuesta a la exposición bacteriana. La calprotectina, expresada en neutrófilos, monocitos y queratinocitos gingivales, protege contra la invasión de *P. gingivalis* a los queratinocitos gingivales [23]. Las defensinas-alfa, secretada por los neutrófilos se adhieren al epitelio de unión de la bolsa periodontal y actúa como antimicrobiano adicional [23].

Se ha demostrado que las células del epitelio de unión, laterales a la unión dentogingival producen matrilisina (MMP-7) [23]. Esta enzima es capaz de activar el péptido precursor de defensina -alfa, un importante agente antimicrobiano de epitelio de la mucosa [23]. Es posible que un activo similar al sistema matrilisina / defensina existe en el epitelio de unión, como en otra mucosa expuesta a las bacterias tales como el intestino y pulmones [194].

La disminución de la mitosis y el aumento de la apoptosis de las células epiteliales gingivales se presentan en sitios con una inflamación severa [125] [Fig. 13]. Se ha demostrado en un modelo de cultivo de tejidos in vivo la internalización bacteriana en periodontitis severa, seguida por la apoptosis de las células epiteliales [41,90].

Una aplicación simultánea de lipopolisacárido y proteasas a encía de rata se ha encontrado que causa apoptosis de tejido conectivo y de fibroblastos del ligamento periodontal seguida por la migración apical del epitelio de unión [33].

Las bacterias poseen mecanismos para ganar más espacio subgingival por medio de la degeneración las células de la unión dentogingival. Alternativamente, la degradación de la lámina basal interna en la superficie del diente y por consiguiente el desprendimiento del epitelio de unión. Una posibilidad es la invasión bacteriana en células del epitelio de unión y la formación de una división intraepitelial que luego resulta en la formación de bolsas periodontales. Estos eventos iniciales en el tejido periodontal destrucción / formación de bolsa periodontal son poco conocidos actualmente [Fig. 14].

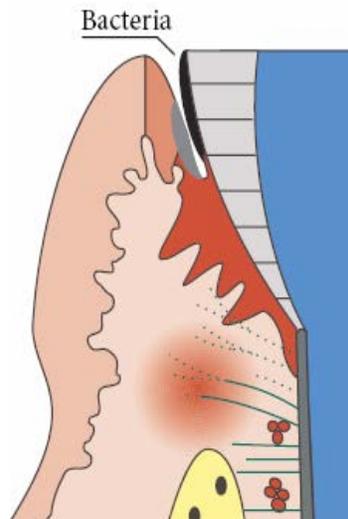


Figura 13 Iniciación de destrucción tisular, incremento en la permeabilidad del epitelio de unión, apoptosis de células invadidas por bacterias, cambios en los patrones de división celular, Cambios en la membrana basal, desaparece el gradiente de IL-8 e ICAM-1, aumento de TLR2,TLR3,TLR4 y TLR9, degeneración tisular coronal y separación del epitelio de unión, migración apical y lateral del epitelio de unión, activación de MMP-8, 9 y 1 M. T. Pöllänen, J. I. Salonen, and V. J. Uitto, Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease, Periodontology 2000, vol. 31, pp. 12, 2003.

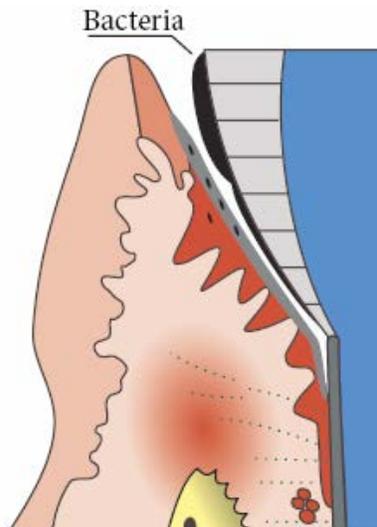


Figura 14 Avance de destrucción tisular, respuesta inmune específica, unión de RANKL-RANK y activación de osteoclastos, resorción ósea. M. T. Pöllänen, J. I. Salonen, and V. J. Uitto, Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease, Periodontology 2000, vol. 31, pp. 12, 2003.

MECANISMOS DE DESTRUCCIÓN

La inflamación y la destrucción de los tejidos en la enfermedad periodontal se produce debido a un desequilibrio en la interacción entre las células y bacterias periodontopatógenas que se encuentran en la boca, en particular en depósito de cálculo dental. Los procesos patógenos típicos de la gingivitis y la periodontitis son causados por la reacción inmunopatológica, que, a su vez, es iniciada por diversos agentes infecciosos. Esta reacción conduce a una progresiva inflamación crónica, que es acompañada por el desarrollo de procesos destructivos.

La regulación de la respuesta inflamatoria se sabe que juega un papel importante en la patogénesis de la gingivitis y periodontitis [146]. Un estudio experimental de la transcriptoma mostró cambios en las biopsias gingivales durante el desarrollo y el tratamiento de la enfermedad periodontal, hay cambios en el nivel de expresión de decenas de genes y respuestas inmunes, incluyendo interleucinas IL1A, IL1B, IL8 y un número de otros genes [60]. En este caso, el nivel de transcripción de genes de una aumenta, mientras que disminuye el nivel de otros genes.

Una variedad de sustancias destructivas como enzimas, endotoxinas, se pueden encontrar en la placa dentobacteriana. Antígenos bacterianos de peso molecular de aproximadamente 68.000 o más, puede entrar en el entorno gingival oral. Si el anticuerpo está presente en los espacios intercelulares, se puede producir una Reacción de Arthus localizada y atrapar al antígeno como un complejo o aumentar la penetración del antígeno junto con cambios patológicos de la membrana basal, mediados por el complemento. Los anticuerpos dirigidos a un antígeno con potencial de difusión reaccionan en los espacios intercelulares del epitelio de unión. Esta reacción puede dar lugar a una eliminación más rápida de tales complejos por fagocitosis en el epitelio de unión. Eventos inflamatorios posteriores de este tipo de reacciones también podría provocar un aumento generalizado de la permeabilidad epitelial, lo que, a su vez, proporcionaría un acceso adicional al antígeno a los elementos inmunes gingivales [Fig. 15].

Ha surgido una comprensión de los aspectos locales del anticuerpo y de la interacción entre el huésped y la infección. Un gran número de células plasmáticas y células portadoras de inmunoglobulinas están presentes en la encía de pacientes con periodontitis, las inmunoglobulinas se encuentran en altos niveles en la encía de pacientes con periodontitis. Aunque algunas de estas inmunoglobulinas pueden resultar de la activación policlonal, experimentos en los que se ha cultivado Inmunoglobulinas en la encía de pacientes, indican que una porción de estas inmunoglobulinas son anticuerpos específicos a los microorganismos asociados a la enfermedad periodontal. Los antígenos de los microorganismos en la bolsa periodontal pueden penetrar en la encía a partir de complejos inmunes. Los complejos inmunes activan el complemento e inician efectos destructivos directamente y a través de la interacción con leucocitos polimorfonucleares y monocitos. La Ig G está directamente implicada en este mecanismo potencialmente patógeno debido a su capacidad de fijar el complemento, también se ha demostrado que participan en la Reacción de Arthus con antígenos de la flora oral. Aunque los complejos inmunes se pueden encontrar en los tejidos gingivales, estos pueden eliminarse o no se han logrado extraer con éxito. En algunos individuos con grandes cantidades de anticuerpos en los tejidos periodontales y la presencia de antígenos, este tipo de hipersensibilidad parece bastante concebible. La activación del complemento asociado a este u otros tipos de hipersensibilidad podrían contribuir a la destrucción periodontal. La activación in vivo del complemento se apoya en la detección de los componentes del complemento en el fluido crevicular gingival. Aunque aún no está clara la participación general de complejos inmunes en la enfermedad periodontal, el potencial para la formación de complejos inmunes de IgG es grande, especialmente en la periodontitis juvenil donde se encuentran niveles elevados de anticuerpos IgG en el suero y el fluido crevicular.

Los factores genéticos de un individuo son esenciales en la predisposición a enfermedades inflamatorias del tejido periodontal y a la intensidad de su progresión aunque esta asociación ha sido poco estudiada hasta ahora.

Los estudios revelan que los portadores de ciertos alelos de genes de citocinas son más propensos a desarrollar gingivitis y / o periodontitis [147]. Sin embargo, estos datos son bastante contradictorios [33,72].

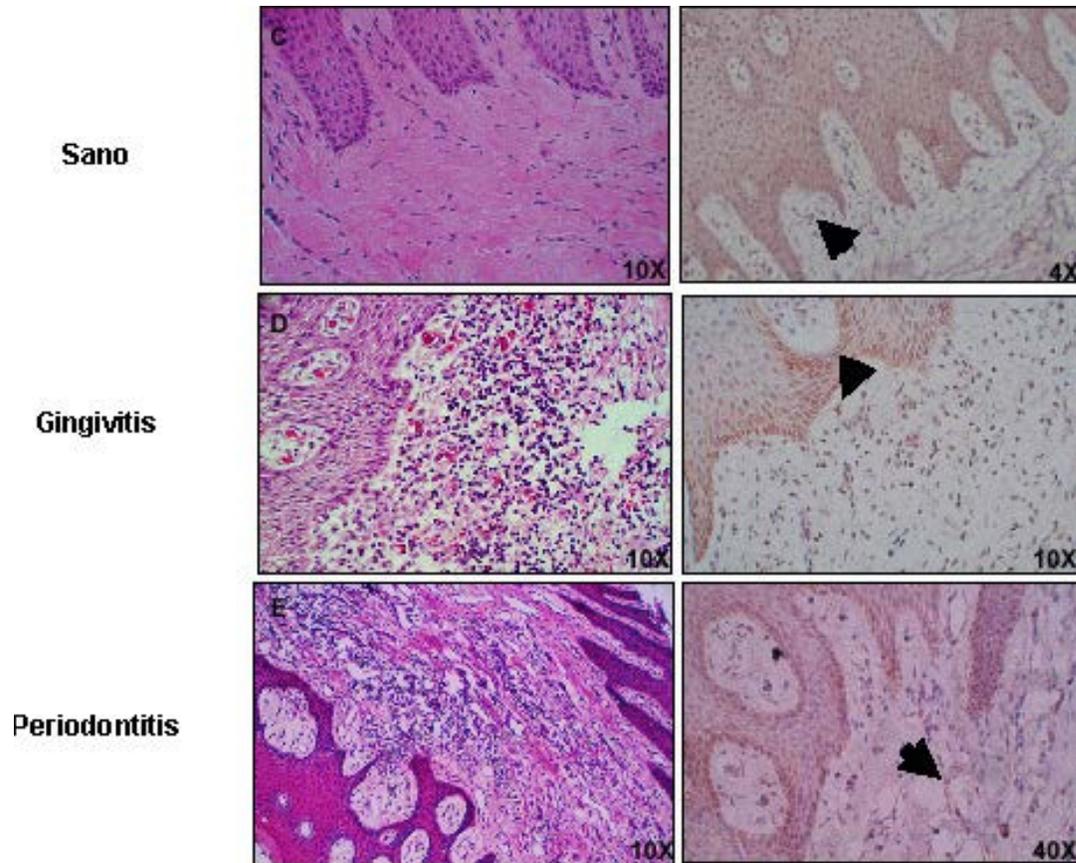


Figura 15 Análisis histopatológico para el diagnóstico periodontal, en individuo sano tuvo ausencia de inflamación histopatológica, en los demás la inflamación crónica fue la más común (40%), seguida de la aguda (35%) o la presencia de ambas (20%), sobre todo de tipo crónico con focos inflamatorios agudos. En cuanto a la cantidad de infiltrado inflamatorio los individuos sanos presentaron apenas infiltrados leves. La hiperplasia epitelial fue un hallazgo habitual en todas las biopsias estudiadas. Se encontró vascularización en todos los participantes, y su expresión fue diferente en la significancia, pues era leve en los sujetos sanos y aumentó a moderada y severa en los casos de gingivitis y periodontitis. No hubo diferencias significativas entre el grupo gingivitis y periodontitis

<http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/viewArticle/505/984>

RECEPTORES SEMEJANTES A TOLL

La inmunidad innata representa la primera línea de defensa inmunológica que impide la invasión y diseminación de los patógenos. La principal distinción entre la inmunidad innata y los sistemas inmunes adaptativos, se encuentra en los receptores utilizados para el reconocimiento inmune. Los receptores de antígenos de los linfocitos T y B son generados somáticamente, mientras los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) se codifican en la línea germinal [145].

