



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESCAPE DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA POR
PARTE DE LOS MICROORGANISMOS ORALES.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

THOMAS RAINIERO FLORES DÍAZ

TUTORA: Dra. EILEEN URIBE QUEROL

MÉXICO, Cd. Mx.

2017



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.

A mi familia y amigos que me quieren y soportan mi mal humor.

ÍNDICE

Introducción	7
Objetivo	7
Capítulo 1. Sistema inmunológico e inmunidad	8
1.1 Inmunidad innata	9
1.1.1 Barreras	9
1.1.2 Células	11
1.1.3 Complemento	14
1.2 Inmunidad adaptativa	15
Capítulo 2. <i>Streptococcus mutans</i>	17
2.1 Características generales	17
2.2 Factores de virulencia	18
2.3 <i>S. mutans</i> y su relación con el sistema inmunológico	20
Capítulo 3. <i>Porphyromonas gingivalis</i>	25
3.1 Características generales	25
3.2 Factores de virulencia	26
3.3 <i>P. gingivalis</i> y su relación con el sistema inmunológico	29
Capítulo 4. <i>Enterococcus faecalis</i>	42
4.1 Características generales	42
4.2 Factores de virulencia	43
4.3 <i>E. faecalis</i> y su relación con el sistema inmunológico	44
Capítulo 5. Virus del herpes simple	49

5.1 Características generales	49
5.2 Factores de virulencia	51
5.3 VHS y su relación con el sistema inmunológico	51
Capítulo 6. <i>Candida glabrata</i>	59
6.1 Características generales	59
6.2 Factores de virulencia	60
6.3 <i>C. glabrata</i> y su relación con el sistema inmunológico	61
Discusión	66
Conclusiones	67
Referencias bibliográficas	68
Glosario de abreviaturas	71

INTRODUCCIÓN

En esta revisión bibliográfica se describirán algunos microorganismos orales y su relación con el sistema inmunológico. Cinco microorganismos fueron elegidos para documentar la forma que utilizan para evitar su destrucción por parte del sistema inmunológico. El sistema inmunológico se divide en innato y adaptativo. El sistema inmunológico innato, que a pesar de no contar

con especificidad contra patógenos, es la primera línea de defensa con la cual cuenta el organismo para defenderse de los agentes patógenos exógenos. Para lograr dicha defensa, el sistema cuenta con una amplia cantidad de estrategias como las barreras físicas de tejido epitelial que se encargan de aislar el interior del cuerpo de los agentes potencialmente patógenos del exterior. También, cuenta con células fagocíticas como los leucocitos polimorfonucleares, los macrófagos y las células citolíticas naturales (NK, *natural killer*). Para lograr la eliminación de los agentes patógenos, las células fagocitan los microorganismos; es decir, los internalizan para su destrucción por medio de degradación enzimática, proteínas y péptidos antimicrobianos, y radicales como las especies reactivas de oxígeno y las especies reactivas de nitrógeno. Los microorganismos a estudiar fueron elegidos por promover las enfermedades odontológicas más comunes. En el caso de caries, *Streptococcus mutans*; en periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*; en retratamientos endodónticos, *Enterococcus faecalis*; en estomatitis herpética el virus del herpes simple (HSV), y en la candidiasis, *Candida glabrata*. Estos microorganismos han desarrollado evolutivamente muchas estrategias para evitar su destrucción por parte del sistema inmunológico. Por ejemplo, *S. mutans* ha logrado sobrevivir a un medio ácido sin afectar su estructura interior, incluso está altamente capacitado para la habitar en boca y colonizar el esmalte, principalmente. Otras bacterias como *P. gingivalis* tiene una gran variedad de factores de virulencia y una amplia gama de componentes para evitar su eliminación. *P. gingivalis* presenta lipopolisacárido (LPS) a nivel de

la membrana externa, el cual interrumpe la homeostasis inmunológica del hospedero y produce inflamación gingival. Por otra parte la bacteria *E. fecalis* utiliza su biopelícula como principal factor de supervivencia. Esto debido a su localización, pues crece en los tubúlos del diente y así, se “esconde” del sistema inmunológico. Para eliminarlo se usan tratamientos endodónticos para tratar de eliminarlo, sin garantizar su completa destrucción. Los virus cuentan con diferentes factores para la supervivencia. El HSV logra infectar las células y expresarse en una mínima cantidad para no llamar la atención del sistema inmunológico permaneciendo inadvertido. Por último, *C. glabrata* utiliza una infección sigilosa que consiste en mantener al mínimo su expresión y poder replicarse dentro de las células aún después de ser fagocitada. Puede sobrevivir a este proceso ya que es altamente resistente a los procesos oxidativos.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer las estrategias que usan los microorganismos *S.mutans*, *P.gingivalis*, *E. fecalis*, Virus del herpes simple y *C. glabrata* para escapar de la respuesta inmunológica por parte del huésped.

CAP.1 SISTEMA INMUNOLÓGICO E INMUNIDAD

La función del sistema inmunológico es brindar protección. Actúa como un sistema de defensas del hospedero contra enfermedades infecciosas y antígenos exógenos. Así, el sistema inmunológico cuenta con mecanismos de respuesta rápida, especificidad y adaptabilidad ante los factores extraños.⁽¹⁾ La respuesta inmunológica se fundamenta en moléculas de reconocimiento que pueden ser codificadas por la línea germinal (neutrófilos y células monocíticas derivadas de las células pluripotenciales de la médula ósea), o generadas al azar.⁽²⁾ La inmunidad es el estado de protección contra agentes patógenos o sustancias (antígenos) extrañas. Existen dos tipos de inmunidad. La inmunidad celular o innata y la inmunidad humoral o adaptativa. La inmunidad celular o innata es la primera línea de defensa. En ella, se utilizan moléculas de reconocimiento codificadas por la línea germinal, y las células fagocíticas. La inmunidad celular comprende principalmente linfocitos T que actúan para erradicar agentes patógenos o ayudan a otras células a inducir inmunidad. La respuesta inmunológica humoral o adaptativa se fundamenta en receptores de superficie, llamados receptores de célula B y de célula T, que se generan mediante reordenamientos del DNA en células B y T durante el desarrollo. La inmunidad humoral comprende la producción de anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) que son glicoproteínas del tipo gamma globulina que se producen como respuesta a la detección de moléculas extrañas en nuestro cuerpo. Estas se encuentran en los líquidos corporales y son producidos por las células plasmáticas.⁽²⁾ La inmunidad innata es más rápida pero menos específica que la inmunidad adaptativa, cuya activación requiere varios días, pero que es altamente específicas para antígenos determinados.⁽²⁾ En las infecciones primarias, las inmunoglobulinas tipo M (IgM) aparecen de manera transitoria y se acompañan de IgG e IgA que persisten por periodos prolongados. Mientras más grave sea la infección primaria o más frecuentes sean las recurrencias, mayor será la respuesta inmunológica. Sin embargo, el

patrón de respuesta de anticuerpos no se ha correlacionado con la recurrencia de la enfermedad.⁽²⁾

1.1 Inmunidad innata

La inmunidad innata es la respuesta inmediata contra el patógeno y no confiere protección duradera. Es un sistema de defensa inespecífico que comprende barreras contra los agentes infecciosos. La piel (epitelio) y las mucosas son este tipo de barreras. La inmunidad innata también incluye componentes inmunitarios celulares, receptores de tipo toll (TLR, por sus siglas en inglés *Toll-like receptors*), las citosinas y el complemento.⁽³⁾

1.1.1 Barreras

Los componentes más obvios de la inmunidad innata son las barreras externas que evitan la invasión microbiana. Las capas epiteliales sirven como un aislamiento entre el interior del cuerpo y los agentes patógenos del mundo exterior. Estas barreras epiteliales comprenden la piel y las superficies tisulares conectadas a las aberturas del cuerpo. Las capas epiteliales mucosas que revisten el tracto respiratorio, gastrointestinal y urogenital, y los conductos de glándulas secretoras como las glándulas salivales, lagrimales y mamarias. La piel y otros epitelios proporcionan un tipo de “envoltura plástica” viva, que encierra los dominios internos del cuerpo y los protege contra alguna infección o microorganismo; no obstante, estas barreras anatómicas son más que solo envolturas pasivas. Contribuyen a procesos físicos y mecánicos que ayudan al cuerpo a repeler agentes patógenos y generan también defensas químicas y bioquímicas activas al sintetizar moléculas y desplegarlas, incluso a péptidos y proteínas, que tienen actividad antimicrobiana o la inducen. La piel y capas epiteliales de los tractos mucosos y glándulas secretorias constituyen una

barrera anatómica que es muy eficaz en la protección contra la infección. Estas capas epiteliales producen diversas sustancias protectoras, incluso pH ácido, enzimas, proteínas de unión y péptidos antimicrobianos (Tabla 1).⁽²⁾

Tabla 1 Barreras anatómicas de protección y su mecanismo de acción.

Estructura	Función
Piel	Péptidos antimicrobianos, ácidos grasos en el sebo.
Boca y conducto alimentario superior	Enzimas, péptidos antimicrobianos y barrido de la superficie por flujo direccional de líquido hacia el estómago.
Estómago	pH bajo, enzimas digestivas, péptidos antimicrobianos, flujo de líquido hacia el intestino.
Intestino delgado	Enzimas digestivas, péptidos antimicrobianos, flujo de líquido hacia el intestino grueso.
Intestino grueso	La flora intestinal normal compite con microbios invasores, líquido/ heces expulsadas por el recto.
Vías respiratorias y pulmonares	Los cilios barren moco hacia afuera; la tos y los estornudos expulsan moco; macrófagos en los alveolos de los pulmones.
Tracto urogenital	Lavado por la orina, agregación de mucinas urinarias; pH bajo, péptidos antimicrobianos, proteínas en secreciones vaginales.
Glándulas salivales, lagrimales y mamarias	Lavado por secreciones, péptidos antimicrobianos y proteínas en secreciones.

1.1.2 Células

El sistema innato está compuesto de células que liberan citosinas. La interacción del microorganismo invasor con tales células y otras más de todo el cuerpo induce la activación de complemento además de la liberación de citosinas y quimiocinas. Muchas de ellas son citosinas pro inflamatorias como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa, la IL-6 y el interferón-gamma (IFN- γ) cuya aparición es inducida por medio de interacciones con receptores TLR. Con los mecanismos mencionados, el hospedador comienza su defensa contra el patógeno invasor.⁽³⁾

Los receptores del sistema inmunológico innato reconocen patrones moleculares asociados con agente patógeno (PAMP) conservados, que son regiones moleculares que se encuentran en microbios, y patrones moleculares asociados con daño (DAMP) provenientes de células senescentes (células que inician el proceso como respuesta al estrés y daño ocurrido en una célula, y constituye una ruta alternativa de respuesta a la muerte celular programada), dañadas o muertas. Por ende, estos receptores se llaman receptores de reconocimiento de patrones (PRR).⁽²⁾ Los receptores tipo Toll, son dímeros de cadenas con regiones ricas en leucina (LRR) extracelulares que se unen a PAMP y DAMP, e inducen la degradación de agentes patógenos.⁽²⁾

Las células que participan en la respuesta innata son las células fagocíticas como los leucocitos polimorfonucleares, los macrófagos y las células asesinas naturales (NK, *natural killer*). Estas células son los componentes celulares primarios para combatir a los microorganismos.⁽¹⁾ Las células NK son linfocitos que expresan un grupo de receptores activadores que reconocen componentes de superficie de las células del cuerpo inducidos por infección, transformación maligna u otros tipos de estrés. Las células NK activadas pueden matar la célula alterada misma, o producir citosinas que ayudan a inducir respuestas inmunitarias adaptativas contra la célula alterada, o efectúan ambas acciones.⁽²⁾