Los PRR se expresan fundamentalmente en la superficie de las primeras células que entran en contacto con el agente patógeno durante la infección, como células epiteliales y en células presentadoras de antígeno; también se encuentran presentes en compartimentos intracelulares, en el torrente sanguíneo y en fluidos tisulares.

Las células del sistema inmune innato reconocen un patrón molecular común y constante de la superficie de los microorganismos denominado patrón molecular asociado a patógenos (PMAP), a través de los PRR. Entre los principales PMAPs que actúan como dianas para la activación del sistema inmune innato se encuentran el lipopolisacárido, ácido teicoico, secuencias de DNA CpG no metiladas, manosa y RNA bicatenario característico de virus.

Estos patrones moleculares presentes en los microorganismos patógenos presentan una serie de propiedades comunes:

1. Son característicos de los microorganismos y no se encuentran presentes en las células del huésped, característica que permite al sistema inmune innato distinguir entre antígenos propios y extraños.
2. Son invariables, lo que permite que con un número limitado de PRR se detecte la presencia de cualquier patógeno.
3. Son esenciales para la patogenicidad del agente infeccioso por lo que sus mutaciones son letales para el microorganismo y por tanto permanecen invariables pudiendo ser reconocidos por los PRR.

La activación de los PRR a través de los PMAPs conlleva una doble función:

1. Activar distintos procesos característicos del sistema inmune innato, como puede ser la fagocitosis, opsonización, producción de mediadores de la inflamación, etc., con el fin de impedir la diseminación del patógeno antes de que se desarrolle la inmunidad adquirida.
2. Establecer una conexión entre la inmunidad innata y adquirida.

Existen distintos tipos de proteínas que presentan características de PRR, que son capaces de reconocer los patrones moleculares asociados a patógenos, entre los cuales, se encuentran los receptores semejantes a Toll (TLR) que presentan un papel central en la detección de patógenos y en la iniciación de la respuesta inflamatoria. Hasta el momento, se han identificado diez receptores semejantes a Toll (TLR1-TLR10) [Fig 16].

Bacterias, virus y otros microorganismos son identificados como elementos extraños mediante el reconocimiento de sus PAMPs mediante losTLRs, presentes en las células presentadoras de antígeno. La respuesta que se produce tras la activación de los TLR s en la célula presentadora de antígeno incluye un aumento de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de moléculas coestimuladoras y un aumento de la expresión de genes dependientes de NFkB como IL12, IL1, IL6 y TNF α .

La producción de IL12 junto con la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y moléculas coestimuladoras, permite el desarrollo de los linfocitos T CD4 a Th1. La respuesta Th1 permite activar la propiedad microbicida de los macrófagos e inducir a los linfocitos B a producir Ig G, altamente efectivos para la opsonización de patógenos extracelulares [146].

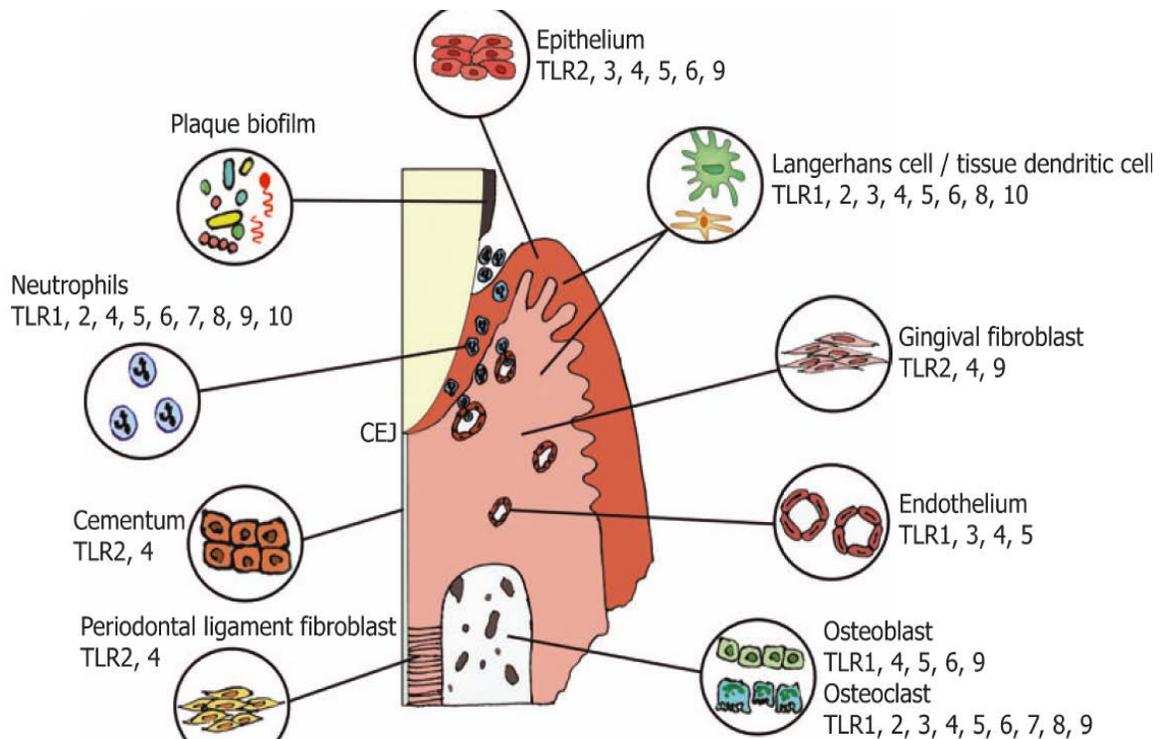


Figura 16 Expresión de receptores semejantes a Toll (TLR) en diferentes tipos de células del periodonto. Mahanonda R, Pichyangkul S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontol* 2000 2007; 43: pp.45.

ESTRUCTURA

La familia receptores semejantes a Toll presentan una arquitectura estructural común. TLRs se caracterizan por un dominio amino terminal extracelular compuesto por secuencias de repeticiones ricas en leucina (LRR), seguido de un único dominio transmembranal y un dominio citoplásmico llamado globular Toll/IL-1 Receptor (TIR), que también se encuentra en receptores de Interleucina- 1 (IL-1) así como en los adaptadores de la vía de señalización TLR[Fig. 17][146].

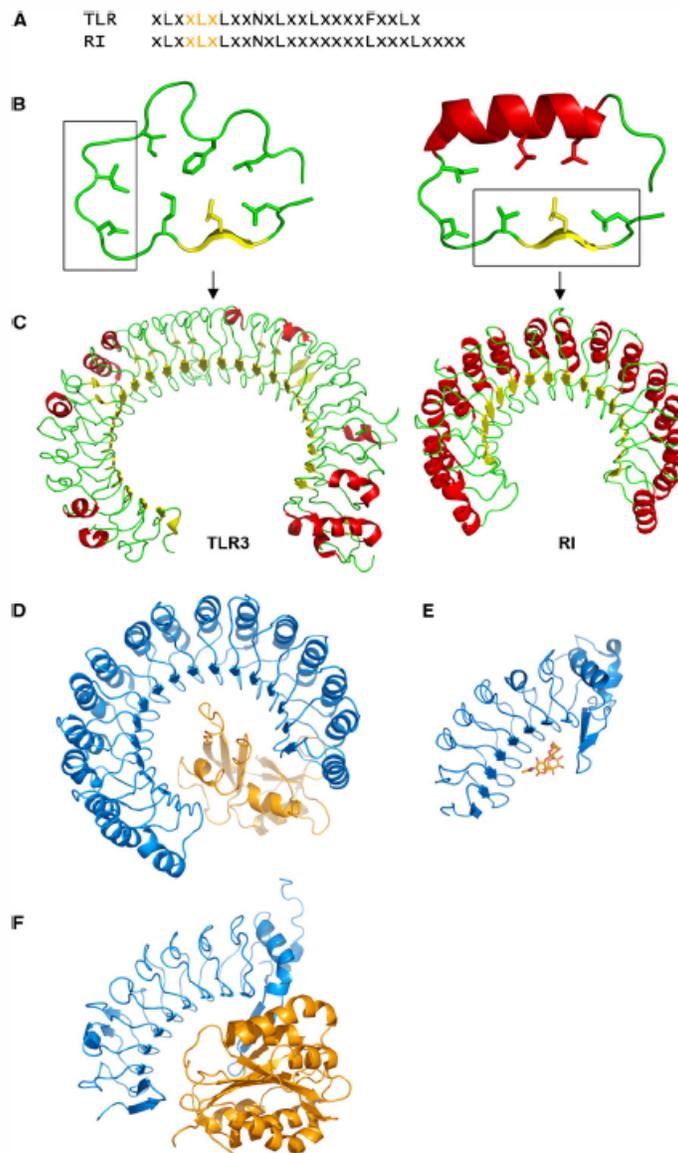


Figura 17A) Secuencias LRR para TLR3 e inhibidor de ribonucleasa. Los residuos que forman la hebra β se resaltan en naranja.

B) Bucle LRR de TLR3h y un bucle de LRR RI, con los residuos conservados que forman un núcleo hidrófobo. Las regiones encuadradas forman las superficies implicados en la unión al ligando.

C) Esquema de la cinta de TLR3 (Bell et al., 2005) (2A0Z) y el inhibidor de la ribonucleasa (Kobe y Deisenhofer, 1995)

D) inhibidor de la ribonucleasa formando complejo con ribonucleasa A (Kobe y Deisenhofer, 1995) (1DFJ). La proteína LRR se muestra en azul y el ligando en naranja.

E) Lamprey VLR formando complejo con Trisacárido-H (Han et al., 2008)

F) Ib de la glicoproteína de la glicoproteína formando un complejo con el factor Von Willebrand de dominio A1 (Huizinga et al., 2002). Las cifras generadas con el programa Pymol (DeLano, 2002).

Los TLRs reconocen los constituyentes de la célula microbiana o patógenos específicos de los ácidos nucleídos. La mayor parte de los determinantes reconocidos por estos receptores son moléculas esenciales para la integridad, función o la replicación de los microorganismos o virus, y por lo tanto el agente infeccioso no puede modificarlos y escapar fácilmente de detección [146].

Estos Receptores semejantes a Toll (TLRs) interactúan con las proteínas hidrófilas o ácidos nucleícos. Las estructuras de la TLR1-TLR2 heterodímero y homodímero TLR3 inducida por la unión de ligandos agonistas han revelado una común" M" [Fig 18] en forma de arquitectura. En estas disposiciones diméricas, los extremos terminales C de los dominios extracelulares de TLRs convergen en el centro, y una convergencia deben presentar los dos dominios intracelulares (TIR) juntos y así promover su dimerización

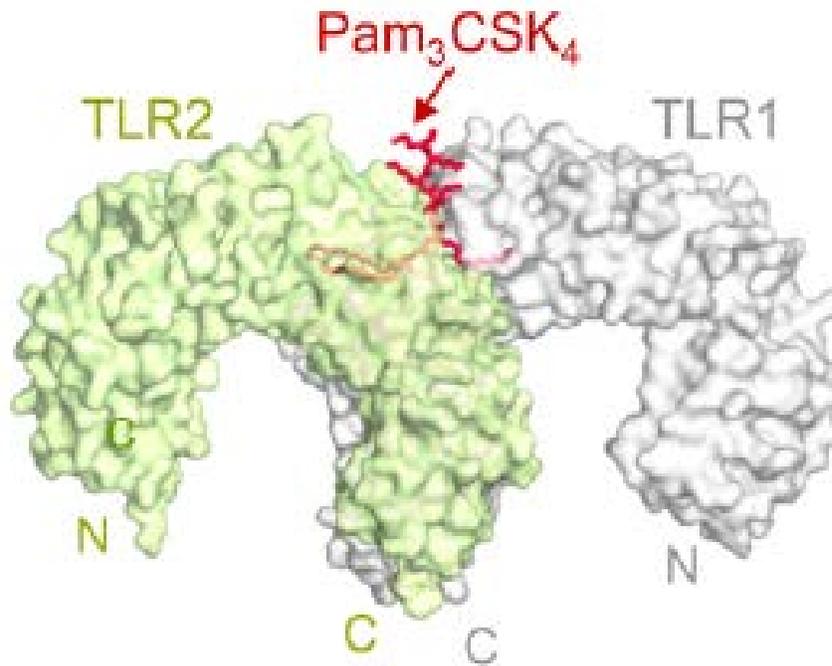


Figura 18 Las estructuras cristalinas de los TLR1-TLR2-Pam3CSK4, herraduras en forma de dímeros "M", TLR inducido por la unión de ligandos agonistas.

Se requieren estudios estructurales del sistema de TLR para abordar varios aspectos clave en la investigación inmunológica innata:

1) TLRs reconoce patrones en ligandos estructuralmente diversos. Previos estudios han demostrado que incluso pequeñas modificaciones de los ligandos puede dar lugar a cambios impredecibles en la respuesta inmune que evocan. Tenemos que definir con precisión el significado del patrón en ligandos de TLR, no sólo para comprender mejor el sistema inmune innato, sino también ser capaz de diseñar antagonistas y agonistas mejorados para uso clínico. Para este propósito, son esenciales estudios estructurales complejos de TLRs con diversos ligandos.

2) Los principios estructurales comunes de la dimerización y activación de TLR parecen emerger de estudios estructurales complejos de TLR2 y TLR3. Sería importante ver si otros TLRs complejos con distintos ligandos, dimerizan en una manera similar [146].

CLASIFICACIÓN

Considerando que los TLR que reconocen componentes de células bacterianas y fúngicas se localizan en la superficie de la célula, los TLR que reconocen ácidos nucleicos virales o microbianas se localizan de manera intracelular en membranas y se cree que encuentran sus ligandos en fagosomas o endosomas [Fig. 19]

Los análisis de secuencia y estructura demuestran que TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 y TLR10 pertenecen a la subfamilia de tres dominios, sino que se unen y son activados por ligandos hidrófobos tales como lipoproteínas, ácido lipoteico (LTA) y lipopolisacárido (LPS). Por el contrario, TLR3, TLR5, TLR7, TLR8 y TLR9 pertenecen a la subfamilia de un solo dominio. Se cree que esta localización es una adaptación para asegurar que estos receptores logren detectar los ácidos nucleicos liberados de las células del huésped, células apoptóticas de microorganismos o viriones, sólo después de la fagocitosis y la digestión parcial de las partículas ingeridas libera los ácidos nucleicos. La superficie celular de TLRs son dirigidos a los fagosomas nacies y tras la unión del ligando pueden señalar [81, 145,147].

Los TLRs que participan en la inmunidad innata de los virus, reconocer una variedad de ligandos de ácido nucleico producidos por los virus, aunque el mecanismo por el cual distinguir ácidos nucleicos celulares de ácidos nucleicos virales no siempre es evidente. La base de la discriminación es más clara para TLR3. Este TLR reconoce RNA de doble cadena (RNAs), que es una condición para su replicación intermedia en busca de genomas virales de ARN, mientras que las células de vertebrados expresan muy poco RNAs. TLR7 y TLR8 reconocen RNA de cadena sencilla que es rica en guanosina, y que aún no se ha establecido cómo RNAs viral, se distinguen de los ARN celulares. TLR9 reconoce secuencias de DNA que contienen el dinucleótido CG donde el C no está metilado (contiene CpG DNA) [149]. Este dinucleótido es aproximadamente 10 veces insuficientemente representados en el ADN de vertebrados, y como la mayoría de dinucleotidos están metilados en los genomas de vertebrados donde la metilación CpG es un mecanismo silenciamiento génico [150,4].

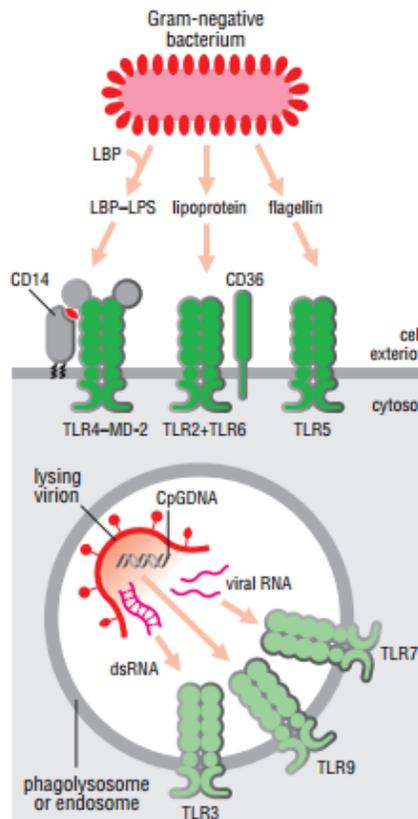


Figura 19 Localización celular de TLRs. TLR que reconocen células de bacterias, hongos y componentes de la pared, como TLR4-MD-2, TLR5 y los heterodímeros de TLR2 + TLR1 y TLR2 + TLR6, están localizados en la membrana plasmática y puede reconocer ligandos allí. También se les otorgó a fagosomas naciendo, aparentemente por un mecanismo que es independiente de unión al ligando. En contraste, los TLR reconocen ácidos nucleicos (TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9) son principalmente o completamente contenida en membranas intracelulares y no están disponibles para interactuar con ligandos extracelulares. Se cree que estos son otorgados a los TLR e interactúan más tarde con los fagolisosomas o endosomas. El reconocimiento de ligando por estos TLRs a menudo puede ser bloqueado por agentes que inhiben la acidificación de los endosomas o fagosomas, tales como cloroquina.

Ulevitch, R.J. and Tobias, P.S.: Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu. Rev. Immunol.* 1995, 13:437–457.

TABLA XIII RECEPTORES SEMEJANTES A TOLL HUMANOS

| Receptor | Ligando | Adaptador | Ubicación | Células | Referencia | |
|----------|--|------------------------|--------------------|--|------------------------------------|-----------------------|
| TLR 1 | | | | Monocitos | 94 | |
| | | | | Macrófagos | | |
| | | | | Células dendríticas | | |
| | | | | Linfocitos B | | |
| | | Lipopéptidos triaciles | MyD88/ MAL | Superficie celular | | Neutrófilos |
| | | | | | | Células de langerhans |
| | | | | | | Endotelio |
| | | | | Osteoblasto | | |
| | | | | Osteoclastos | | |
| TLR 2 | Lipoproteínas | | | Monocitos | 26, 49, 50, 87, 108, 146, 144, 151 | |
| | Lipopéptidos | | | Macrófagos | | |
| | Petidoglucános | | | Células dendríticas mieloides | | |
| | Ácido lipoteico | | | Mastocitos | | |
| | Lipoarabinomano (LAM) | | | Fibroblastos del ligamento periodontal | | |
| | Zimosán | | | Cemento | | |
| | <i>Porphyromonas gingivalis</i> (lipopolisacárido) | MyD88/ MAL | Superficie celular | Neutrófilos | | |
| | <i>Porphyromonas gingivalis</i> (fimbrias) | | | Epitelio | | |
| | | | | Epitelio | | |

| | | | | | |
|--------------|---|-----------------------|------------------------|--|-----------------|
| | Bacteroides fragilis (lipopolisacárido) | | | Células de langerhans | |
| | Capnocytophaga ochracea (lipopolisacárido) | | | Fibroblastos gingivales | |
| | | | | Osteoclastos | |
| TLR 3 | RNA de doble cadena | TRIF | | Epitelio de unión | 145,152 |
| | Ácido policitídílico poliinosínico (Poly I: C) | | Compartimiento celular | Células de langerhans | |
| | | | | Células dendríticas | |
| | | | | Endotelio | |
| | | | | Osteoclastos | |
| TLR 4 | Escherichia coli (lipopolisacárido) | | | Fibroblastos del ligamento periodontal | 26, 75,102, 155 |
| | Porphyromonas gingivalis (lipopolisacárido) | | | Cemento | |
| | | | | Neutrófilos | |
| | Actinobacillus actinomycetemcomitans (lipopolisacárido) | | | Epitelio | |
| | | | | Células de langerhans | |
| | Fusobacterium nucleatum (lipopolisacárido) | MyD88/ MAL/TRIF/ TRAM | Superficie celular | Células dendríticas | |
| | Proteínas de choque térmico | | | Fibroblastos gingivales | |
| | Fibrinógeno | | | Osteoblasto | |
| | Heparán sulfato | | | Osteoclastos | |
| | Ácido hialurónico | | | Linfocitos B | |

| | | | | | |
|--------------|---|---------------|------------------------|---|------------------|
| | Níquel | | | | |
| TLR 5 | Opioides Flagelina | MyD88 | Superficie celular | Neutrófilos Epitelio Células de langerhans Células dendríticas Endotelio Osteoblasto Osteoclastos | 47 |
| TLR 6 | Petidoglucános Ácido lipoteico Lipopéptidos diaciles Zimosán | MyD88/ MAL | | Neutrófilos Epitelio Células de langerhans Células dendríticas Osteoblasto Osteoclasto | 50, 89, 110, 156 |
| TLR 7 | Imidazoquinolina Loxoribina Bropirimina | MyD88 | Compartim ento celular | Neutrófilos Células dendríticas plasmocitoides Osteoclastos Linfocitos B | 99,157 |
| TLR 8 | RNA de cadena simple | MyD88 | | Neutrófilos | 25,160 |

| Zimosán | | Compartim ento celular | | Células dendríticas | |
|---------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|--|--------|
| | | | | Osteoclastos | |
| TLR 9 | DNA Bacterial | | | Neutrófilos | 94,147 |
| | Oligodesoxinucle ótidos (CpG) | MyD88 | Compartim ento celular | Células dendríticas plasmocitoides | |
| | | | | Epitelio de unión | |
| | | | | Fibroblastos gingivales | |
| | | | | Osteoblasto | |
| | | | | Osteoclasto | |
| TLR 10 | No determinados | ----- | ----- | ----- | ----- |

TLR 3

El receptor TLR3, también conocido como CD283, es una proteína transmembranal tipo I compuesta de un ectodominio que contiene múltiples repeticiones ricas en leucina, una región transmembranal, y una región citoplásmica que contiene un receptor de llamado dominio interleucina [80] que en los humanos está codificada por el gen TLR3. [145] TLR3 es un miembro de la familia de receptores semejantes a Toll de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) del sistema inmune innato.