Una vez que los agentes patógenos penetran a través de las capas de la barrera epitelial hacia los espacios tisulares de los organismos, una gama de receptores de membrana celular y proteínas solubles reconocen componentes microbianos. Desempeñan las funciones esenciales de detectar el agente patógeno y desencadenar defensas eficaces contra él. Las células fagocíticas constituyen la siguiente línea de defensa contra agentes patógenos que han penetrado las barreras de las células epiteliales. La fagocitosis es un mecanismo clave para eliminar agentes patógenos y consiste en captar e ingerir materiales particulados, como bacterias. Casi todos los tejidos contienen poblaciones residentes de macrófagos que funcionan como centinelas del sistema inmunológico innato. Por medio de diversos receptores de superficie celular, reconocen microbios, como bacterias, extienden su membrana plasmática para tragarlos, y los internalizan en fagosomas. Los lisosomas a continuación se fusionan con los fagosomas, y suministran agentes que matan a los microbios y los degradan. Los neutrófilos son un segundo tipo de fagocito, por lo general reclutados hacia la infección. Por último, las células dendríticas también pueden unirse a microbios y fagocitarlos.⁽²⁾

La fagocitosis consiste rodear materiales particulados, como microbios e internalizarlos. Está medida por receptores que están sobre los fagocitos, como son monocitos, macrófagos, neutrófilos y células dendríticas que reconocen de manera directa PAMP sobre la superficie de microbios, o reconocen proteínas solubles llamadas opsoninas que se unen a los microbios. La unión a PAMP desencadena captación de microbios hacia fagosomas, que se fusionan con lisosomas o gránulos preempacados, que llevan a la muerte del microorganismo por medio de degradación enzimática, proteínas y péptidos antimicrobianos, y efectos tóxicos de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS).⁽²⁾

Las células dendríticas son un puente celular clave entre la inmunidad innata y adaptativa, ya que aunque forman parte del sistema inmunológico innato al fagocitar patógenos su función principal es procesar material antigénico, devolverlo a su superficie y presentarlo a las células especializadas (inmunidad adaptativa: linfocitos B y T). Componentes microbianos adquiridos por células dendríticas por medio de unión a PRR (receptor de reconocimiento de patrones) que son proteínas presentes en las células del sistema inmunitario, como fagocitos, para identificar moléculas asociadas con patógenos microbianos o estrés celular. Durante la respuesta innata son llevados desde el sitio de infección hacia ganglios linfáticos. La activación de una célula dendrítica por PAMP estimula a la célula para que madure, de modo que adquiere las habilidades para activar células T vírgenes para que se conviertan en células T citotóxicas y auxiliares maduras, y para influir sobre los grupos de citosinas que la célula T de ayuda madura producirá.⁽²⁾

Citosinas

Las citosinas son proteínas que median las funciones del sistema inmunológico. Casi todas las citosinas son proteínas solubles pueden expresarse en una forma unida a membrana. Otras citosinas son secretadas después de la activación del sistema inmunológico innato como puede ser la IL-1, en cambio otras son secretadas por el sistema inmunológico adaptativo regulado por los linfocitos T y B. Las citosinas se unen a receptores que se encuentran sobre la membrana plasmática y así producen sus efectos (tabla 2).⁽²⁾

Tabla 2 Citosinas y su función.

Citosina	Función
IL-1	Proinflamatoria
IL-2	Proinflamatoria
IL-3	Proinflamatoria
IL-4	Antinflamatoria
IL-6	Proinflamatoria-Antinflamatoria
IL-8	Proinflamatoria

Las respuestas inflamatorias son activadas por la respuesta inmunitaria innata a una infección o daño tisular local (en particular, por las citosinas pro inflamatorias y ciertas quimiocinas que son producidas). Los componentes tempranos de la respuesta inflamatoria son: permeabilidad vascular aumentada, lo que permite que mediadores innatos solubles lleguen al sitio infectado o dañado, y el reclutamiento de neutrófilos y otros leucocitos desde la sangre hacia el sitio.⁽²⁾ Un componente más tardío de las respuestas inflamatorias es la respuesta de la fase aguda, inducida por ciertas citosinas pro inflamatorias (IL-1, TNF- α e IL-6). La respuesta de la fase aguda comprende síntesis y secreción aumentadas de varias proteínas antimicrobianas producidas por el hígado, entre ellas lectina de unión a manosa (MBL), CRP donde éstas se unen a azúcares específicos situados en las membranas de numerosos microorganismos, favoreciendo su destrucción por fagocitosis y componentes del complemento. Activan diversos procesos que contribuyen a la eliminación de agentes patógenos.⁽²⁾

1.1.3 Complemento

El sistema de complemento comprende un grupo de proteínas séricas, muchas de las cuales circulan en forma inactiva que deben ser divididas o

pasar por cambios antes de su activación. Las proteínas del complemento comprenden moléculas iniciadoras, mediadores enzimáticos, componentes de unión a membrana u opsoninas, mediadores inflamatorios, proteínas de ataque a membrana, proteínas receptoras de complemento y componentes reguladores. La activación del complemento ocurre por medio de tres vías, la clásica, la de lectina y la alternativa, que convergen en una secuencia de eventos en común que conduce a la lisis de membrana.⁽²⁾

Vía clásica: es inducida por anticuerpos IgM o IgG que se unen a un antígeno. Esto permite la unión del primer componente del complemento, C1q, y empieza el proceso de depósito de complemento.⁽²⁾

Vía de la lectina: es iniciada por unión de lectinas (proteínas que se unen a azúcares con una elevada especificidad, que se encarga del reconocimiento tanto a nivel molecular como celular) como la MBL o miembros de la familia de la ficolina que se unen a carbohidratos de la superficie microbiana.⁽²⁾

Vía alternativa: es iniciada cuando el tercer componente del complemento, C3, sufre desintegración inespecífica. Se forma C3b y se adhiere a una superficie celular. El inicio inadvertido se evita mediante la presencia de proteínas control sobre membranas de células del huésped.⁽²⁾

1.2 Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa es medida por anticuerpos, por células o por ambos. A diferencia de la inmunidad innata, la adaptativa es altamente específica, las células poseen memoria inmunológica y reaccionan de manera rápida y potente a la segunda exposición de un antígeno con el que el huésped ya haya estado en contacto.⁽¹⁾

Los linfocitos B son células que se desarrollan en la médula ósea de mamíferos. Ellos rearreglan sus genes de inmunoglobulina y expresan un

único receptor para el antígeno en su superficie celular. En ese punto migran a un segundo órgano linfoide y pueden ser activados en un segundo encuentro con el antígeno con el que ya estuvo en contacto el huésped y diferenciarse en una célula plasmática productora de anticuerpos.⁽³⁾

Los linfocitos T son células producidas en la médula ósea, pero que viajan al timo en donde maduran. En el timo experimentan diversas recombinaciones de segmentos de su DNA del receptor de linfocitos T (TCR, por sus siglas en inglés, *T cell receptor*) cadena beta y DNA TCR cadena alfa. Una vez realizada la recombinación del TCR los linfocitos T poseen funciones específicas (células T CD4⁺, o T CD8⁺). Son el punto de partida de la inmunidad tipo celular.⁽³⁾

CAP.2 *Streptococcus mutans*

2.1 Características generales

S.mutans es un microorganismo que pertenece al dominio de las bacterias, al filio Fimicutis, clase Bacili su taxonomía se ampliara más en la siguiente tabla. (tabla 3) ⁽⁴⁾

Tabla 3 Taxonomía de *S. mutans*. ⁽⁴⁾

Dominio	Bacteria
Filio	Fimicutis
Clase	Bacili
Orden	Lactobaciles
Familia	Streptococcaceae
Género	<i>Streptococcus</i>
Especie	<i>Mutans</i>

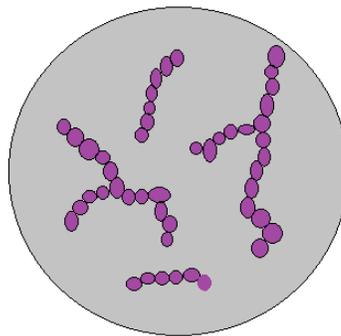


Figura 1. Morfología de *S. mutans* donde se observa su característica forma de coco. Figura directa

Streptococcus mutans es una bacteria en forma de coco(fig.1) Gram positiva, anaerobia facultativa. Puede vivir en un medio con pH neutro o acidogénico por metabolizar los azúcares en ácidos y acidúrico por sintetizar ácidos a pesar de encontrarse en un medio de tales condiciones. Metaboliza la sacarosa para producir polisacáridos extracelulares (sustancia laxa que facilita su adhesión a las caras libres de las piezas dentarias) e intracelulares (metabolismo energético). En estado de salud, un recuento de estas bacterias en boca será de menos de 100.000 UFC.⁽³⁾

2.2 Factores de virulencia

Las bacterias forman capas de naturaleza polisacarida, que les permiten adherirse a los dientes. Producen ácido a partir de las azucares de la saliva y dan lugar a la erosión del esmalte y de la dentina. El glucocáliz también facilita la adherencia a las válvulas cardiacas lesionadas si las bacterias penetran en el torrente circulatorio.⁽³⁾

Acidofilicidad: *S.mutans* puede resistir la acidez del medio bombeando protones (H⁺) fuera de la célula.⁽⁵⁾ Las bacterias acidorresistentes, poseen mecanismos para mantener valores apropiados de pH intracelular en caso de pH extracelular muy bajo. *S. mutans* tiene en la membrana una ATPasa transportadora de protones, la cual es una bomba que exporta iones (H⁺) hacia fuera de la célula. Esta bacteria incluso puede proliferar en un pH bajo, una propiedad que no se observa en especies más sensibles a ácido.⁽⁶⁾ La acidificación ambiental es la principal fuerza que impulsa los cambios fenotípicos y genotípicos en la comunidad microbiana durante el proceso de caries. A medida que la caries avanza desde lesiones desmineralizadas iniciales (manchas blancas en el esmalte) hasta lesiones profundas, los niveles de estas especies aumentan significativamente. *S. mutans* se observa a menudo en niveles altos de las manchas blancas, pero también está presente en algunos sujetos sanos en pequeños números. Sorprendentemente, *S. mutans* sólo se asocia con la iniciación de caries (manchas blancas), pero no

con la progresión de la caries. *S. mutans* parece tener las características de un patógeno patrón o de un organismo potencialmente patógeno impulsado por un entorno dietético cambiante.⁽⁷⁾

Síntesis de polisacáridos intracelulares: como el glucano, y los polisacáridos que sirven como reserva alimenticia y mantienen la producción de ácido durante largos periodos de tiempo aún en ausencia de consumo de azúcar.⁽⁸⁾ *S. mutans* produce enzimas secretoras que convierten sacarosa en homopolímeros de glucosa o de fructosa de alto peso molecular conocidos como glucanos y fructanos. Los glucanos se producen por la acción de glucosiltransferasas, Los glucanos sirven principalmente como un andamiaje adhesivo que sostiene la fijación irreversible a los dientes de un grupo de microorganismos cariogénos. Los glucanos no pueden ser digeridos por las enzimas de ningún microorganismo oral conocido ni por la amilasa salival, así que una vez que se producen glucanos en la boca, deben ser eliminados por fuerzas mecánicas.⁽⁶⁾

Producción de dextranasa: movilizan reservas de energía y regulan la actividad de las glucosiltransferasas removiendo productos finales de glucano.⁽⁹⁾

S. mutans en biopelículas produce un pequeño péptido llamado péptido estimulante de competencia (CSP). El péptido CSP se genera cuando el microorganismo sufre la privación de nutrientes, los aspectos biológicos de CSP incluyen efectos en la capacidad del microorganismo de reaccionar al oxígeno y transportar DNA ajeno a su interior.⁽⁶⁾ *S. mutans* no solo está adaptado para la vida en la boca, sino que está adaptado para vivir sólo en superficies duras de la boca.⁽⁶⁾