La estructura de TLR3 se informó en junio de 2005 por investigadores de The Scripps Research Institute. [108,145] TLR3 constituye una forma de herradura grande, con los contactos de una herradura vecino, forman un dímero de dos herraduras. Gran parte de la superficie de la proteína TLR3 se cubre con moléculas de glúcidos, formando una glucoproteína, pero en una cara (incluida la interfaz propuesta entre las dos herraduras) [Fig. 20] hay una gran superficie libre de glúcidos. Esta superficie también contiene dos fragmentos distintos ricos en aminoácidos, cargadas positivamente, que pueden ser un sitio de unión para carga negativa de RNA de doble cadena. A pesar de ser una glucoproteína, TLR3 cristaliza fácilmente, un requisito previo para el análisis estructural por cristalografía de rayos x .

La localización celular de TLR3 varía según el tipo de célula; se puede encontrar en la superficie de la membrana celular o intracelular en membranas lisosomales. TLR3 es el sistema de reconocimiento específico intracelular que responde a la infección por virus de RNA.

El receptor reconoce y señala en respuesta a la presencia intracelular de compuestos intermedios de dsRNA asociados con la replicación del ácido nucleico retroviral. Los receptores están situados en el endoplasma de las células susceptibles de ser expuestos al virus [161]. TLR3 se puede encontrar en las células epiteliales, una amplia gama de células de proceso antígeno, células dendríticas, monocitos, mastocitos, células NK y otros.

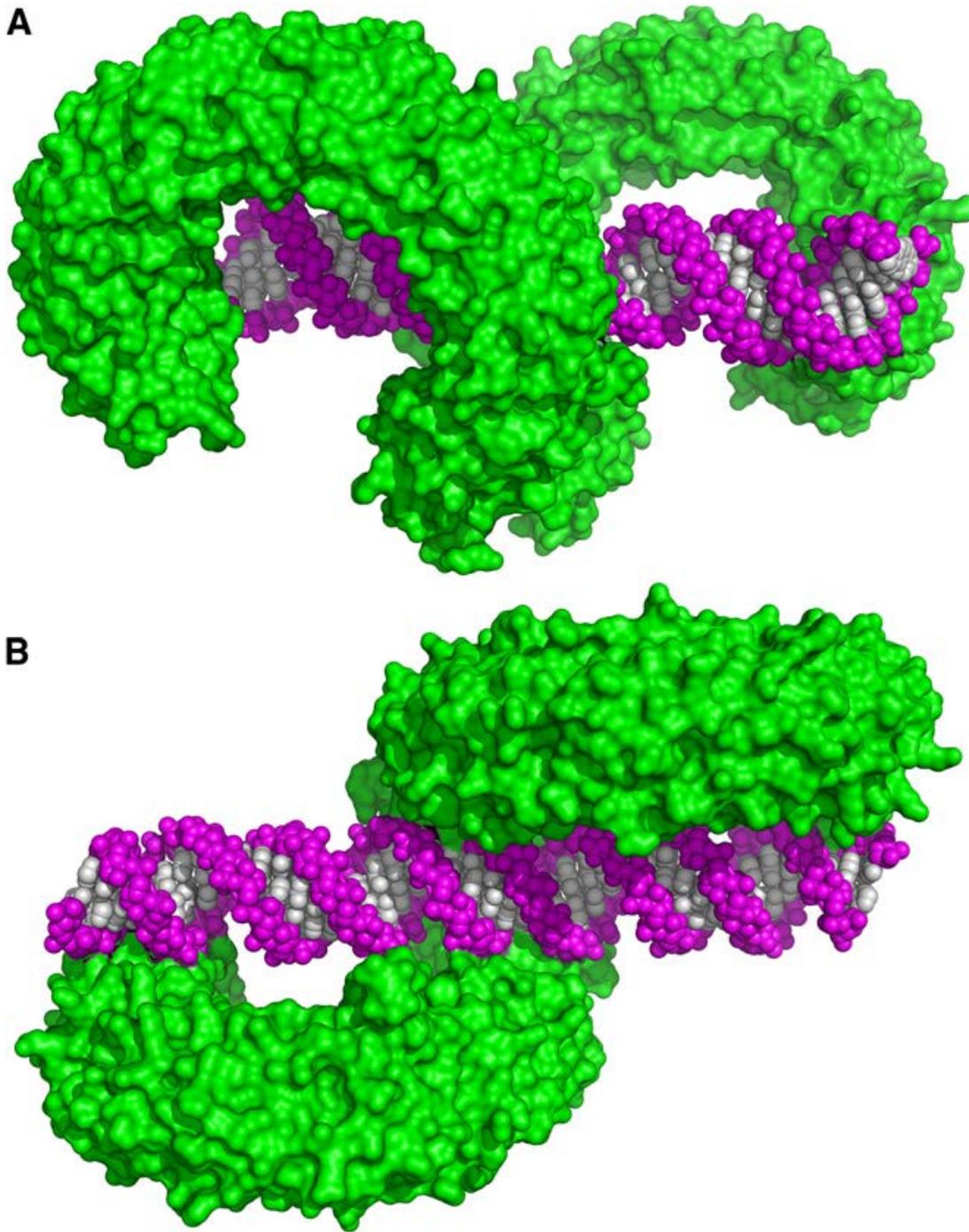


Figura 20 A) Estructura molecular de TLR3 (verde) dsRNA (rosa-blanco), dsRNA presenta capacidad inductora potente de interferón Tipo I, que posee propiedades antivirales La interacción de las secuencias de C-terminal estabilizan el dímero de TLR3. B) Vista inferior de TLR3

SEÑALIZACIÓN

La interacción entre los TLRs y los daños asociados a patrones moleculares (DAMPs) da origen a una secuencia de eventos intracelulares que culminan con la expresión de genes relacionados a la inflamación, dependiendo de la naturaleza de la señal de peligro y de los TLRs implicados, son activadas diferentes vías de señalización.

El funcionamiento de estas rutas puede ser dependiente o independiente de la proteína acopladora MyD88 (factor de diferenciación mieloides 88) [161]

Cuando la activación de la vía es dependiente de MyD88:

1) Esta proteína acopladora se recluta y asocia con los TLRs a través de los dominios TIR de ambas moléculas, este evento permite que MyD88 se una a IRAK-4 (cinasa 4 asociada al receptor de IL-1) a través de su dominio intermedio (DI) y a IRAK-1 mediante su dominio de muerte (DD); la proximidad entre ambas cinasas provoca que IRAK-4 fosforile a IRAK-1.

2) IRAK-1 fosforilado se une a la proteína TRAF-6 (Factor asociado al receptor de TNF), ambos se disocian del complejo del receptor e interactúan con otro grupo proteico formado por TAK1 (cinasa activada de TGF- β) y TAB1 y 2 (proteínas de unión a TAK1).

3) Una vez formado este complejo proteico surgen dos vías independientes de señalización: una que lleva a la activación de las MAP cinasas y otra que conduce a la activación del sistema NF- κ B. En la primera ruta, la activación de TAK1 induce la fosforilación de las MAPK's cinasas (ERK, JNK y p38) promoviendo la translocación nuclear del factor AP1; en la segunda ruta, TAK 1 fosforila el complejo de cinasas de I κ B (IKKs) que a su vez fosforilan a I κ B marcándolo para su ubiquitinación y subsecuente destrucción por el proteasoma. El dímero NF- κ B se transloca al núcleo cuando la secuencia de localización nuclear queda expuesta, ya en el núcleo, el factor transcripcional se une a sus elementos de respuesta en los promotores de sus genes blanco [162].

4) En la búsqueda de moléculas estructuralmente similares a MyD88 se identificó a TIRAP, otra proteína adaptadora que también contiene el dominio TIR [81, 162], esta proteína ayuda a MyD88 en la señalización cuando sólo son activados TLR2 o TLR4. También fue caracterizada la tirosina cinasa de Bruton (Btk) que interactúa con el dominio TIR de la mayoría de los TLRs. La vía independiente a la proteína acopladora MyD88 sólo es empleada por TLR3 y TLR4; ambos receptores señalizan a través de la proteína TRIF (adaptador que contiene el dominio TIR e induce IFN- β) y sólo TLR4 ocupa a la proteína TRAM (molécula adaptadora relacionada a TRIF) [161].

La señalización de la vía independiente a MyD88 abarca la siguiente secuencia:

- 1) La proteína acopladora TRIF recluta al complejo proteico TRAF6- TAK1- TAB2 que activa a las IKKs permitiendo la liberación de NF- κ B.
- 2) A través de otra ruta, la molécula TRIF interactúa con el dímero TBK1/IKK ϵ ocasionando la translocación del factor nuclear IRF-3 (Factor regulador de IFN-3), provocando la síntesis de interferón tipo I (IFN α/β).

Como resultado de señalización de TLR3, se presenta una ráfaga de citocinas locales en el microambiente y células específicas, que provoca una respuesta inflamatoria local adaptativamente seleccionada para proporcionar la mayor posibilidad para el tejido de controlar la infección[108]

En respuesta a la activación de TLR3, se producen moléculas de respuesta aguda, tales como interferón de tipo I, TNF- α , IL-12, MCP-1 y otros, que probablemente se produjeron localmente[19].

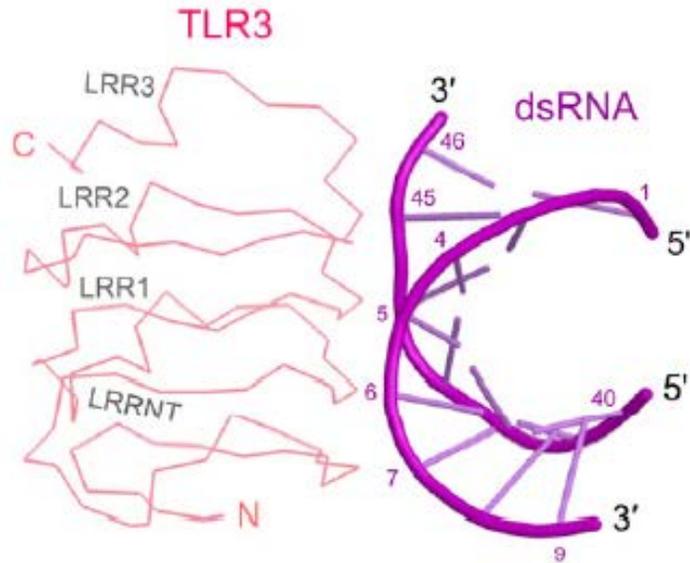
Se han demostrado distintas respuestas biológicas de señalización de TLR3 en relación con otros receptores TLR [12], la señalización de TLR3 es a través de una molécula adaptadora MyD88 independiente en contraste con otros TLRs. Esto distingue el perfil agonista específico farmacológico de TLR3, a partir de los perfiles de las otras clases de agonistas de TLR. Por lo tanto, la seguridad y bioactividad de agonistas específicos de TLR3 puede predecir que es el único

entre los posibles agentes estimulantes de TLR. Además de las dos modificaciones comprobadas de los compuestos PolyI:C, existe un agonista de TLR3 adicional, IPH3102, según informa en el desarrollo preclínico en Innata Pharma (Marsella, Francia)[108].

La estructura cristalina de TLR3 unida a un ligando dsRNA interactúa tanto con N-terminal y C-terminal de los sitios laterales de la superficie convexa de TLR3 [Fig 22].El sitio de interacción N-terminal se compone de los módulos LRRNT y LRR1-3, y el sitio C-terminal se compone de los módulos LRR19-21. Los residuos de carga positiva de los extremos de TLR3 de hacen las mayores contribuciones a la interacción con las cadenas principales de glucosa-fosfato del ligando de RNAs.

Sólo una menor interacción TLR3-TLR3 se encuentra cerca de LRRCT, demostrando que la interacción ligando-proteína es la principal fuerza motriz para la dimerización de TLR3. Los sitios de interacción del ligando del homodímero de TLR3 están separados por 120 Å, que representa un mínimo de 40-50 pares de bases que se requieren para establecer la unión de dsRNA para TLR3 (Leonard et al., 2008). Sin embargo, ha habido informes de que dsRNA es sustancialmente menor que 40 pb y puede iniciar la señalización de TLR3 (Kariko et al, 2004; Kleinman et al., 2008). Estos informes aumentan la posibilidad de que el sitio de interacción N-terminal puede no ser esencial para la eficiente iniciación de señalización de TLR3 en algunas condiciones experimentales. Las interacciones entre TLR3 y dsRNA son muy diferentes de aquellas entre TLR1-TLR2 y lipopéptidos. Las interacciones hidrofóbicas realizan la principal contribución a la unión del ligando por el complejo de TLR1-TLR2 (Jin et al., 2007) [105]. En contraste, los sitios de interacción de dsRNA en TLR3 se encuentran en la superficie de la proteína, y los enlaces iónicos de hidrógeno con los esqueletos de glucosa-fosfato del ligando juegan el papel más importante.

N-terminal



C-terminal

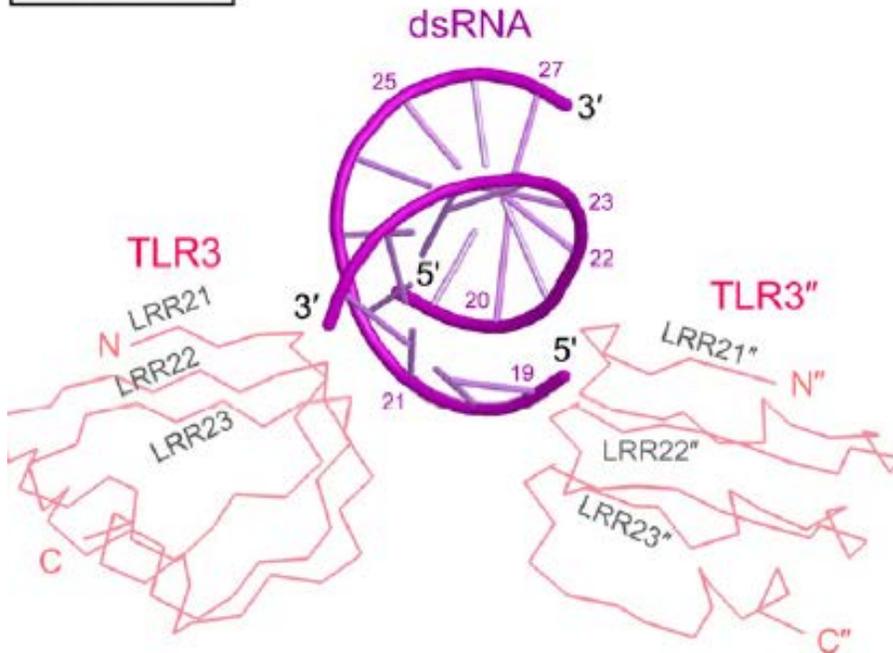


Figura 21 Las estructuras de la N-terminal y C-terminales de los sitios de unión TLR3, los módulos LRR que interactúan directamente con el ARN se dibujan en color rosa. Los residuos de los ARN están numerados. La segunda molécula de TLR3 homodímero TLR3 está marcado con un apóstrofe doble.

REGULACIÓN

La producción de citocinas proinflamatorias como TNF α IL-6 o IL-1 β se considera como un marcador de la activación de los TLRs; la producción exacerbada de estos mediadores inflamatorios origina serios desórdenes sistémicos en el hospedero que lo pueden llevar a presentar el síndrome de falla orgánica múltiple e incluso la muerte, esta es la condición más común en pacientes críticos en las unidades de terapia intensiva a nivel mundial.

A pesar del conocimiento en la diversidad de ligandos que activan los TLR's, la señalización inducida por LPS es el modelo que explica a esta familia de receptores. El LPS induce la expresión de diversos moduladores, entre los más conocidos se encuentran: MyD88s, IRAK-M, ST2, SIGIRR y SOCS1 [94].

La molécula MyD88s es el producto del acoplamiento alternativo que elimina al exón 2 que corresponde al dominio intermedio de MyD88, la ausencia de éste dominio en MyD88s impide que IRAK-4 sea reclutado, bloqueando la activación de NF- κ B [76].

La familia de cinasas IRAK cumplen una importante actividad en la transducción de la señal de los TLRs, sin embargo, uno de sus integrantes conocido como IRAK-M, no posee actividad enzimática [81,164]. Esta molécula interfiere con la disociación entre IRAK4/IRAK-1 con MyD88, impidiendo la posterior interacción de IRAK-1 con TRAF6.

Las proteínas transmembranales ST2 y SIGIRR pertenecen a la superfamilia de proteínas que presentan un dominio tipo TIR; ambas estructuras se consideran receptores desprovistos que interfieren en la señalización que activa a NF- κ B [94]. El mecanismo por el cual ST2 bloquea la activación de los TLRs es reteniendo a los adaptadores MyD88 y TIRAP a través de su dominio TIR y la estrategia utilizada por SIGIRR es desconocida, sólo se sabe que interactúa con TLR4, IRAK y TRAF6.

La molécula SOCS-1 (supresor de la señalización de citocinas 1) pertenece a un grupo de proteínas involucradas en la regulación negativa de las vías de

transducción de citocinas, en particular la activación de la vía de interferón tipo I [76,86].

TLR3 dependen de la regulación de citocinas, en infecciones virales las manifestaciones de la enfermedad y el daño tisular a menudo resultan principalmente de las células inmunes infiltradas en los órganos diana sobre la base de un ineficaz aclaramiento viral con antigenemia persistente o una respuesta inmune inapropiada

El tipo de lesión tisular depende no sólo de la extensión de la inflamación inicial, sino también de su perpetuación o resolución, la cual determina el grado de daños irreversibles. Con la intención de esclarecer la evolución de estos procesos inflamatorios, se requiere la identificación de tipos de células y mediadores implicados. Los tipos de células y mediadores inflamatorios que definen estos procesos son aún no se comprenden [89,96].

TLR3 EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Sin embargo, de las discrepancias que permanecen respecto a la relación entre los eventos clínicos y etiología de la enfermedad periodontal. Una variedad de factores han sido implicados en el desarrollo de la enfermedad, incluyendo la genética y los factores inmunológicos [57,72,75]. Se ha observado que en individuos genéticamente predispuestos, agentes infecciosos virulentos distintivos de inducir respuesta inmune, causando inflamación de encías y favoreciendo el desarrollo de la enfermedad. Agentes virulentos como el virus de Epstein-Bar, Virus del Herpes y Citomegalovirus, se han encontrado en recuentos que superan un millón, en los sitios afectados con periodontitis [72,73].

Otras investigaciones han indicado que las interacciones bacterial- viral, contribuyen a la periodontitis [75]. Se propone que la periodontitis comienza con una infección viral, lo que desencadena una respuesta inmune y la posterior liberación de citocinas pro-inflamatorias que activan osteoclastos y metaloproteinasas de la matriz y dificultan los mecanismos inmunes antibacterianos, lo que lleva a la proliferación de patógenos periodontales [72].

Los TLRs reconocen PAMPs, que incluyen el agente infeccioso común de estructuras y los ácidos nucleicos que disparan la activación de las vías de señalización y la producción de mediadores inmunes [72,73,75]. Además, su expresión es modulada por estados de activación de las células [73, 74, 80, 96].

TLR3 se ha detectado en un gran número de tejidos incluyendo el páncreas, hígado, corazón, nódulos linfáticos, cerebro y tejido gastrointestinal. La expresión de TLR se ha demostrado ser particularmente alta en glándulas salivales y los fibroblastos gingivales [98,165].

Las moléculas de dsRNA actúan como ligandos de TLR3, ya que son productos intermedios de la replicación viral o son parte del genoma viral [166].

Poli I: C es un análogo sintético de dsRNA, que ha sido ampliamente utilizado para imitar las infecciones virales [6], que también pueden producir efectos tóxicos tales como shock, insuficiencia renal, coagulopatías [6], y reacciones de

hipersensibilidad. Después del reconocimiento de dsRNA, TLR3 es fosforilado en dos residuos de tirosina situados en la región citosólica; este evento promueve la activación de la cascada de señalización que conducen a la secreción de citocinas pro-inflamatorias, quimiocinas, y a la inducción de factores de transcripción[6]. En los macrófagos, Poli I: C, promueve la expresión de IL-6 y la activación de la vía JNK [27,102]. Otras investigaciones sugieren que la inhibición de la PKC α / β provoca una disminución en la expresión de IFN β inducida por Poli I: C. Además, poli I: C activa la transcripción del factor AP-1 por la activación en la sangre de p38 y p42/44 en MDDC y mDC [68,167].

Los fibroblastos gingivales humanos (HGFs) son las células más abundantes en la encía y participan en los mecanismos de defensa en respuesta a la histamina, que es un importante mediador de las reacciones alérgicas y una amplia variedad de respuestas inmunes, tales como la producción de citocinas y la modulación de la inflamación de los linfocitos T cooperadores.

Los HGFs expresan receptores inmunes que incluyen TNFR, CD14 y TLR [6], e induce la estimulación con citocinas y LPS, la producción de citocinas tales como IL-1, IL-6 y IL-8, sugiere que los HGFs que juegan un papel muy importante en los procesos inflamatorios.

Recientemente, se ha demostrado que la estimulación de los HGFs con poli I: C induce la expresión de moléculas pro-inflamatorias tales como IL6, IL8, y CXCL10 [6]. Sin embargo, un exceso de producción de estos mediadores puede conducir al desarrollo de la enfermedad periodontal.

Por otra parte, algunos estudios indican que la periodontitis se puede desarrollar en individuos genéticamente predispuestos que están infectadas con agentes virulentos.

En los HGFs, las infecciones virales promueven la expresión de metaloproteinasas de la matriz, lo que conduce a la destrucción gingival [72]. Los fibroblastos y células epiteliales expresan TLR3 intracelularmente así como en la superficie de la membrana de la célula [83]. TLR3 activa cascadas de señalización a través de la

molécula adaptadora TRIF, que activa la transcripción del factor de transcripción NFκB y posterior de los interferón-β y la interleucina-12. Además poli I: C regula la activación del factor de transcripción AP-1 mediante la activación de proteínas activadas por mitógenos (MAPK) y la transcripción de IL-6 y TNF.

Es posible que los tejidos periodontales inflamados liberen histamina, citocinas, y componentes bacterianos, que juntos pueden dirigir la respuesta inmune e inflamatoria.

CONCLUSIONES

El propósito de esta revisión es evaluar la evidencia que apoya la hipótesis de que las infecciones virales son relevantes en el desarrollo de enfermedad periodontal, mediante la alteración de los mecanismos inmunológicos de respuesta asociados a los receptores semejantes a Toll, en específico TLR 3.

Los fibroblastos gingivales son los principales componentes del tejido conectivo periodontal. Mantienen la integridad del tejido gingival mediante la regulación de colágeno y metabolismo proteoglicano. También producen varios tipos de citocinas inflamatorias tales como la interleucina-1, interleucina-6, y la interleucina-8 tras la estimulación por bacterias y sus componentes (168, 169,170).

Aunque existe una clara asociación entre la inflamación crónica y el desarrollo de la enfermedad periodontal, los sucesos infecciosos y de destrucción periodontal todavía no se comprenden totalmente, numerosos estudios han demostrado una correlación clara entre la presencia de ciertos microorganismos en la placa dentobacteriana y el desarrollo de bolsas periodontales. Sin embargo, estudios recientes indican que hay una implicación viral evidente, puesto que se han encontrado partículas virales en altas concentraciones en los sitios con bolsas periodontales.