2.3 *S. mutans* y su relación con el sistema inmunológico

S. mutans ha desarrollado una compleja red de estrategias regulatorias para coordinar una respuesta apropiada y eficaz contra los cambios súbitos y frecuentes en el ambiente de la placa. Las estrategias incluyen uso de sistemas de transducción de señales de dos componentes, producción de moléculas de señalización para *quorum sensing* represores catabólicos de carbón, regulación de expresión de señales de nutrientes.⁽⁶⁾ Las bacterias son consideradas organismos "sociales" capaces de comunicarse entre sí utilizando pequeñas moléculas parecidas a las hormonas (feromonas) en un proceso llamado *quorum-sensing* (QS). Estas moléculas de señalización aumentan en concentración como una función de la densidad de las células bacterianas. Para la mayoría de los patógenos humanos, el QS es crítico para la virulencia y la formación de la biopelícula. *S. mutans* es un residente bien caracterizado de la placa dental, y es el principal patógeno de la caries dental (cavidades). En *S. mutans*, su péptido de señalización CSP QS no actúa como una señal QS clásica al acumularse pasivamente en proporción a la densidad celular. De hecho, las tensiones particulares, tales como las encontradas en la cavidad oral, inducen la producción de la feromona CSP, que probablemente funciona como una alarma inducible por estrés desencadenando la señalización a la población bacteriana para iniciar una respuesta adaptativa que resulta en diferentes resultados fenotípicos.⁽¹⁰⁾ *Quorum-sensing* es un sistema de comunicación de célula a célula utilizado por las bacterias para coordinar el comportamiento bacteriano a nivel de toda la población a través del uso de pequeñas moléculas de señalización difusibles. Estas moléculas de señalización se acumulan en el medio ambiente de una manera dependiente de la densidad celular. Una vez que se alcanza una concentración "suficiente" ("*quórum*" o el número de bacterias requerido para activar el sistema QS), la molécula QS inicia una cascada de señalización que culmina en una regulación diferencial en toda la población de genes diana que permite a las

bacterias actuar como organismos multicelulares. Utilizando QS, las bacterias regulan la expresión genética en respuesta a la concentración de moléculas de señalización producidas y liberadas en el ambiente local por sí misma o por la misma especie (intraespecies QS) u otras bacterias de diferentes especies (interspecies QS). Una amplia gama de fenotipos bacterianos son controlados por QS incluyendo desarrollo de biopelícula, bioluminiscencia, esporulación, motilidad, conjugación, competencia genética y producción de bacteriocina. Muchos patógenos oportunistas también dependen de los circuitos QS como reguladores centrales de la expresión de la virulencia.⁽¹⁰⁾

Los individuos con niveles bajos o no detectables de *S. mutans* en su vida temprana permanecen sin caries en la edad adulta. De hecho, los anticuerpos IgA salivales contra *S. mutans* están inversamente relacionados con los niveles de colonización oral temprana y la expresión de caries; el objetivo inmunogénico de estas relaciones son las adhesinas bacterianas, las glucosiltransferasas (GTF) y las proteínas de unión al glucano (GBP). Estas especificidades de anticuerpos no son inesperadas, dada la presencia durante toda la vida de *S. mutans* en el biopelícula oral. A principios de la niñez, los niños comienzan a sintetizar el anticuerpo IgG sérico contra los antígenos de *S. mutans*, seguido por la producción de IgA. Los niveles séricos de anticuerpos IgG aumentan durante la infancia y permanecen detectables a lo largo de la vida. En adultos jóvenes, los anticuerpo de IgG anti- *S. mutans* están inversamente relacionados con los niveles de la enfermedad. En adultos mayores, el anticuerpo IgG sérico a los estreptococos cariogénicos está directamente relacionado con la experiencia acumulada de caries dental, mientras que los niveles de IgA estarán inversamente relacionados. Esta relación recíproca entre las respuestas de IgA e IgG a lo largo de la vida indica que las respuestas inmunes adaptativas iniciales a antígenos de *S. mutans* pueden influir en el tiempo y la velocidad a la que estos estreptococos se unen a la biopelícula de la dentición primaria.⁽⁷⁾

El nivel y la especificidad de la respuesta inmunitaria también pueden afectar la capacidad de los *S. mutans* comensales para colonizar los dientes primarios y permanentes recién erupcionados. Las IgA salivales contra los *S. mutans* en niños con caries reaccionan a diferentes determinantes antigénicos en comparación con la IgA salivar anti- *S. mutans* en individuos libres de caries. El anticuerpo IgA secretor de la glándula parótida o IgG sérica derivada del fluido crevicular gingival, puede influir en la acumulación de una microbiota cariogénica en varias etapas de la infección. La caries y la microflora asociada probablemente aumentan la carga antigénica y estimulan las respuestas inmunes. Sin embargo, la carga antigénica y la enfermedad en la edad adulta nos puede decir poco sobre el impacto de la respuesta inmune en el establecimiento de microorganismos orales cariogénicos y el curso clínico de la enfermedad. En presencia de una respuesta inmune aparentemente protectora, los retos ambientales como un aumento en el azúcar en la dieta pueden causar un incremento en la producción de ácidos bacterianos y marcar la progresión de la caries. Después de la erupción de los dientes primarios, la biopelícula oral puede reflejar las respuestas inmunológicas, pero el microbioma de la caries y la caries clínica implican relaciones que siguen siendo relacionadas con factores ambientales complejos.⁽⁷⁾

En presencia de una generosa ingesta de azúcar en el huésped y la ausencia de una higiene bucal adecuada, *S. mutans* es capaz de adherirse fuertemente a los dientes a través de la síntesis de una matriz de glucano y dominar rápidamente la placa dental usando productos finales glicolíticos para acidificar el microambiente y matar a los competidores. Como esta elevación a la prominencia es altamente dependiente en la capacidad de *S. mutans* para sobrevivir el ambiente ácido que ha creado, la capacidad de *S. mutans* para responder a la tensión ácida es suprema. Después de la exposición al ácido, *S. mutans* provoca muchos cambios a nivel transcripcional y fisiológico para responder a la amenaza de daño ácido a moléculas sensibles como el DNA y

la maquinaria metabólica. La respuesta colectiva de *S. mutans* se ha denominado tolerancia a la respuesta ácida (ATR *acid tolerance response*).⁽¹¹⁾

La principal defensa de la mayoría de las bacterias contra el ácido es la membrana plasmática, que en condiciones típicas es relativamente impermeable a los protones. Esta barrera permite a los organismos mantener un citoplasma más neutro en relación con el espacio extracelular cuando el ambiente se vuelve ácido. Aunque los estreptococos no mantienen un pH intracelular de punto fijo como lo hacen comúnmente los organismos Gram negativos, *S. mutans* intenta mantener un pH intracelular aproximadamente “una unidad” de pH más alta que la del medio extracelular, para evitar dañar el DNA sensible al ácido y enzimas. *S. mutans* puede continuar creciendo en continuos valores de pH de 4.5-5.0. Sin embargo, el organismo puede sobrevivir a períodos breves de acidificación extrema (pH 2.5) y puede continuar realizando glucólisis además de transportar protones asociados a ATPasa a pH 2.5-3.0. *S. mutans* altera sus productos finales fermentativos exportados basándose en las condiciones ambientales, incluyendo el pH, que se cree que previene la acidificación citoplásmica por reingreso de ácidos débiles. *S. mutans* también codifica la maquinaria inducible por ácido para reparar el DNA degradado y las proteínas dañadas por condiciones ácidas.⁽¹¹⁾

Con el fin de superar a otros miembros de la microflora, *S. mutans* genera ácido para bajar el pH local a un nivel que puede tolerar, pero los microorganismos competidores no pueden. Esto implica un equilibrio de la producción de ácido con mecanismos para tolerar el ácido, para evitar que *S. mutans* se convierta en una víctima de su propio metabolismo. Cuando el ambiente extracelular se convierte en ácido, *S. mutans* protege su maquinaria intracelular sensible a los ácidos manteniendo un pH alcalino para su supervivencia. La extrusión de protones, la afluencia de otros cationes y la generación de moléculas básicas intracelulares, contribuyen directamente al mantenimiento de este pH. Otros factores que contribuyen al pH y respuesta

de tolerancia al ácido, incluyen la modificación de la membrana plasmática y la matriz extracelular, así como la gestión de azúcar y la producción de productos finales de fermentación. *S. mutans* también codifica un amplio repertorio de enzimas para reparar el daño ácido a las proteínas y al DNA que pueden ocurrir.⁽¹¹⁾ (figura 2)

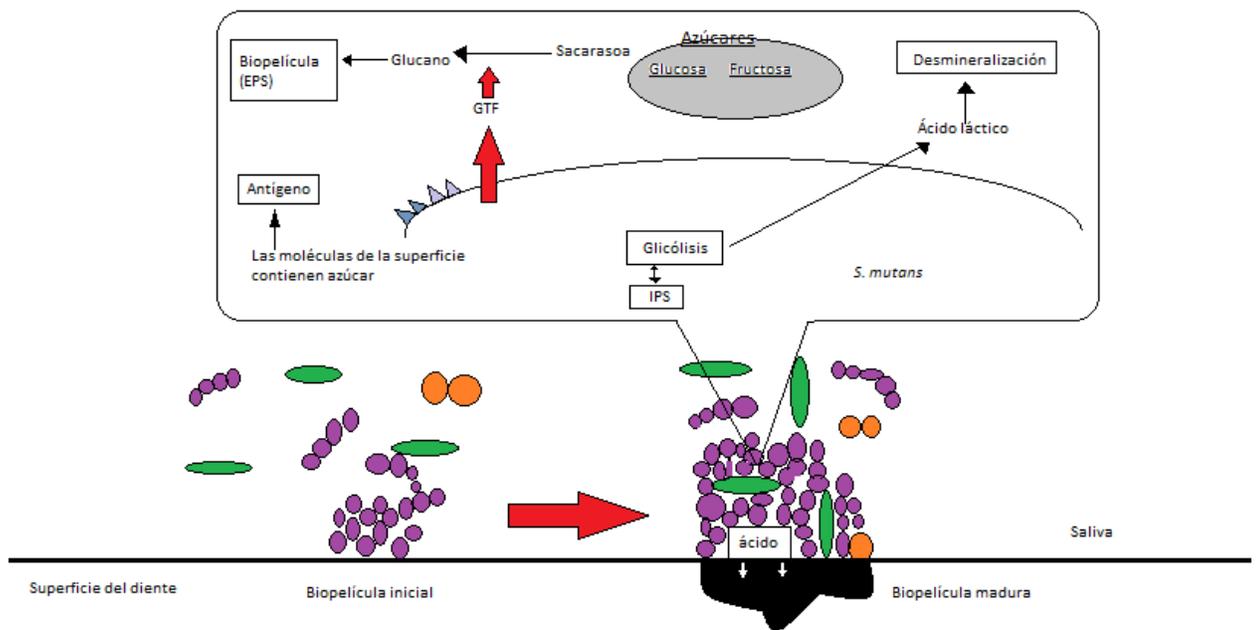


Figura 2. La virulencia de *S. mutans* está relacionada con los azúcares y la producción de ácido lo que permite a la bacteria habitar en un pH ácido. GTF: glucosiltransferasa, IPS: polisacáridos intracelulares, EPS: polisacárido extracelular. Fuente directa

CAP. 3 *Porphyromonas gingivalis*

3.1 Características generales

P. gingivalis es un microorganismo perteneciente al dominio de las bacterias, en donde se destaca su familia Porphyromonadaceae en la tabla 4 se desarrollara a fondo su taxonomía ⁽⁴⁾

Tabla 4 Taxonomía de *P. gingivalis*. ⁽⁴⁾

Dominio	Bacteria
Filio	Bacteroidetes
Clase	Bacteroidetes
Orden	Bacteroidales
Familia	Porphyromonadaceae
Género	<i>Porphyromonas</i>
Especie	<i>Gingivalis</i>

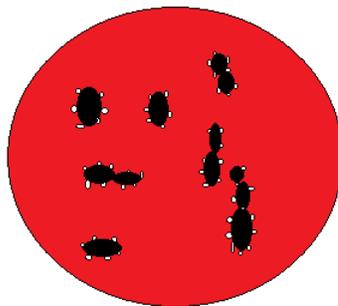


Figura 3. Morfología de *P. gingivalis* donde se observa que es un cocobacilo, gram-negativo, anaerobio estricto, de 1 - 3,5 μm de largo por 0,5 - 0,8 μm de ancho. Fuente directa