Hasta el momento sólo se han implicado a Citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr como patógenos periodontales, pero existen indicios de que otros virus como: Virus Linfotrópico Humano de Células T Tipo 1 (HTLV - Hepatitis B, Hepatitis C, Torquetenovirus y Virus del papiloma humano, pero como este último infectan a la gran mayoría de los individuos y persisten de manera latente en diversas células durante toda la vida, es difícil definir la prevalencia y las repercusiones clínicas que causa. Además de estos fenómenos, también se ha determinado que los pacientes con periodontitis muestran una inducción genética y una respuesta inmunitaria deteriorada [99]. No hay duda de que estas interacciones forman un complejo que involucra diferentes mecanismos de señalización que predisponen a los individuos a desarrollar enfermedad periodontal.

La presencia de los receptores semejantes a Toll proporcionan la capacidad epitelial y celular para responder al ácidos nucleíco viral y bacteriano, pero la etiología de la enfermedad no ha sido completamente aclarada, y los mecanismos intracelulares de señalización implicados en esta enfermedad en particular, no se han identificado totalmente. Estas deficiencias son causadas por desgracia por la limitada investigación en virología bucal y la falta de adecuados modelos animales de estudio.

Los rápidos avances en virología médica pueden colaborar a la determinación del proceso patogénico y tratamientos de enfermedades virales, pero se requieren estudios específicos para esclarecer los efectos determinantes de la inmunología y genética en la colonización bacteriana y la interacción viral relacionados con las infecciones periodontales, con el fin de mejorar las técnicas de quimioterapia antiviral mediante estimulación de las defensas del huésped lo que lograría una terapia basada en antivirales que pueden evitar el inicio de la enfermedad periodontal o dar lugar a la interrupción prolongada o definitiva de la enfermedad periodontal existente, así como de otras enfermedades causadas por virus con repercusiones orales.

REFERENCIAS

1. Akashi S, Shimazu R, Ogata H, et al. Cell surface expression and lipopolysaccharide signaling via the Toll-like receptor 4 -MD2 complex on mouse peritoneal macrophages J Immunol. 2000; 164(7): pp.3471-3475.
2. Medvedev A, Henneke P, Schromm A, et al. Induction of tolerance to lipopolysaccharide and Mycobacterial components in chinese hamster ovary/CD14 cells is not affected by overexpression of Toll like receptor 2 or 4. J Immunol 2001; 167: pp. 2257-2267.
3. Medvedev A, Kopydlowski K, Vogel S. Inhibition of lipopolysaccharide induced signal transduction in endotoxin tolerized mouse macrophages: dysregulation of cytokine, chemokine, and Toll like receptor 2 and 4 gene expression. J Immunol 2000;164:pp. 5564-5574
4. Nomura F, Akashi S, Sakao Y, et al. Endotoxin tolerance in mouse peritoneal macrophages correlates with down-regulation of surface Toll-like receptor 4 expression. J Immunol 2000;164: pp. 3476-3479.
5. Qureshi S, Lariviere L, Leveque G, et al. Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (TLR4). J Exp Med 1999; 189:615-25.
6. Gutiérrez-Venegas G, Rodríguez-Pérez CE. Toll-like receptor 3 activation promotes desensitization of histamine response in human gingival fibroblasts Poly (I:C) induces histamine receptor desensitization in human gingival fibroblasts Int Immunopharmacol. 2011 Dec;11(12):pp. 2079-2085.
7. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, et al. The human oral microbiome. 2010 J Bacteriol 192:pp. 5002–5017.

8. 130. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE (2006) The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol 2000* 42: pp. 80–87.
9. 146. Roizman, B. & Pellett, P. E. The family Herpesviridae: a brief introduction. In *Fields Virology*, 4th edn 2001, pp. 2381–2397.
10. Keijser BJJ, Zaura E, Huse SM, van der Vossen JMBM, Schuren FHJ, et al. (2008) Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults. *J Dent Res* 87: pp. 1016–1020.
11. Lazarevic V, Whiteson K, Huse S, Hernandez D, Farinelli L, et al. (2009) Metagenomic study of the oral microbiota by Illumina high-throughput sequencing. *J Microbiol Methods* 79: pp. 266–271.
12. Meyle J, Gonzales JR. Influences of systemic diseases on periodontitis in children and adolescents. *Periodontol 2000* 2001: 26: pp. 92–112.
13. Nibali L, Donos N, Henderson B. Periodontal infectogenomics. *J Med Microbiol* 2009: 58: pp. 1269–1274.
14. 135. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005: 366: pp. 1809–1820.
15. Baelum V, Scheutz F. Periodontal diseases in Africa. *Periodontol 2000* 2002: 29: pp. 79–103.

16. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupian-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ* 2005; 83: pp. 661– 669.
17. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease the WHO approach. *J Periodontology* 2005; 76: pp. 2187–2193.
18. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, Offenbacher S, Ridker PM, Van Dyke TE, Roberts WC. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009; 80: pp. 1021–1032.
19. Enwonwu CO, Edozien JC. Epidemiology of periodontal disease in Western Nigerians in relation to socioeconomic status. *Arch Oral Biol* 1970; 15: pp.1231–1244.
20. Enwonwu CO, Phillips RS, Savage KO. Inflammatory cytokine profile and circulating cortisol levels in malnourished children with necrotizing ulcerative gingivitis. *Eur Cytokine Netw* 2005; 16:pp. 240–248.
21. Teza IM, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T, Lillis C, Hauck L, Wactawski-Wende J, Scannapieco FA. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: pp. 450–454.
22. Dougherty MA, Slots J. Periodontal diseases in young individuals. *J Calif Dent Assoc* 1993; 21: pp. 55–69.

23. M. T. Pöllänen, M. A. Laine, R. Ihalin and V.-J. Uitto. Host-Bacteria Crosstalk at the Dentogingival Junction. *International Journal of Dentistry* Volume 2012, 821383, pp. 1-14
24. B. C. Sorkin and R. Niederman, "Short chain carboxylic acids decrease human gingival keratinocyte proliferation and increase apoptosis and necrosis," *Journal of Clinical Periodontology* 1998, vol. 25, no. 4, pp. 311–315.
25. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontaldisease: current state and future directions. *Periodontol 2000* 2009; 50: pp. 52–64.
26. Paju S, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Hyvo¨nen M, Knuuttila M, Ko¨no¨nen E. Detection of multiple pathogenic species in saliva is associated with periodontal infection in adults. *J Clin Microbiol* 2009; 47: pp.235–238.
27. Paju S, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Hyvo¨nen M, Knuuttila M, Ko¨no¨nen E. Detection of multiple pathogenic species in saliva is associated with periodontal infection in adults. *J Clin Microbiol* 2009; 47: pp.235–238.
28. Umeda M, Contreras A, Chen C, Bakker I, Slots J. The utility of whole saliva to detect the oral presence of periodontopathicbacteria. *J Periodontol* 1998; 69: pp.828–833.
29. Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontol 2000* 2009; 51: pp.25–37.
30. Armitage GC. Comparison of the microbiologic features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2010; 53: pp.70–88

31. Shaddox LM, Walker C. Microbial testing in periodontics: value, limitations and future directions. *Periodontol 2000* 2009; 50: pp.25–38.
32. P. S. Kumar, A. L. Griffen, M. L. Moeschberger, and E. J. Leys, “Identification of candidate periodontal pathogens and beneficial species by quantitative 16S clonal analysis,” *Journal of Clinical Microbiology* 2005, vol. 43, no. 8, pp. 3944–3955.
33. R. J. Genco, “Consensus report on periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors,” in *Annals of Periodontology*, R. J. Genco 1996, Ed., pp. 926–932, American Academy of Periodontology, Chicago, Ill, USA.
34. S. S. Socransky and A. D. Haffajee, “Periodontal microbial ecology,” *Periodontology* 2000, vol. 38, pp. 135–187, 2005.
35. P. N. Madianos, Y. A. Bobetsis, and D. F. Kinane, “Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva,” *Journal of Clinical Periodontology* 2005, vol. 32, no. 6, pp. 57–71.
36. T. Njoroge, R. J. Genco, H. T. Sojar, N. Hamada, and C. A. Genco, “A role for fimbriae in *Porphyromonas gingivalis* invasion of oral epithelial cells,” *Infection and Immunity* 1997, vol. 65, no. 5, pp. 1980–1984.
37. E. H. Beachey and W. A. Simpson, The adherence of group A streptococci to oropharyngeal cells: the lipoteichoic acid adhesin and fibronectin receptor, *Infection* 1982, vol. 10, no. 2, pp. 107–111.
38. E. Hausmann, B. C. Nair, and R. Dziak, “Bacterial components which result in bone loss,” in *Host Parasite Interactions in Periodontal Diseases*, R. J. Genco and S. E. Merhagen ,Eds., American Society for Microbiology, Washington. pp. 151–159.

39. G. Røolla, O. J. Iversen, and P. Bonesvoll, "Lipoteichoic acid the key to the adhesiveness of sucrose grown *Streptococcus mutans*," *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1978, vol. 107, pp. 607–617.
40. H. Loppnow, H. Brade, E. T. Rietschel, and H. D. Flad, "Induction of cytokines in mononuclear and vascular cells by endotoxin and other bacterial products," *Methods in Enzymology* 1994, vol. 236, pp. 3–10.
41. I. A. Bab, M. N. Sela, I. Ginsburg, and T. Dishon, "Inflammatory lesions and bone resorption induced in the rat periodontium by lipoteichoic acid of *Streptococcus mutans*," *Inflammation* 1979, vol. 3, no. 4, pp. 345–358.
42. K. Monefeldt and T. Tollefsen, "Effects of a streptococcal lipoteichoic acid on complement activation in vitro," *Journal of Clinical Periodontology* 1993, vol. 20, no. 3, pp. 186–192.
43. M. T. Pöllänen, J. I. Salonen, D. Grenier, and V. J. Uitto, "Epithelial cell response to challenge of bacterial lipoteichoic acid," *International Journal of Dentistry* 2011, pp. 34–50.
44. S. Bhakdi, T. Klonisch, P. Nuber, and W. Fischer, "Stimulation of monokine production by lipoteichoic acids," *Infection and Immunity* 1991, vol. 59, no. 12, pp. 4614–4620.
45. S. C. Holt and T. E. Bramanti, "Factors in virulence expression and their role in periodontal disease pathogenesis," *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 1991, vol. 2, no. 2, pp. 177–281.

46. B. Zhang, B.Wang, Y. Chen, J. Yang, and J. Zhang, "Influence of lipopolysaccharide and interleukin-2 on proliferation and synthesis of sulfated macromolecules in cultured rat glomerular epithelial cells," *Chinese Medical Journal* 1996, vol. 109,no. 8, pp. 609–614.
47. B. Zhang, B.Wang, Y. Chen, J. Yang, and J. Zhang, "Influence of lipopolysaccharide and interleukin-2 on proliferation and synthesis of sulfated macromolecules in cultured rat glomerular epithelial cells," *Chinese Medical Journal* 1996, vol. 109,no. 8, pp. 609–614.
48. Ling LJ, Ho CC, Wu CY, Chen YT, Hung SL. Association between human herpesviruses and the severity of periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75: pp.1479–1485.
49. C. Eftimiadi, S. Valente, S.Mangiante, P. E.Mangiante, and R. Niederman, "Short chain fatty acids produced by anaerobic bacteria inhibit adhesion and proliferation of periodontal ligament fibroblasts," *Minerva Stomatologica* 1993, vol. 42, no. 11- 12, pp. 481–485.
50. M. T. Pöllänen, D. O. Overman, and J. I. Salonen, "Bacterial metabolites sodium butyrate and propionate inhibit epithelial cell growth in vitro," *Journal of Periodontal Research* 1997, vol.32, no. 3, pp. 326–334.
51. R. E. Singer and B. A. Buckner, "Butyrate and propionate: important components of toxic dental plaque extracts," *Infection and Immunity* 1981, vol. 32, no. 2, pp. 458–463.