Porphyromonas gingivalis es un cocobacilo Gram-negativo (figura 3), no móvil, anaerobio estricto, asacarolítico, perteneciente al filo Bacteroidetes. Es una bacteria periodontopatógena altamente prevalente, tanto en periodontitis crónica como agresiva, y rara vez se encuentra presente en un periodonto sano. Además, se ha identificado como factor de riesgo para enfermedades sistémicas inflamatorias, infecciones pulmonares, como la neumonía por aspiración, parto pretérmino, bajo peso al nacer y afecciones cardíacas como la enfermedad cardíaca aterosclerótica e infarto del miocardio al encontrarse en placas ateroscleróticas.⁽³⁾

3.2 Factores de virulencia

Cápsula: La cápsula de *P. gingivalis* está constituida por polisacáridos. Confiere estabilidad estructural a la bacteria y tiene un papel fundamental en la evasión de la respuesta inmune, eludiendo la fagocitosis, opsonización y la acción del complemento.⁽¹²⁾

Lipopolisacárido: *P. gingivalis* presenta lipopolisacárido (LPS) a nivel de la membrana externa, el cual interrumpe la homeostasis inmunológica del hospedero y produce inflamación gingival. Este LPS induce la producción de IL-6 e IL-8 desde fibroblastos del ligamento periodontal en humanos.⁽⁵⁾ *P. gingivalis*, también se ha implicado en enfermedades periodontales humanas, la producción de LPS que estimula intensamente la resorción ósea, un problema importante en periodoncia.⁽⁶⁾ (figura 4)

Vesículas de membrana externa: Presentan numerosas enzimas en su interior, como fosfolipasa C, proteasas, fosfatasa alcalina, hemolisinas y lipopolisacáridos, las cuales producen daño celular.⁽⁸⁾

Hemaglutininas: Promueven la colonización mediante la unión bacteriana a receptores oligosacáridos en células humanas.⁽³⁾

Fimbrias: Presentan capacidad de unión a sustratos, moléculas y células, además de propiedades quimiotácticas y de inducción de citoquinas. Permiten al microorganismo invadir los tejidos periodontales y colonizar la cavidad oral.⁽³⁾

Proteinasas cisteinproteasas: Proporciona nutrientes para el crecimiento bacteriano, generando daño colateral al hospedero, mediante la degradación de colágeno. Estas proteínas producen el 85% de la actividad proteolítica generada por *P. gingivalis* y el 100% de la actividad tipo tripsina. Producen la degradación de fibronectina, fibrinógeno y de las uniones de las células epiteliales.⁽⁵⁾

Inductor de metaloproteinasas de la matriz: Es producido por fibroblastos, leucocitos y macrófagos al ser inducidos por *P. gingivalis*. Degradan la mayoría de las moléculas de la matriz extracelular, como el colágeno, la fibronectina y la laminina.⁽³⁾

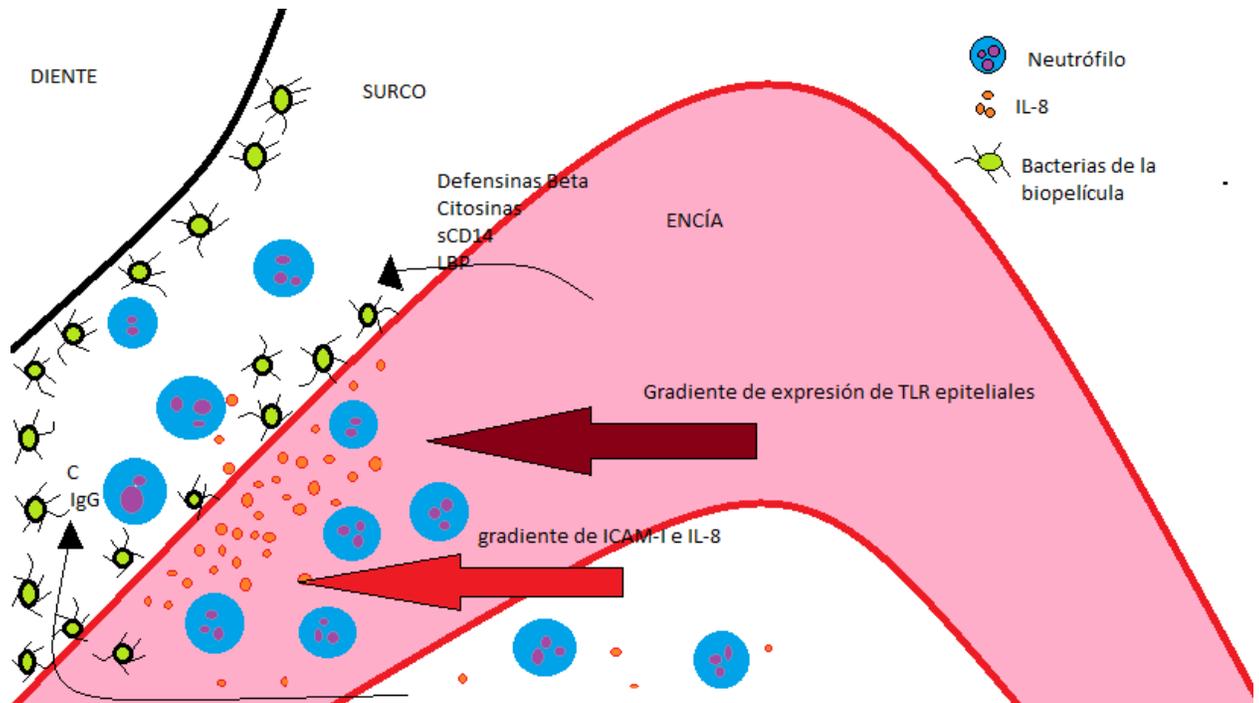


Figura 4. Factores inmunitarios del huésped importantes en el surco gingival. La presencia de biopelículas subgingival induce reacciones inmunitarias del huésped encaminadas a controlar las bacterias. Se reclutan neutrófilos desde la vasculatura hacia el surco gingival a través de una vía definida por un gradiente de quimiocinas y moléculas de adhesión celular, como IL-8 y molécula 1 de adhesión intracelular. El gradiente se hace más denso hacia las capas superiores de células epiteliales, que están más cerca de la invasión bacteriana. La expresión de receptores tipo Toll en los epitelios gingivales también se hace más densa en las capas de las células epiteliales espinosas comparadas con las capas basales, más distantes de la biopelícula. La inducción de péptidos antimicrobianos por células del epitelio gingival depende de la activación de receptores tipo Toll por bacterias periodontales. Las células epiteliales también expresan IL-8 y otras citosinas, así como CD14 soluble y proteína de unión a lipopolisacárido, que potencialmente contribuyen a la depuración bacteriana. Los neutrófilos, además de otros leucocitos presentes en el epitelio de la unión o el tejido conectivo, producen citosinas y moléculas antimicrobianas, que transitan al surco gingival. El surco gingival también contiene complemento funcional y anticuerpos IgG derivados de la circulación o de la producción gingival local. C, complemento; CT, tejido conectivo; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; LBP, proteína de unión a lipopolisacárido. Fuente directa

3.3 *P. gingivalis* y su relación con el sistema inmunológico

Los AMP (*antimicrobial peptides*) están presentes en la mayoría de los organismos y son un grupo antiguo y diverso de moléculas anti infecciosas naturales que juegan una parte integral en la defensa inmune innata del huésped contra la infección bacteriana. Los mecanismos de resistencia al AMP bacteriano han evolucionado como resultado de las presiones de selección de la competencia directa entre especies (bacteriocinas) y durante las interacciones huésped-patógeno (AMP de defensa innata). Los patógenos bacterianos humanos han desarrollado una amplia diversidad de mecanismos de defensa de AMP intrínsecos o inducibles para promover la supervivencia, colonización y posterior diseminación a sitios normalmente estériles dentro del cuerpo para causar síndromes invasivos que ponen en peligro la vida. La resistencia al AMP está mediada por una variedad de mecanismos moleculares diferentes, incluyendo la alteración neta de la carga superficial celular, el flujo de salida, la restricción del acceso de AMP a sus objetivos y la escisión proteolítica de los AMP.⁽¹³⁾

Las enfermedades periodontales usualmente se refieren a trastornos inflamatorios comunes conocidos como gingivitis y periodontitis, que son causados por una microbiota patógena en la biopelícula subgingival. Desencadenan respuestas inmunes innatas, inflamatorias y adaptativas. Estos procesos dan lugar a la destrucción de los tejidos que rodean y soportan los dientes, después los huesos y, por último, la pérdida de los dientes. La respuesta inmune innata constituye un sistema homeostático, que es la primera línea de defensa, y es capaz de reconocer microorganismos invasores. Desencadenando respuestas inmunes para eliminarlas. Además de la inmunidad innata, las células de inmunidad adaptativa y las citocinas características son importantes actores en la patogénesis de la enfermedad periodontal, con especial atención a los CD4⁺ Células T (células T auxiliares). Curiosamente, el desarrollo de la inmunidad adaptativa mediada

por células T depende en gran medida de las células presentadoras de antígeno asociadas a la inmunidad innata, las cuales después de la captura del antígeno pasan a un proceso de maduración y migran hacia los ganglios linfáticos donde producen patrones distintos de citoquinas que contribuirán a la posterior polarización y activación de linfocitos T CD4⁺ específicos. La homeostasis esquelética depende de un equilibrio dinámico entre las actividades de los osteoblastos que forman hueso y los osteoclastos que reabsorben los huesos. Este equilibrio está estrechamente controlado por varios sistemas reguladores, como el sistema endocrino, y está influenciado por el sistema inmunológico, una regulación osteoimmunológica que depende de las citocinas derivadas de linfocitos y macrófagos.⁽¹⁴⁾

P. gingivalis es un patógeno principal en la periodontitis crónica, un proceso de la enfermedad que implica la destrucción progresiva de los tejidos que sostienen los dientes. El organismo produce una enzima bacteriana única, *P. gingivalis* peptidil-arginina desiminasa (PPAD), que tiene la capacidad de convertir los residuos de arginina en proteínas, en citrulina. La citrulinación proteica altera la estructura y función de las proteínas; por lo tanto, la PPAD puede estar implicada en la desregulación de la red de señalización del huésped y la evasión inmune. Además, la acumulación de pruebas sugiere un papel para la autoinmunidad contra citrulinación de proteínas en el desarrollo de la artritis reumatoide (AR).⁽¹⁵⁾

La periodontitis agresiva no es un trastorno degenerativo sino una forma progresiva rápida de enfermedad periodontal inflamatoria inducida por placa. Los estudios recientes están llevando a un nuevo cambio de problema, con la comprensión de que los cambios genéticos en la microbiota subgingival pueden predisponer a una cascada de eventos que conduce a la rápida destrucción del tejido periodontal visto en la periodontitis agresiva.⁽¹⁶⁾

La patogénesis de la enfermedad periodontal crónica se asocia con una respuesta inflamatoria del huésped a los patógenos periodontales, como *P.*

gingivalis, que es responsable de la mayoría del daño al tejido periodontal. Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en las bolsas periodontales y, dependiendo de la etapa de la enfermedad, también abundan en el tejido inflamatorio de la encía y el surco gingival. Son los fagocitos más eficientes y eliminan patógenos por una variedad de medios, que son o bien dependientes del oxígeno o bien independientes. Sin embargo, estas armas letales secretoras no discriminan estrictamente entre los patógenos y el tejido huésped. Los estudios actuales describen hechos contradictorios acerca de la participación de los neutrófilos en la enfermedad periodontal. Por un lado, la literatura indica que los neutrófilos híper-reactivos son los principales tipos de células inmunes responsables de este daño observado en los tejidos y la progresión de la enfermedad. La desregulación de la supervivencia y las funciones de los neutrófilos, como la quimiotaxis, la migración, la secreción de péptidos o enzimas antimicrobianos y la producción de especies reactivas de oxígeno, contribuyen a la lesión tisular observada y a los signos clínicos de la enfermedad periodontal. Por otro lado las deficiencias de neutrófilos en pacientes y ratones también dan como resultado un fenotipo periodontal. Por lo tanto, *P. gingivalis* representa un patógeno periodontal que manipula las respuestas inmunes de PMN, empleando varios factores de virulencia, tales como gingipainas, serina proteasas, fosfatasa lipídicas o fimbrias.⁽¹⁷⁾