52. B. Zinsli Fritschi, A. Albert-Kiszely, and G. R. Persson, "Staphylococcus aureus and other bacteria in untreated periodontitis," *Journal of Dental Research* 2008, vol. 87, no. 6, pp. 589–593.
53. R. E. Singer and B. A. Buckner, "Propionate and butyrate induction of gingival inflammation in the beagle," *Journal of Dental Research* 1980, vol. 59, abstract, pp. 670.
54. S. Paju, F. Goulhen, S. Asikainen, D. Grenier, D. Mayrand, and V. J. Uitto, "Localization of heat shock proteins in clinical *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains and their effects on epithelial cell proliferation," *FEMS Microbiology Letters* 2000, vol. 182, no. 2, pp. 231–235.
55. G. N. Belibasakis, M. Brage, T. Lagerg^oard, and A. Johansson, "Cytotoxic distending toxin upregulates RANKL expression in Jurkat T-cells," *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica* 2008, vol. 116, no. 6, pp. 499–506.
56. D. N. Tatakis and P. S. Kumar, "Etiology and pathogenesis of periodontal diseases," *Dental Clinics of North America* 2005, vol. 49, no. 3, pp. 491–516.
57. K. Helgeland, "Inhibitory effect of NH₄Cl on secretion of collagen in human gingival fibroblasts," *Scandinavian Journal of Dental Research* 1984, vol. 92, no. 5, pp. 419–425.
58. T. J. van Steenberg, L. M. van der Mispel, and J. de Graaff, "Effects of ammonia and volatile fatty acids produced by oral bacteria on tissue culture cells," *Journal of Dental Research* 1986, vol. 65, no. 6, pp. 909–912.
59. A. P. V. Colombo, S. K. Boches, S. L. Cotton et al., "Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and

periodontal health using the human oral microbe identification microarray,” *Journal of Periodontology* 2009, vol. 80, no. 9, pp. 1421–1432.

60. Cortelli JR, Aquino DR, Cortelli SC, Nobre Franco GC, Fernandes CB, Roman-Torres CV, Costa FO. Detection of periodontal pathogens in oral mucous membranes of edentulous individuals. *Journal Periodontol* 2008; 79: pp. 962– 965.

61. Papaioannou W, Gizani S, Haffajee AD, Quirynen M, Mamai- Homata E, Papagiannoulis L. The microbiota on different oral surfaces in healthy children. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24:pp. 183–189.

62. Asikainen S, Chen C, Slots J. Likelihood of transmitting *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in families with periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11:pp. 387–394.

63. Andric M, Milasin J, Jovanovic T, Todorovic L. Human cytomegalovirus is present in odontogenic cysts. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: pp.347–351.

64. Slots J. Herpesviruses in periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2005; 38: pp.33–62.

65. Slots J, Slots H: Bacterial and viral pathogens in saliva: disease relationship and infectious risk. *Periodontol 2000* 2011, 55:pp.48-69.

66. Ross PW. Quantitative studies on the salivary flora. *J Clin Pathol* 1971; 24: pp. 717–720.

67. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontaldisease: current state and future directions. *Periodontol 2000* 2009; 50: pp.52–64.
68. Beklen A, Hukkanen M, Konttinen YT. Immunohistochemical localization of toll-like receptors 1–10 in periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2008, vol.5: pp. 425-431.
69. Maticić M, Poljak M, Kramar B, Tomazic J, Vidmar L, Zakotnik B, Skaleric U. Proviral HIV-1 DNA in gingival crevicular fluid of HIV-1-infected patients in various stages of HIV disease. *J Dent Res* 2000; 79: pp.1496–1501.
70. B. Zhang, B.Wang, Y. Chen, J. Yang, and J. Zhang, “Influence of lipopolysaccharide and interleukin-2 on proliferation and synthesis of sulfated macromolecules in cultured rat glomerular epithelial cells,” *Chinese Medical Journal* 1996, vol. 109,no. 8, pp. 609–614.
71. Scully C, Felix DH. Oral medicine—update for the dental practitioner. Aphthous and other common ulcers. *Br Dent J* 2005; vol. 199:pp. 259–264.
72. Cappuyns I, Gugerli P, Mombelli A. Viruses in periodontal disease—a review. *Oral Dis* 2005; vol.11, pp. 219- 229.
73. Schneider LC, Schneider AE. Diagnosis of oral ulcers. *Mt Sinai J Med* 1998; 65: 383–387. Schneider LC, Schneider AE. Diagnosis of oral ulcers. *Mt Sinai J Med* 1998; vol. 65: pp.383–387.
74. Seymour GJ, Taylor JJ. Shouts and whispers: an introduction to immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2004; vol. 35: pp.9–13.

75. Scully C, Field EA, Randall C. Over-the-counter remedies for oral soreness. *Periodontol 2000* 2008; 48: pp. 75–83.
76. Puchhammer-Stöckl E, Görrzer I. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus subtypes-the search for clinical significance. *J Clin Virol* 2006; 36: pp.239–248.
77. Teza IM, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T, Lillis C, Hauck L, Wactawski-Wende J, Scannapieco FA. Chronic periodontitis and the Risk of Tongue Cancer. *Arch of Otolaryngology* 2007, vol. 133 (5): 450-454.
78. Michaud DS, Joshipura K, Giovannucci E, Fuchs CS. A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:pp. 171–175.
79. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: pp. 550–558.
80. Hujoel P, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss N. An exploration of the periodontitis-cancer association. *Ann Epidemiol* 2003; 13:pp. 312–316.
81. Slots J. Oral viral infections of adults. *Periodontol 2000* 2009; 49: 60–86.
82. Slots J, Contreras A. Herpesviruses: a unifying causative factor in periodontitis? *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: pp. 277–280.
83. Contreras A, Zadeh HH, Nowzari H, Slots J. Herpesvirus infection of inflammatory cells in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14: pp.206–212.

84. Hai R, Chu A, Li H, Umamoto S, Rider P, Liu F. Infection of human cytomegalovirus in cultured human gingival tissue. *Virology* 2006; 3: pp.84.
85. J. Slots, Herpesviral–bacterial interactions in periodontal diseases, *Periodontology* 2000, 2010, vol.52, pp. 117–140.
86. Reddy MS. Reaching a better understanding of non-oral disease and the implication of periodontal infections. *Periodontology* 2007; 44: pp. 9–14.
87. Contreras A, Umeda M, Chen C, Bakker I, Morrison JL, Slots J. Relationship between herpesviruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria. *J Periodontology* 1999; 70: pp. 478–484.
88. Imbronito AV, Okuda OS, Maria de Freitas N, Moreira Lotufo RF, Nunes FD. Detection of herpesviruses and periodontal pathogens in subgingival plaque of patients with chronic periodontitis, generalized aggressive periodontitis, or gingivitis. *J Periodontology* 2008; 79: pp. 2313–2321.
89. Saygun I, Kubar A, Ozdemir A, Yapar M, Slots J. Herpesviral-bacterial interrelationships in aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 2004; 39: pp. 207–212.
90. Saygun I, Kubar A, Sahin S, Sener K, Slots J. Quantitative analysis of association between herpesviruses and bacterial pathogens in periodontitis. *J Periodontal Res* 2008; 43: pp.352–359.
91. Sugano N, Ikeda K, Oshikawa M, Idesawa M, Tanaka H, Sato S, Ito K. Relationship between *Porphyromonas gingivalis*, Epstein-Barr virus infection and reactivation in periodontitis. *J Oral Sci* 2004; 46: pp.203–206.

92. Sunde PT, Olsen I, Enersen M, Beiske K, Grinde B. Human cytomegalovirus and Epstein–Barr virus in apical and marginal periodontitis: A role in pathology? *J Med Virol* 2008; 80: pp.1007–1011.
93. Michalowicz BS, Ronderos M, Camara-Silva R, Contreras A, Slots J. Human herpesviruses and *Porphyromonas gingivalis* are associated with juvenile periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: pp.981–988.
94. Botero JE, Parra B, Jaramillo A, Contreras A. Subgingival human cytomegalovirus correlates with increased clinical periodontal parameters and bacterial coinfection in periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78: pp.2303–2310.
95. Slots J, Kamma JJ, Sugar C. The herpesvirus-*Porphyromonas gingivalis*-periodontitis axis. *J Periodontal Res* 2003; 38: pp.318–323.
96. Nowzari H, Jorgensen MG, Ta TT, Contreras A, Slots J. Aggressive periodontitis associated with Fanconis anemia. A case report. *J Periodontol* 2001; 72: pp.1601–1606.
97. Ting M, Contreras A, Slots J. Herpesvirus in localized juvenile periodontitis. *J Periodontal Res* 2000; 35: pp.17–25.
98. Slots J, Sugar C, Kamma JJ. Cytomegalovirus periodontal presence is associated with subgingival *Dialister pneumosintes* and alveolar bone loss. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17: pp. 369–374.
99. Botero JE, Vidal C, Contreras A, Parra B. Comparison of nested polymerase chain reaction (PCR), real-time PCR and viral culture for the detection of

cytomegalovirus in subgingival samples. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: pp. 239–244.

100. Wu YM, Yan J, Ojcius DM, Chen LL, Gu ZY, Pan JP. Correlation between infections with different genotypes of human cytomegalovirus and Epstein–Barr virus in subgingival samples and periodontal status of patients. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3665–3670. Erratum in: *J Clin Microbiol* 2008; vol. 46: pp.836.

101. J. Slots, Herpesviral–bacterial interactions in periodontal diseases, *Periodontol.* 2000,2010, vol. 52,pp. 117–140.

102. Combs DR, Reilly EA, Dawson DR III, Avdiushko SA, Danaher RJ, Miller CS. Detection of human cytomegalovirus in dental plaque from individual periodontal sites by real-time polymerase chain reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: pp. 840–844.

103. Hirschfeld M, Weis JJ, Toshchakov V, Salkowski CA, Cody MJ, Ward DC, Qureshi N, Michalek SM, Vogel SN. Signaling by Toll-like receptor 2 and 4 agonists results in differential gene expression in murine macrophages. *Infect Immun* 2001; 69: pp.1477–1482.

104. Chalabi M, Moghim S, Mogharehabet A, Najafi F, Rezaie F. EBV and CMV in chronic periodontitis: a prevalence study. *Arch Virol* 2008; 153: pp.1917–1919.

105. Grande SR, Imbronito AV, Okuda OS, Lotufo RF, Magalhães MH, Nunes FD. Herpes viruses in periodontal compromised sites: comparison between HIV-positive and –negative patients. *J Clin Periodontol* 2008; 35: pp.838–845.

106. Rotola A, Cassai E, Farina R, Caselli E, Gentili V, Lazzarotto T, Trombelli L. Human herpesvirus 7, Epstein–Barr virus and human cytomegalovirus in periodontal tissues of periodontally diseased and healthy subjects. *J Clin Periodontol* 2008; 35: pp.831–837.
107. Imbronito AV, Grande SR, Freitas NM, Okuda O, Lotufo RF, Nunes FD. Detection of Epstein–Barr virus and human cytomegalovirus in blood and oral samples: comparison of three sampling methods. *J Oral Sci* 2008; 50: pp. 25–31.
108. Moghim SH, Chalabi M, Abed AM, Rezaei F, Tamizifar H. Prevalence of Epstein–Barr virus type 1 in patients with chronic periodontitis by nested-PCR. *Pak J Biol Sci* 2007; 15; 10: pp. 4547–4550.
109. Watanabe SA, de Fa´tima Correia-Silva J, Horta MC, da Costa JE, Gomez RS. EBV-1 and HCMV in aggressive periodontitis in Brazilian patients. *Braz Oral Res* 2007; 21: pp.336–341.
110. Wu YM, Yan J, Chen LL, Sun WL, Gu ZY. Infection frequency of Epstein–Barr virus in subgingival samples from patients with different periodontal status and its correlation with clinical parameters. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006; 7:pp. 876–883.
111. Chen LL, Sun WL, Yan J, Yu ZS. [Correlation between infection of different glycoprotein B genotypes of human cytomegalovirus and human chronic periodontitis]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2006; 41: pp. 212–215.
112. Klemenc P, Skaleric U, Artnik B, Nogrsek P, Marin J. Prevalence of some herpesviruses in gingival crevicular fluid. *J Clin Virol* 2005; 34: pp. 147–152.