La periodontitis es una enfermedad multifactorial, con participación de factores bacterianos, ambientales y del huésped. Es el resultado de microorganismos sinérgicos y multiespecíficos además del desequilibrio de la flora. Se considera *P. gingivalis* en la inmunopatogenia de la periodontitis crónica, con especial atención a HmuY (proteína de unión-hemo). La respuesta del huésped durante la periodontitis implica el sistema inmunológico innato y adaptativo, dando lugar a la inflamación crónica y la destrucción progresiva de los tejidos que sostienen los dientes. En este proceso proinflamatorio, la capacidad de *P. gingivalis* para evadir la respuesta inmune

del huésped y acceder a los nutrientes en el microambiente está directamente relacionada con su supervivencia, proliferación e infección. Además, el hemo es un nutriente esencial para el desarrollo de estas bacterias, y HmuY es responsable de su captura a partir de las proteínas hemo-unión del huésped. El potencial inflamatorio de *P. gingivalis* HmuY, incluyendo la inducción de altos niveles de citoquinas proinflamatorias y CCL2 que es el ligando 2 de quimiocina (recluta monocitos, células T de memoria y células dendríticas a los sitios de inflamación producidos por lesión de tejido o infección).⁽¹⁸⁾ Las moléculas producidas por *P. gingivalis* juegan un papel importante en la inmunopatogenia de la periodontitis crónica, actuando tanto en la inmunidad innata como en la inmunidad adaptativa. *P. gingivalis* HmuY desempeña un papel importante en la inmunopatogenia de la periodontitis crónica para evocar respuestas inflamatorias, inhibir la apoptosis, e interactuar con otras especies bacterianas en la formación de biopelícula.⁽¹⁸⁾

La serina fosfatasa es una enzima secretada por *P. gingivalis* que modula las respuestas inflamatorias, ya que se ha demostrado que inhibe la producción de IL-8 por las células epiteliales gingivales a través de la defosforilación de la serina S536.⁽¹⁷⁾ *P. gingivalis* expresa una proteína de hierro no-hemo llamada rubreritina (Rbr) con el fin de evitar el estrés oxidativo y ganar protección contra especies reactivas de oxígeno y nitrógeno.⁽¹⁷⁾ Las Fimbrias, también llamadas pili, son apéndices proteináceos en la superficie externa bacteriana, que promueven tanto la adhesión como la invasión de las células huésped. Sin embargo, las fimbrias no solo facilitan la invasión bacteriana, sino que también manipulan las respuestas de los neutrófilos.⁽¹⁷⁾ (figura 5)

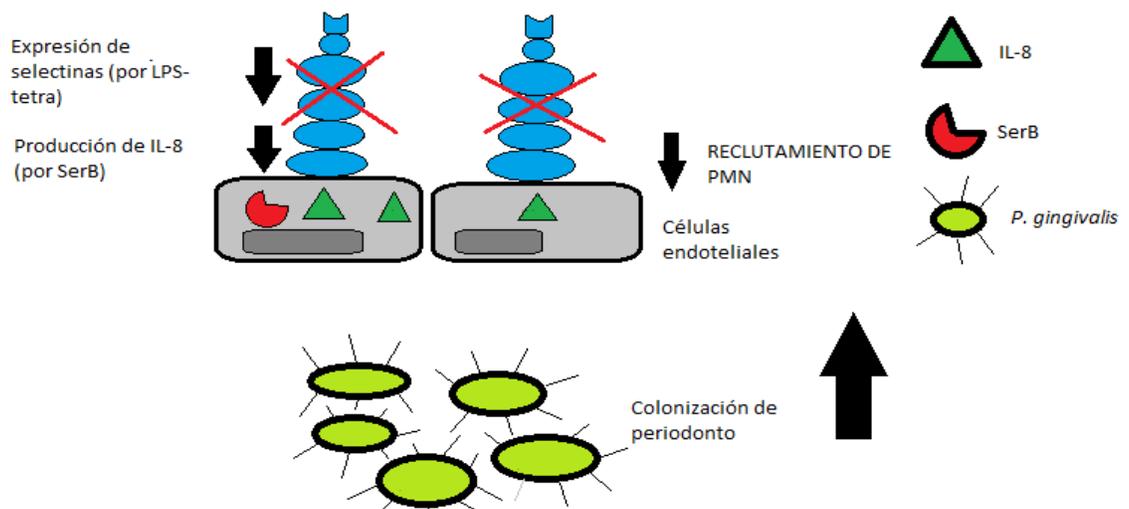


Figura 5. Durante la fase inicial de una infección con el patógeno *P. gingivalis* (Pg) secreta serina fosfatasa (SerB), inhibiendo la producción de IL-8. Al mismo tiempo, una variante del lípido A tetra-acilado del LPS de *P. gingivalis* suprime la expresión de las selectinas L y P sobre las células epiteliales gingivales. Estas estrategias de manipulación dificultan el reclutamiento de neutrófilos, dando tiempo suficiente a los patógenos periodontales para la colonización de las bolsas periodontales. Fuente directa

Las cistatinas constituyen una familia de proteínas codificadas por un mínimo de 14 genes. Siete de estos genes expresan proteínas salivales que son aportadas por las glándulas salivales submandibulares y sublinguales. Su acción antimicrobiana implica inhibición de cisteína proteasas bacterianas, como las gingipainas de *P. gingivalis*. Dado que las proteasas bacterianas son importantes en la adquisición de nutrientes, su inhibición por cistatinas puede suprimir la proliferación y crecimiento bacteriano. Las cistatinas también inhiben cetepsinas lisosómicas humanas, las cuales en condiciones inflamatorias contribuyen a la destrucción del tejido periodontal.⁽⁶⁾ Un microorganismo asacarolítico, como *P. gingivalis* expresa un conjunto de proteasas que degradan las proteínas para utilizarlas como fuente de energía y también potencian la inflamación. La activación de la inflamación es parte de

una estrategia básica de supervivencia. Al aumentar el fluido crevicular gingival, rico en proteínas en el surco gingival. *P. gingivalis* produce proteasas de Lys y Arg (gingipainas Kgp, RgpA y RgpB), que pueden activar el complemento C1q independientemente del anticuerpo y utilizar la actividad enzimática similar a la convertasa C5 de RgpA y RgpB para generar anafilotoxina C5a. Así, interferir con el receptor de complemento y facilitar la supervivencia de dicha bacteria.⁽⁷⁾ *P. gingivalis* expresa el lipopolisacárido (LPS), las fimbrias y las hemaglutininas, que permiten a la bacteria colonizar e invadir las bolsas periodontales, por lo que se conoce como el "manipulador maestro" del sistema homeostático del huésped. Sus armas más potentes son, sin embargo, cisteína proteasas extracelulares, conocidas como gingipainas, que permiten a la bacteria utilizar la respuesta inmune innata del huésped en beneficio propio. Además, la degradación de péptidos antimicrobianos por gingipainas permite que otras bacterias patógenas se coagulen con *P. gingivalis* para persistir en la encía. Además, las gingipainas afectan las vías de señalización proinflamatorias por división y activación del receptor 2 activado por proteínasa (PAR-2) en neutrófilos humanos. Los intentos inútiles por la respuesta inmune del huésped para eliminar la infección posteriormente conducen a un daño del tejido conectivo, incluida la resorción del hueso alveolar.⁽¹⁵⁾ *P. gingivalis* es el único microorganismo conocido que produce PPAD, y en sitios inflamados de periodontitis infectados con *P. gingivalis*, la PPAD puede poner en movimiento una cadena de eventos que rompe la inmunotolerancia a las proteínas citrulinadas y conduce al desarrollo de artritis reumatoide.⁽¹⁵⁾

P. gingivalis aprovecha C5a para inducir una comunicación bidireccional que altera el orden entre el receptor de C5a y TLR2 en los leucocitos, que de manera selectiva inhibe una vía antimicrobiana la cual podría eliminar a *P.gingivalis*.⁽⁶⁾ *P. gingivalis* tiene una serie de enzimas y membrana de superficie y proteínas capsulares para suprimir la expresión de quimiocinas de

reclutamiento de neutrófilos (familia de pequeñas citoquinas o proteínas de señalización segregadas por células), por erosión de células, CD14 y el receptor de células inmunitarias $\kappa\beta$ -RANKL (implicada en el metabolismo óseo), o inducir la señalización cruzada subversiva entre el receptor de tipo toll (TLR-2) y otros receptores inmunes innatos como el receptor de anafilatoxina C5aR. Además de sus grupos laterales de estructura de lipopolisacárido atípico (LPS) (4-acilmonofosfatos sobre el lípido A), los grupos laterales de LPS de *P. gingivalis* pueden ser agonistas pobres o fuertes antagonistas de TLR4.⁽¹⁹⁾ (figura 6)

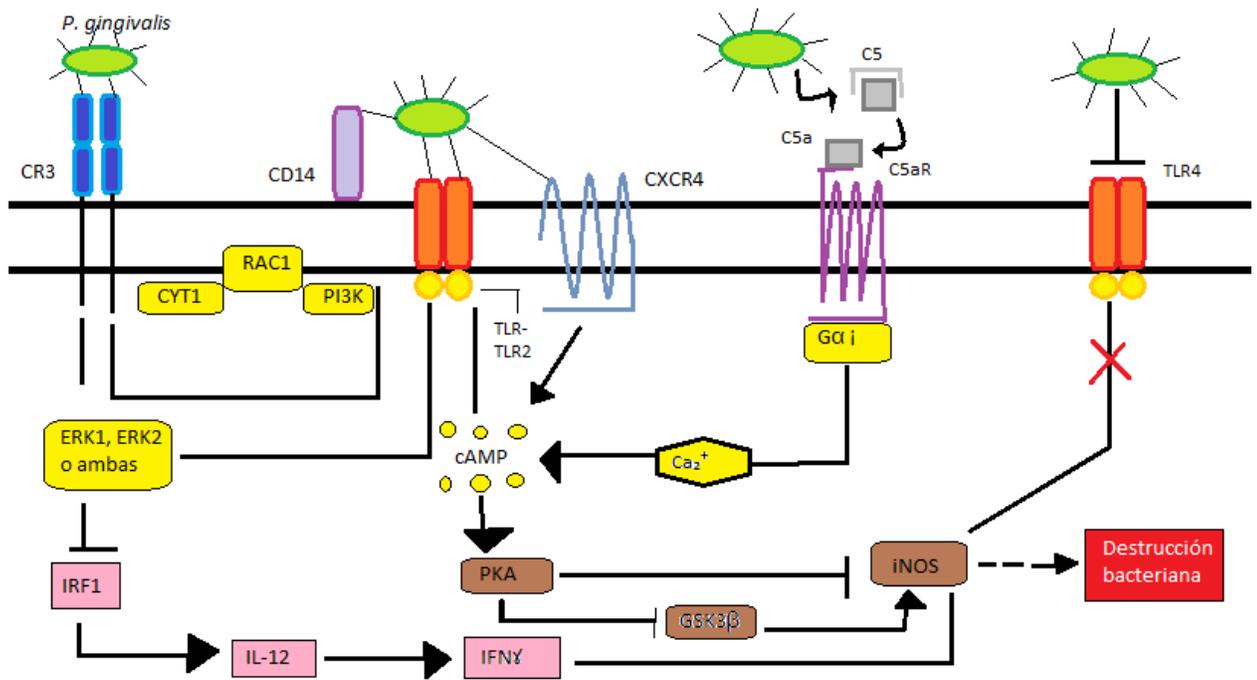


Figura 6. *P. gingivalis* escapa a la destrucción manipulando las vías de señalización del huésped. Interactúa TLR2 y TLR4. TLR4 es bloqueado por el LPS atípico de la bacteria, que actúa como un antagonista específico; de este modo, TLR4 no puede inducir respuestas protectoras. La respuesta de TLR2 es modificada de modo proactivo por señalización cruzada con otros receptores que son manipulados por *P. gingivalis*. Ésta controla el receptor de C5a por medio de cisteína proteinasas específicas de Arg. Que atacan C5 y liberan C5 con actividad biológica. C5a estimula la señalización intracelular por Ca_2^{++} , que de manera sinérgica favorece las respuestas de AMP cíclico (AMPc) por lo demás débiles inducidas por la sola activación de TLR2. Para la inducción máxima de AMPc se requiere la participación de CXCR4, que es activada directamente por las fimbrias de patógeno. La activación resultante de la proteína cinasa A (PKA) dependiente de AMPc desactiva la glucógeno sintasa cinasa 3β (GSK3β) e interfiere en la destrucción dependiente de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) del patógeno en los macrófagos. Una vía adicional inducida corriente debajo de TLR2 es una vía de señalización de adentro hacia afuera por Rac1, fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) y citohesina (CYT1), que transactiva el receptor 3 del complemento (CR3). El CR3 activado se une a *P. gingivalis* e induce la señalización por cinasa 1 regulada por señal extracelular (ERK1)/ERK2, la cual a su vez regula a la baja selectivamente la expresión de IL-12, p35 y mRNA p40 al suprimir el factor 1 regulador de IFN (IRF1). La inhibición de IL-12 bioactiva y de manera secundaria de IFN-γ altera la eliminación inmunitaria de *P. gingivalis*. Fuente directa

P. gingivalis puede modificar con engaño su estructura lípido A debido tanto a la desfosforilación y desacilación con el fin de manipular las respuestas inmunes del huésped y promover la inflamación crónica. El lípido A penta-acilado activa la señalización de TLR4 (*Toll receptor 4*), mientras que la variante de lípido A tetra-acilado tiene efectos antagonistas contra TLR4. Estos cambios en la acilación dependen de las condiciones microambientales. Por lo tanto, *P. gingivalis* puede ejercer efectos opuestos sobre la expresión de esta molécula de adhesión expresado en las células endoteliales, lo que perjudica la trans migración de neutrófilos durante la inflamación.⁽¹⁷⁾ El lipopolisacárido representa un componente principal de la membrana externa de *P. gingivalis* y, en contraste con la mayoría de las bacterias Gram negativas, el lípido A del lipopolisacárido de *P. gingivalis* presenta moléculas heterogéneas que inducen una débil respuesta agonística y antagonista innata. Estos mecanismos son esenciales para interrumpir la homeostasis oral y la salud oral.⁽¹⁴⁾

La homeostasis de los neutrófilos en el periodonto se asegura mediante un equilibrio entre la migración de neutrófilos al sitio de infección, la respuesta anti-bacteriana y proinflamatoria y finalmente la depuración de los PMN apoptóticos durante la resolución de la inflamación. Sin embargo, el reclutamiento excesivo de neutrófilos al periodonto y su hiperactivación surge como un mecanismo que contribuye fuertemente al desarrollo y progresión de la enfermedad periodontal. Los diferentes factores de *P. gingivalis* de su virulencia corrompen muchas funciones de los neutrófilos con el fin de mantener la inflamación, acceder a los nutrientes y garantizar la protección contra la muerte. Esto sugiere que la contribución de los neutrófilos a la progresión de la periodontitis podría no sólo estar relacionada con la eliminación defectuosa de las bacterias, sino que además implica una desregulación de la tolerancia inmune, la apoptosis de neutrófilos y los mecanismos de conducción de la resolución de la inflamación. Sin embargo,

dependiendo de las circunstancias específicas y de la etapa de infección bacteriana, la manipulación de los PMN podría conducir a efectos adversos, ya sea pro o antiinflamatorios.⁽¹⁷⁾

Es común decir que la reacción inmunitaria del huésped constituye un arma de dos filos, pero nada es más incierto en el campo de la inmunología. Una reacción incierta del huésped a la película subgingival inflige daño colateral a los tejidos periodontales. Por otra parte, una inmunidad alterada, permite el crecimiento excesivo de bacterias y una reacción desfavorable, como sucede en una mayor susceptibilidad a la periodontitis de individuos con deficiencias de neutrófilos en cuanto a número, movilidad o capacidad citolítica.⁽⁶⁾

P. gingivalis activa metaloproteinasas de la matriz del huésped, con lo que contribuyen aún más al daño tisular que se observa en la periodontitis.⁽⁶⁾ La fibronectina es una glucoproteína grande expresada por muchas células. También se encuentra en la saliva, donde media la aglutinación bacteriana y por tanto ayuda a controlar la colonización por bacterias. La fibronectina se une a las fimbrias de *P. gingivalis* e inhibe la expresión inducida por fimbrias de citosinas inflamatorias en macrófagos. Las concentraciones bajas de fibronectina se correlacionan con periodontitis en adultos y con valores altos de *S. mutans* en niños.⁽⁶⁾

La respuesta inmunológica provocada por la biopelícula microbiana es claramente compleja. La inmunidad innata mantiene la homeostasis del tejido y previene la destrucción del tejido periodontal. Las deficiencias de neutrófilos (neutropenia), agranulocitosis, adhesión de neutrófilos y quimiotaxis y las enfermedades que afectan la desgranulación de los contenidos lisosómicos se caracterizan por periodontitis severa. Las células que presentan el antígeno fagocítico tales como células dendríticas y células de Langerhans. Dirigen el fenotipo de células T CD4⁺. El infiltrado celular en la gingivitis humana se compone principalmente de células TCD4⁺. Durante una transición indefinida, la respuesta inmune en la encía cambia desde el reclutamiento y la activación

de neutrófilos para eliminar las bacterias patógenas a un infiltrado crónico de células T, B y células plasmáticas. El infiltrado crónico de las células inmunes induce la destrucción del tejido conectivo, la proliferación vascular y la destrucción del hueso alveolar característica de la periodontitis.⁽⁷⁾

En los modelos murinos de periodontitis, las células T CD4 + son centrales para el desarrollo de la destrucción del hueso alveolar. Aunque la memoria de las células B y células T liberan RANK-ligando es una proteína de membrana de tipo I expresada en la superficie de los osteoclastos, así como de las células dendríticas para contribuir a la activación osteoclástica, las células Th liberan un conjunto mal definido de citoquinas antes de la iniciación de la destrucción del hueso alveolar.⁽⁷⁾ *P. gingivalis* altera las defensas del huésped de maneras que facilitan el crecimiento y desarrollo de toda la comunidad microbiana. La capacidad de *P. gingivalis* para modificar la base nutricional de la comunidad microbiana promueve cambios significativos en la composición de la comunidad. Estas características definen a *P. gingivalis* como un patógeno clave, un microorganismo que puede cambiar el ambiente para alterar las proporciones de otros microorganismos dentro del nicho ecológico.⁽⁷⁾

Se ha encontrado que *P. gingivalis*, es un patógeno clave en la periodontitis crónica, se asocia con patologías inflamatorias remotas de órganos corporales, incluyendo aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer . Aunque *P. gingivalis* tiene una cantidad excesiva de factores de virulencia, gran parte de su patogenicidad está sorprendentemente relacionada con la inmunosupresión general del huésped. *P. gingivalis* ayuda a la supresión del sistema inmunológico adaptativo del huésped que implica la manipulación de respuestas inmunológicas celulares, específicamente células T y células B en periodontitis y afecciones relacionadas. En la periodontitis, esta bacteria inhibe la síntesis de IL-2 y aumenta las respuestas humorales. Esto reduce las respuestas inflamatorias relacionadas con la activación de las células T y B y la subsiguiente secreción de IFN- γ que se encarga de la activación de los

macrófagos por un subconjunto de células T. Las células T suprimen además la regulación positiva del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) en células CD⁺ y su ligando PD-L1 en CD11b⁺ de las células T. La IL-2 regula negativamente los genes regulados por la respuesta inmune e induce un patrón de citoquinas en el que se favorece el linaje Th17 (se relaciona con la secreción de IL-17 la cual recluta neutrófilos en sitios de infección), modulando así el desequilibrio de la célula reguladora Th17 / T (Treg). Mediante la manipulación efectiva de la armadura de inmunosupresión adaptativa a través de factores de virulencia, *P. gingivalis* puede actuar como un organismo clave en la periodontitis y en enfermedades sistémicas relacionadas y otras patologías inflamatorias del cuerpo remotas.⁽¹⁹⁾

P. gingivalis asociada a periodontitis se ha relacionado con una alteración en la expresión de las células endoteliales de E-selectina y la expresión de IL-8 de las células epiteliales gingivales que podrían alterar significativamente el tránsito de neutrófilos polimorfonucleares al sitio de inflamación.⁽¹⁴⁾

La invasión bacteriana a las células del huésped es una estrategia común para escapar a la respuesta inmune del huésped. Los fibroblastos gingivales son las células más predominantes de tipo no-fagocíticas en el tejido gingival conectivo. Se cree que *P. gingivalis* invade a los fibroblastos gingivales como principal modo de escape a la respuesta inmune. Aunque con base en el estudio realizado por el Dr. Ju Young Jang se demostró que la capacidad invasiva de *P. gingivalis* a fibroblastos es comparativamente menor a otras bacterias menos patógenas como *F. nucleatum*. Se concluye que la invasión a los fibroblastos no puede ser la primer estrategia de supervivencia de *P. gingivalis* en el tejido gingival conectivo.⁽²⁰⁾

P. gingivalis puede haber evolucionado conjuntamente con la defensa inmune del huésped desarrollando estrategias para superar las barreras protectoras del huésped y modular los sistemas de defensa del huésped en beneficio propio. Esto se ha atribuido a *P. gingivalis* ser capaz de soportar la inflamación

y también ser capaz de explotar la inflamación para su propio sustento y supervivencia.⁽¹⁹⁾

CAP. 4 *Enterococcus faecalis*

4.1 Características generales

E. faecalis pertenece al dominio de las bacterias, su taxonomía es de vital importancia porque esto nos ayudara a comprender más su virulencia en la siguiente tabla (tabla 5) se describirá su taxonomía. ⁽⁴⁾

Tabla 5 Taxonomía de *E. faecalis*. ⁽⁴⁾

Dominio	Bacteria
Filo	Firmicutes
Clase	Bacilli
Orden	Lactobacilallis
Familia	Enterococcaceae
Género	<i>Enterococcus</i>
Especie	<i>Faecalis</i>

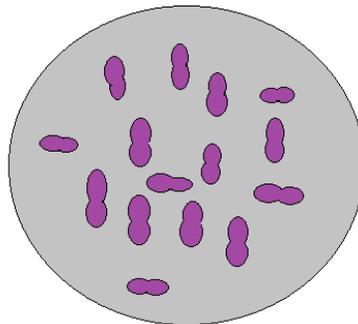


Figura 7. Morfología *E. faecalis* donde se observa su característica esféricas u ovoides que miden de 0,6 a 2,0 x 0,6 a 2,5 m; son cocos Gram-positivos que aparecen en par o en cadenas cortas. Fuente directa

Enterococcus faecalis es una coco Gram positivo comensal, (figura7) que habita el tracto gastrointestinal de humanos y otros mamíferos. *E. faecalis* puede

causar infecciones comprometidas en humanos, especialmente en ambiente de hospital. La existencia de enterococos se potencia porque ha tenido la habilidad de adquirir resistencia a prácticamente todos los antibióticos en uso.⁽³⁾

El hábitat normal de estos es el tubo digestivo de animales de sangre caliente. Son indicadores de contaminación fecal, por lo que su presencia en los alimentos indica falta de higiene o defectuosas condiciones de conservación, excepto en alimentos en los que interviene como flora bacteriana natural de procesos fermentativos, como es el caso de quesos, embutidos crudos e incluso productos cárnicos.⁽¹²⁾ Es una bacteria resistente a condiciones adversas (congelación, desecación, tratamiento térmico, etc.) por lo que son buenos indicadores para valorar las condiciones higiénicas y de conservación de los alimentos congelados y desecados.⁽³⁾