113. Konstantinidis A, Sakellari D, Papa A, Antoniadis A. Realtime polymerase chain reaction quantification of Epstein–Barr virus in chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res* 2005; 40: pp. 294–298.
114. Kubar A, Saygun I, Özdemir A, Yapar M, Slots J. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein–Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. *J Periodontal Res* 2005; 40: pp.97–104.
115. Contreras A, Slots J. Herpesviruses in human periodontal disease. *J Periodontal Res* 2000; 35: pp. 3–16.
116. Sigusch BW, Wutzler A, Nietzsche T, Glockmann E. Evidence for a specific crevicular lymphocyte profile in aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 2006; 41: pp.391–396.
117. Teughels W, Sliepen I, Quirynen M, Haake SK, van Eldere J, Fives-Taylor P, van Ranst M. Human cytomegalovirus enhances *A. actinomycetemcomitans* adherence to cells. *J Dent Res* 2007; 86: pp. 175–180.
118. Abramson JS, Mills EL. Depression of neutrophil function induced by viruses and its role in secondary microbial infections. *Rev Infect Dis* 1988; 10: pp. 326–341.
119. Van Dyke TE, Vaikuntam J. Neutrophil function and dysfunction in periodontal disease. *Curr Opin Periodontol* 1994: pp. 19–27.
120. Kamma JJ, Contreras A, Slots J. Herpes viruses and periodontopathic bacteria in early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28:pp. 879–885.

121. Nares S. The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontol 2000* 2003; 32: pp.36–49.
122. Rist M, Smith C, Bell MJ, Burrows SR, Khanna R. Crossrecognition of HLA DR4 alloantigen by virus-specific CD8+T cells: a new paradigm for self/non-self recognition. *Blood* 2009; 114: pp.2244–2253.
123. Scully C, Field EA, Randall C. Over-the-counter remedies for oral soreness. *Periodontol 2000*, 2008; 48: pp. 75–83.
124. Michalowicz BS, Ronderos M, Camara-Silva R, Contreras A, Slots J. Human herpesviruses and *Porphyromonas gingivalis* are associated with juvenile periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71:pp. 981–988
125. Hormia M, Willberg J, Ruokonen H, Syrj nen S. Marginal periodontium as a potential reservoir of human papillomavirus in oral mucosa. *J Periodontol* 2005; 76:pp. 358–363.
126. Madinier I, Doglio A, Cagnon L, Lefe`vre JC, Monteil RA. Southern blot detection of human papillomaviruses (HPVs) DNA sequences in gingival tissues. *J Periodontol*1992; 63: pp.667–673.
127. Chebbi F, Poveda JD, Suzuki T, Tai H, Yoshie H, el Tenn R, de Saint-Martin J, Guetard D, Hara K, Dupont B, de The G. Search for infectious HIV in gingival crevicular fluid and saliva of advanced AIDS patients with severe periodontitis. *AIDS* 1997; 11:pp. 927–928.

128. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, Travassos MJ, Barro'n Y, Carvalho EM, Glesby MJ. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: pp. 365–371.
129. Bass BD, Andors L, Pierri LK, Pollock JJ. Quantitation of hepatitis B viral markers in a dental school population. *J Am Dent Assoc* 1982; 104: pp. 629–632.
130. Matic'ic' M, Poljak M, Kramar B, Tomazic J, Vidmar L, Zakotnik B, Skaleric U. Proviral HIV-1 DNA in gingival crevicular fluid of HIV-1-infected patients in various stages of HIV disease. *J Dent Res* 2000; 79: pp. 1496–1501.
131. Y. S. L'opez-Boado, C. L. Wilson, L. V. Hooper, J. I. Gordon, S. J. Hultgren, and W. C. Parks, "Bacterial exposure induces and activates matrix metalloproteinases in mucosal epithelial cells," *Journal of Cell Biology* 2000, vol. 148, no. 6, pp. 1305–1315.
132. Armitage GC. Classifying periodontal diseases a long-standing dilemma. *Periodontol 2000* 2002;30: pp. 9–23.
133. Stanford TW, Rees TD. Acquired immunosuppression and other risk factors/indicators for periodontal disease progression. *Periodontol 2000*, 2003;32: pp.118–135.
134. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*, 2002; 28: pp. 12–55.
135. Seymour GJ, Taylor JJ. Shouts and whispers: an introduction to immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000*,2004;35: pp. 9–13.

136. Hormia M, Willberg J, Ruukonen H, Syrj nen S. Marginal periodontium as a potential reservoir of human papillomavirus in oral mucosa. *J Periodontol* 2005; 76: pp. 358–363.
137. Kinane DF, Demuth DR, Gorr SU, Hajishengallis GN, Martin MH. Human variability in innate immunity. *Periodontol 2000* 2007; 45: pp. 14–34.
138. Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, Hormdee D, Lu H, Kunze M, Suda T, Koshy G, Kobayashi H, Oda S, Nitta H, Ishikawa I. Roles of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. *Periodontol 2000* 2007; 43: pp.65–84.
139. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000* 2003; 31:pp. 135–166.
140. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000* 1997; 14: pp. 54–78.
141. M. S. Tonetti, M. A. Imboden, L. Gerber, N. P. Lang, J. Laissue, and C. Mueller, “Localized expression of mRNA for phagocyte-specific chemotactic cytokines in human periodontal infections,” *Infection and Immunity* 1994, vol. 62, no. 9, pp. 4005–4014.
142. B. A. Dale, “Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease,” *Periodontology* 2000, 2002, vol. 30, no. 1, pp. 70–78.

143. B. A. Dale, "Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease," *Periodontology* 2000, 2002, vol. 30, no. 1, pp. 70–78.
144. R. J. Genco, "Consensus report on periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors," in *Annals of Periodontology*, R. J. Genco, Ed., pp. 926–932, American Academy of Periodontology, Chicago, Ill, USA, 1996.
145. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004: vol. 4: pp. 499–511
146. Mahanonda R, Pichyangkul S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontol* 2000, 2007: vol 43: pp.41–55.
147. Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontol* 2000, 2009: 51:pp. 25–37.
148. Konstantinidis A, Sakellari D, Papa A, Antoniadis A. Realtime polymerase chain reaction quantification of Epstein–Barr virus in chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res* 2005: 40: pp. 294–298.
149. M.S. Jin, J.O. Lee, Structures of the toll-like receptor family and its ligand complexes, *Immunity* 2008, vol. 29, pp.182–191.
150. Cori Morrison, Maria R Baer, Dan P Zandberg, Amy Kimball, Eduardo Davila. *Future Oncol.* 2011 February; vol. 7: pp. 309–320.
151. Andric M, Milasin J, Jovanovic T, Todorovic L. Human cytomegalovirus is present in odontogenic cysts. *Oral Microbiol Immunol* 2007: 22: pp. 347–351.

152. M. T. Pöllänen, D. O. Overman, and J. I. Salonen, "Bacterial metabolites sodium butyrate and propionate inhibit epithelial cell growth in vitro," *Journal of Periodontal Research* 1997, vol.32, no. 3, pp. 326–334.
153. Paju S, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Hyvönen M, Knuutila M, Kõnönen E. Detection of multiple pathogenic species in saliva is associated with periodontal infection in adults. *J Clin Microbiol* 2009; 47: pp. 235–238.
154. J.M. Albander, Global risk factors and risk indicators for periodontal disease, *Periodontol.* 2000, 2002, vol.29, pp. 177–206.
155. Michalowicz BS, Ronderos M, Camara-Silva R, Contreras A, J. Human herpesviruses and *Porphyromonas gingivalis* are associated with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: pp. 981–988.
156. Dougherty MA, Slots J. Periodontal diseases in young individuals. *J Calif Dent Assoc* 1993; 21(January): pp. 55–69.
157. Kumar, Himanshu; Kawai, Taro; Akira, Shizuo (2009). «Toll-like receptors and innate immunity» (pdf). *Biochemical and Biophysical Research Communications* (388): pp. 621-625.
158. . Wu YM, Yan J, Chen LL, Sun WL, Gu ZY. Infection frequency of Epstein–Barr virus in subgingival samples from patients with different periodontal status and its correlation with clinical parameters. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006; 7: pp. 876–883.

159. Enwonwu CO, Phillips RS, Savage KO. Inflammatory cytokine profile and circulating cortisol levels in malnourished children with necrotizing ulcerative gingivitis. *Eur Cytokine Netw* 2005; 16: pp. 240–248.
160. Hai R, Chu A, Li H, Umamoto S, Rider P, Liu F. Infection of human cytomegalovirus in cultured human gingival tissue. *Viol J* 2006; 3: pp. 84.
161. Li X X, Qin J Z (2005) Modulation of Toll-interleukin 1 receptor mediated signaling. *J Mol Med* 83(4):pp. 258-266.
162. Foster S L, Medzhitov R (2009) Gene-specific control of the TLR-induced inflammatory response. *Clin Immunol* 130(1):pp. 7-15.
163. Liew F Y, Xu D M, Brint E K and O'Neill LA J (2005) Negative regulation of Toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat Rev Immunol* 5(6):pp. 446-458.
164. Janssens S, Burns K, Vercammen E, Tschopp J, Beyaert R (2003) MyD88(S), a splice variant of MyD88, differentially modulates NF-kappa B- and AP-1- dependent gene expression. *FEBS Lett* 548(1-3):pp. 103-107.
165. Cobb CM, Ferguson BL, Keselyak NT, Holt LA, MacNeill SR, Rapley JW. A TEM/SEM study of the microbial plaque overlying the necrotic gingival papillae of HIV-seropositive, necrotizing ulcerative periodontitis. *J Periodontal Res* 2003; 38: pp. 147–155.
166. Combs DR, Reilly EA, Dawson DR III, Avdiushko SA, Danaher RJ, Miller CS. Detection of human cytomegalovirus in dental plaque from individual periodontal sites by real-time polymerase chain reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: pp. 840–844

167. J. Johnson, V. Albarani, M. Nguyen, M. Goldman, F. Willems, E. Aksoy, Protein kinase C alpha is involved in interferon regulatory factor 3 activation and type I interferon-beta synthesis, *J. Biol. Chem.* 282 (2007) 15022–15032.
168. M. Yasutomi, Y. Ohshima, N. Omata, A. Yamada, H. Iwasaki, Y. Urasaki, M. Mayumi, Erythromycin differentially inhibits lipopolysaccharide- or poly (I:C)-induced but not peptidoglycan-induced activation of human monocyte-derived dendritic cells, *J. Immunol.* 175 (2005), pp.8069–8076.
169. Madinier I, Doglio A, Cagnon L, Lefe`bvre JC, Monteil RA. Southern blot detection of human papillomaviruses (HPVs) DNA sequences in gingival tissues. *J Periodontol*1992; 63:pp. 667–673.
170. Medvedev A, Kopydlowski K, Vogel S. Inhibition of lipopolysaccharide induced signal transduction in endotoxin tolerized mouse macrophages: dysregulation of cytokine, chemokine, and Toll like receptor 2 and 4 gene expression. *J Immunol* 2000;164:pp. 5564-5574