4.2 Factores de virulencia

La patogenicidad de *E. faecalis* se puede atribuir a los diversos factores de virulencia reportados en cepas clínicas, incluyendo la formación de biopelícula y la expresión de componentes de adhesión superficial. La capacidad de *E. faecalis* de adherirse a dispositivos médicos tales como stents ureterales y catéteres y desarrollar biopelículas en estos dispositivos probablemente esté asociada con su patogenicidad.⁽²¹⁾

Sustancia de agregación (AS): La AS es una proteína superficial codificada principalmente por el plásmido pAD1, específicamente por el gen *asa1*, cuya presencia incrementa considerablemente la adherencia e internalización enterocócica en los macrófagos, previa interacción con las integrinas (glicoproteínas encargadas de la unión de las células con la matriz extracelular) CD11b, CD18 y CR3, presentes también en otras células de defensa del humano.⁽⁵⁾

Como su nombre lo implica, es un comensal entérico que a menudo se encuentra en productos alimenticios y otras fuentes. Éste puede ingresar de nuevo a la cámara pulpar durante el tratamiento. Es resistente a altas temperaturas, pH elevado y diversas condiciones ambientales hostiles, y comúnmente persiste en conductos radiculares.⁽⁶⁾

Los sistemas de detección de QS (*quórum sensing*) controlan los principales determinantes de virulencia en *Enterococcus faecalis*, que causa infecciones nosocomiales. QS de *faecalis* incluyen varios factores de virulencia que están regulados por el operón de citolisina, que codifica la toxina de citolisina. Además, el *E. faecalis* y su sistema regulador Fsr controla la expresión de gelatinasa, serina proteasa y enterocina O16. Los sistemas de factor de virulencia de citolisina y Fsr están relacionados con enfermedades enterocócicas que afectan la salud de los seres humanos.⁽²²⁾

E. faecalis se asocia con diferentes infecciones, incluyendo endocarditis, endoftalmitis, colitis ulcerosa y peritonitis. Está claro que el QS de detección de proteínas reguladoras gelatinasa, serina proteasa, enterocina O16, y citolisina son factores clave para la patogénesis de *E. faecalis* en varios modelos de infección.⁽²²⁾

4.3 *E. fecallis* y su relación con el sistema inmunológico

Enterococcus faecalis, es una de las amenazas más comunes observadas en los fallos recurrentes del tratamiento de conducto radicular, de los cuales el más problemático a tratar son sus cepas de VRE formadoras de biopelícula. Una respuesta eficaz contra tales infecciones podría ser el uso de bacteriófagos (fagos). Un problema importante de las biopelículas es su resistencia contra la fagocitosis y su tolerancia inherente al sistema de defensa del huésped, a la terapia antibiótica, y a los desinfectantes como el cloro y el alcohol, así como el calor.⁽²¹⁾

En odontología, las biopelículas bacterianas están implicados en casi todas las enfermedades importantes. Las placas que en realidad son biopelículas de multiespecies que crecen en los dientes contienen colonizadores primarios como estreptococos y posteriormente son colonizados por *Actinomyces*, lo que puede conducir a caries. La periodontitis es un ejemplo clásico de una enfermedad mediada por biopelícula, que es resistente a los agentes antibióticos y las defensas del huésped. Por último, la razón biológica más común para la enfermedad del conducto radicular es la biopelícula endodóntica, que se forma de manera significativa por *E. faecalis* que se encuentran comúnmente en los canales radiculares previamente tratados junto con otros microorganismos.⁽²¹⁾

En la actualidad, el tratamiento endodóntico contra *E. faecalis* y otras infecciones del conducto radicular implica la eliminación de las bacterias mediante la limpieza biomecánica, la formación del conducto radicular y la desinfección seguida de sellado y restauración de la corona. El propósito del sellado del conducto radicular es proporcionar un sellado hermético de la parte coronal y apical del diente. Idealmente, el tratamiento endodóntico debe lograr un conducto estéril, pero dado los materiales y técnicas disponibles, esto es imposible.⁽²¹⁾ (figura 8)

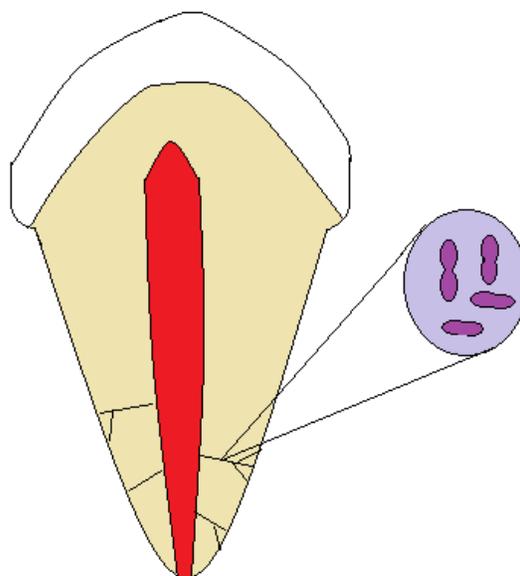


Figura 8. *E. faecalis* a través de su biopelícula hace difícil su eliminación por parte de la inmunidad innata y es necesario el apoyo de un tratamiento endodóntico. Aunque las técnicas actuales hacen imposible la total eliminación de este microorganismo. Asociado a fracasos, por la imposibilidad de eliminarlo. Fuente directa

E. faecalis se ha convertido en una de las bacterias más difíciles de erradicar. Está se oculta en los conductos radiculares escapando del sistema inmunológico y de los antibióticos. Varios materiales antisépticos y antibióticos se utilizan para la erradicación bacteriana intracanal, que incluyen hidróxido de calcio o pastas de antibióticos para mejorar el control bacteriano antes del sellado del conducto radicular. Sin embargo, se encontraron colonias de *E. faecalis* en los conductos radiculares incluso después de muchos días después del tratamiento endodóntico, independientemente del uso de hidróxido de calcio.⁽²¹⁾ En la odontología, *E. faecalis* es una de las principales bacterias asociadas con la periodontitis apical crónica en los tratamientos fallidos del conducto radicular. A pesar de que las infecciones endodónticas tienen una naturaleza polimicrobiana, el ambiente del canal radicular puede favorecer y apoyar la supervivencia de una especie, que es comúnmente *E.*

faecalis. Aunque en raras ocasiones *E. faecalis* está presente en las infecciones endodónticas primarias, en los casos de tratamiento post-endodóntico con periodontitis apical, los casos fallidos tienen aproximadamente nueve veces más probabilidades de albergar *E. faecalis* que los casos de infecciones primarias.⁽²¹⁾ Después de penetrar en los túbulos dentinarios, el canal radicular sirve como reservorio para las bacterias que permanecen en los conductos radiculares protegidos del sistema inmunitario. Estas bacterias causan infecciones intracanales constantes, enfermedades endodónticas y enfermedades periapicales refractarias o persistentes. También pueden adherirse al colágeno dentinario (principal componente orgánico de la dentina), invadir los túbulos dentinarios y, por tanto, soportar el desbridamiento del conducto radicular.⁽²¹⁾

Una prueba más de la actividad de los bacteriófagos en la cavidad oral es el descubrimiento de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente espaciadas, o “CRISPRs”, en los genomas de las bacterias orales. Se encuentran CRISPRs en muchas especies distintas de bacterias de una amplia variedad de ambientes, y constituyen un mecanismo de defensa o inmunización contra la infección repetida por bacteriófagos. Los CRISPRs son regiones cortas de DNA no codificador relacionados con un complejo enzimático procesador de DNA/RNA (proteínas “asociadas con CRISPRs”, o proteínas cas). La secuencia del DNA CRISPR originalmente provino de un bacteriófago infectante; después de que se resuelve la infección, la bacteria huésped inserta un fragmento de DNA viral en un sitio CRISPR genómico. La región CRISPR produce entonces RNA al que se unen las proteínas cas y que es usado para reconocer cualquier bacteriófago infectante futuro y bloquear la infección. El reconocimiento de RNA fagico infectante es determinado por homología entre el RNA CRISPR y el DNA del fago que ingresa; el complejo enzimático cas puede entonces ubicar y destruir el fago. Las bacterias pueden

tener muchas regiones CRISPR y, por tanto, inmunidad o resistencia a muchos tipos de fagos.⁽⁶⁾

Otra razón de la dificultad para erradicar las infecciones por *E. faecalis* es su naturaleza altamente recalcitrante. Esta bacteria posee excelentes capacidades de supervivencia y puede persistir en condiciones extremas tales como el intestino y los conductos radiculares como resultado de su capacidad para soportar un medio alcalino y el hambre de glucosa.⁽²²⁾

CAP. 5 Virus del Herpes simple

5.1 Características generales

A diferencia de los otros microorganismos mencionados el VHS es un virus por lo tanto su taxonomía es diferente ya que pertenece al grupo 1 (virus de DNA bicatenario) en la tabla 6 se describirán sus principales características ⁽⁴⁾

Tabla 6 Taxonomía del virus del herpes simple ⁽⁴⁾

Virión: esférico, 1500-200nm de diámetro(ícosaedrico)
Genoma: DNA bicatenario, lineal, 125-240 Kb, secuencias repetidas
Proteínas: más de 35 proteínas en el virión
Envoltura: contiene glucoproteínas virales, receptores de Fc
Replicación: núcleo, gemación a partir de la membrana nuclear
Características sobresalientes: Codifica muchas enzimas Establece infecciones latentes Persiste de forma indefinida en hospedadores infectados Se reactiva con frecuencia en hospedadores inmunodeprimidos Algunos provocan cáncer

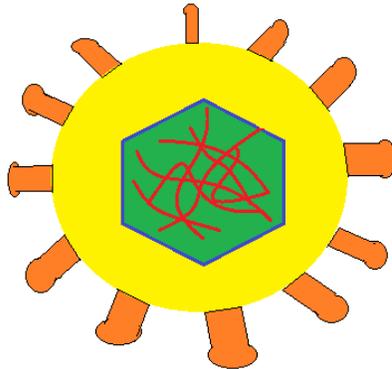


Figura 9. Morfología de virus del herpes simple donde se observa su DNA en el núcleo del virus además de la nucleocápside característica de los virus. Fuente directa

Los HSV están muy diseminados en la población humana. Muestran una amplia gama de hospedadores y pueden replicarse en muchos tipos de células e infectar muchos animales diferentes. Crecen con rapidez y son muy citolíticos. Los HSV intervienen en una amplia gama de enfermedades, que van desde la gingivostomatitis hasta la queratoconjuntivitis, la encefalitis, la enfermedad genital y las infecciones de recién nacidos. Los HSV establecen infecciones latentes en células nerviosas; son frecuentes las recurrencias.⁽³⁾

Ocho miembros de la familia Herpesviridae suele infectar a los seres humanos, y cerca del 100% de la población adulta está infectada con al menos uno de estos. Los cinco que causan más problemas de salud son: virus del herpes simple (HSV) tipo 1 y 2, virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV) y virus de la varicela zoster (VZV). Además, existen virus del herpes humano (HHV) tipo 6-8.⁽²³⁾

5.2 Factores de virulencia

Puesto que HSV genera infecciones citolíticas, los cambios histopatológicos se deben a la necrosis de las células infectadas junto con la respuesta inflamatoria. Las lesiones provocadas en la piel y las mucosas por HSV-1 y HSV-2 son las mismas y se parecen a las del virus de varicela-zoster. Los cambios provocados por HSV son similares en las infecciones primarias y en las recurrentes, pero varían en el grado, lo cual refleja la magnitud de la citopatología viral.⁽³⁾

Los cambios histopatológicos característicos, consisten en abombamiento de las células infectadas, producción de cuerpos de inclusión intracelular de Cowdry tipo A, marginación de la cromatina y formación de células gigantes multinucleadas. La fusión celular proporciona un método eficaz para la diseminación intracelular del HSV, aun cuando haya anticuerpos neutralizantes.⁽³⁾

5.3 VHS y su relación con el sistema inmunológico

Los herpesvirus son virus de DNA de doble hebra envueltos que establecen infecciones persistentes. Están increíblemente adaptados a su especie huésped y su control inmune. De hecho, la primera descripción de una inmunodeficiencia primaria en células NK caracterizó a un paciente que tenía infecciones no controladas por herpesvirus.⁽²⁴⁾

Una característica común a todos los herpes-virus es la capacidad de establecer latencia. Por latencia se entiende que la célula está infectada pero por largos periodos el virus no se multiplica. La latencia ocurre principalmente en sitios privilegiados, como las neuronas. Después de la infección de la célula que es el objetivo primario, una o más neuronas sensitivas que inervan la zona

de la célula objetivo se infectan. El virus es transportado a lo largo del axón, y se inicia la multiplicación en el núcleo de la célula nerviosa. Durante la latencia, el genoma se mantiene episómicamente (separado del cromosoma) con bajo nivel de transcripción a partir del genoma. La ventaja de la latencia para el virus es que de ese modo evade eficazmente la reacción inmunitaria del huésped. La reactivación de virus latentes, a menudo causada por estrés, también es la base del aspecto clínico de la infección recurrente.⁽⁶⁾

Cuando los síntomas ocurren, se pueden clasificar en dos grupos. En el primer grupo, los síntomas son inducidos por el virus con el propósito de supervivencia y la propagación. Ejemplos típicos están relacionados con la transferencia de partículas virales entre individuos, ya que la producción de partículas virales no requiere necesariamente ningún daño apreciable al huésped. La tos, la diarrea y el resfriado representan estrategias virales que evolucionaron con el propósito de contagio. En el segundo grupo, los síntomas son causados por la respuesta del huésped o inadvertidamente por el exceso de actividad viral. Cuando el sistema inmunológico reacciona a antígenos extraños, habrá daños colaterales. En algunos casos, sin embargo, el sistema inmunológico parece reaccionar excesivamente causando potencialmente más daño que el propio virus.⁽²³⁾ Los herpesvirus humanos tienen una larga historia evolutiva de coevolución con nuestra especie. Por lo tanto, en un ambiente normal, un individuo sano rara vez experimentará su presencia. La principal excepción son los síntomas relacionados con la transmisión viral, como ampollas de varicela y herpes labial. El punto de restricción viral es relevante para herpesvirus debido a su estrategia de latencia. Los virus latentes requieren un huésped que permanezca vivo y sea suficientemente sano como para interactuar con otros.⁽²³⁾

El amplio repertorio de genes de herpes permite una intrincada relación con el huésped. Estos virus no sólo manipulan las células que infectan, sino también la respuesta inmune. La subfamilia alfa (virus de la varicela zoster

[VZV] y el virus del herpes simple [HSV] -1 y -2) se dirigen principalmente a las neuronas para residencia a largo plazo, pero también se replican en el epitelio, que es esencial para la transmisión eficaz a través de la piel o la mucosa.⁽²⁴⁾ Después de la infección primaria, el VHS-1 se transporta en sentido retrógrado a lo largo de los axones y permanece latente en las neuronas sensitivas que inervan la cavidad oral. A menudo estas emergen de uno de los ganglios trigéminos, y después, durante la reactivación, el virus se transporta a lo largo del axón e infecta las células epiteliales presentes en la terminal nerviosa.⁽⁶⁾ VZV y HSV-1 y -2 están latentes en las neuronas, pero las partículas virales son transportadas a través de axones a la mucosa donde el virus puede continuar replicándose en células epiteliales.⁽²³⁾

HSV-1 se asocia principalmente con ampollas, llamadas herpes labial, en los labios. El HSV-2 se asocia con heridas o ampollas genitales; sin embargo, ambos virus pueden causar lesiones en cualquiera de los dos sitios. De hecho, el HSV-1 es hoy la forma más común encontrada en el herpes genital. Las úlceras típicamente ocurren algunos días después de la infección primaria, y reaparecen más o menos regularmente más adelante en la vida para un porcentaje substancial de esos infectados. Las ampollas contienen partículas virales abundantes y presumiblemente representan una estrategia principal para la transmisión viral. Factores del huésped, como la intensidad de la respuesta inmune, pueden empeorar los síntomas. Los virus toman residencia de por vida en las células nerviosas y son transportados a la mucosa a lo largo de los axones. Con el tiempo, los episodios tienden a disminuir en frecuencia y gravedad. La forma genital es menos probable que cause ampollas recurrentes, pero el virus todavía puede ser derramado a través de la mucosa.⁽²³⁾ (figura 10)

Las úlceras de la mucosa son el signo común de una infección activa, pero el HSV también puede producir lesiones cutáneas, particularmente alrededor de las uñas de los dedos de las manos y los pies, condición conocida como

eritema herpético. En ausencia de guantes, solía ser un problema común para los dentistas. El HSV también puede llegar a los ojos causando queratitis, que puede conducir a la ceguera. Sobre la base de su afinidad por las neuronas y las células epiteliales pueden atacar el cerebro resultando en encefalitis o meningitis. Mientras que los síntomas mucosos y cutáneos tienen una significación obvia para la transmisión viral, la actividad en el cerebro parece ser una incongruencia. Puede reflejar factores de estrés en el huésped que provocan una vigilancia inmunológica degradada.⁽²³⁾

Los virus se pueden dividir en tres tipos relacionados con sus estrategias replicativas. La latencia con resurgimiento ocasional es uno. La latencia viral no debe confundirse con la latencia clínica, que es el período de incubación en el que el virus está activo, pero los síntomas aún no han aparecido. Una segunda opción es el enfoque "hit-and-run". La gripe y la diarrea que causa el norovirus son ejemplos típicos. Muestran una rápida replicación, pero se eliminan posteriormente del sistema. Ellos dependen de sus anfitriones para arrojar grandes cantidades de partículas virales con la esperanza de que algunos encontrarán el camino a nuevos individuos. La tercera opción es la táctica "lento y bajo". Estos virus se replican continuamente, pero a un nivel suficientemente bajo para no dañar gravemente su huésped.⁽²³⁾

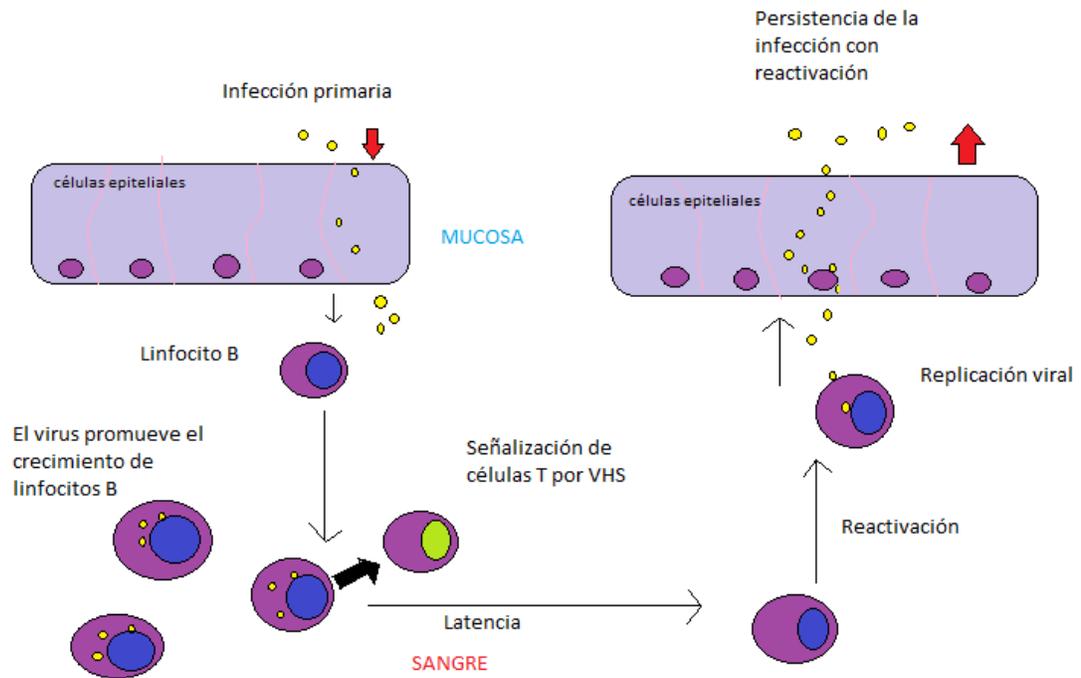


Figura 10. Diagrama esquemático de la replicación de HSV manteniendo un nivel bajo de infección para evitar ser detectado por el sistema inmunológico y mantener su latencia para una posterior reproducción y propagación. Fuente directa

Con el fin de establecer la latencia, el genoma viral se circulariza para formar un elemento episomal de DNA lleno de histonas. Para que ocurra la activación lítica, el genoma debe ser linealizado. Durante la latencia, el DNA viral es copiado por las DNA polimerasas celulares, junto con los cromosomas, preferiblemente cuando la célula participa en la mitosis. Esto contrasta con la replicación lítica en la que la DNA polimerasa viral se engancha, reflejando una toma viral de la célula. Para la latencia, el virus se basa en los mecanismos epigenéticos del huésped para el silenciamiento de genes virales, tales como el empaquetamiento del DNA en tipos particulares de histonas y programas específicos de metilación. Es más seguro mantener la producción de proteínas virales a un mínimo durante la latencia con el fin de evitar la vigilancia inmunológica; pero al mismo tiempo es importante que el virus sea copiado para mantener una presencia a largo plazo, ya que algunas de las células hijas

morirán finalmente.⁽²³⁾ Al infectar una célula B en reposo, el virus comienza con el programa de latencia III más completo. Las proteínas resultantes inducen a la proliferación de células B. Posteriormente, el virus apaga gradualmente los genes, entrando en la latencia II y eventualmente en la latencia I. En la latencia I, sólo se expresa una proteína y algunos RNA no codificantes. La proteína, EBNA-1, se une a un origen de replicación en el genoma viral y es fundamental para asegurar la síntesis de DNA cuando la célula huésped se divide.⁽²⁴⁾ Los herpesvirus, que están envueltos, brotan normalmente de la membrana celular, lo que implica que no se requiere la lisis de la célula. Sin embargo, la toma de control necesaria para ejecutar la producción activa de partículas virales en células epiteliales o leucocitos típicamente resulta en muerte celular.⁽²³⁾

La cavidad oral desempeña un papel vital en la transmisión de una amplia gama de virus incluyendo la mayoría de los herpesvirus humanos. Parece ser que la mucosa oral tiene ciertas características preferidas en comparación con la piel o la mucosa genital: La boca ofrece una transmisión más eficiente porque el virus puede ser dispersado en aerosoles, ya sea liberado por la respiración normal, pero más eficientemente producido al toser o escupir. Además, como virus envueltos, la familia del herpes necesita humedad para sobrevivir. Las ampollas en la piel sirven para el propósito siempre y cuando sean acuosas, pero el virus depende del contacto piel a piel con otra persona o contacto inmediato entre los objetos tocados por la persona infectada y el siguiente huésped. Los besos y el compartir alimentos por la boca contribuyen aún más al papel de la boca humana en la transmisión de patógenos vía oral. La mordida sigue siendo considerada como un factor de riesgo relevante en la transferencia de virus de otros primates. Cabe señalar que el uso de la boca como parte de la estrategia para el contagio viral no requiere la formación de llagas, ampollas u otros cambios visibles en la mucosa. Sin embargo, los síntomas clínicos asociados con la mucosa generalmente implican un mayor

número de partículas virales, y por lo tanto una mayor probabilidad de transmisión. ⁽²³⁾

Los herpesvirus son conocidos por su capacidad para establecer infecciones de por vida. Para ello requieren una estrategia para la evasión inmune, por lo que los virus han desarrollado una variedad de maneras de manipular el sistema inmunológico del huésped. Un ejemplo típico se basa en el mimetismo molecular. La mayoría de los virus codifican genes homólogos de interleucinas celulares (IL), quimiocinas o receptores de quimioquinas. El gen de EBV BCRF1, por ejemplo, codifica un homólogo vírico de IL-10 humana. La versión viral de IL-10 interfiere en la muerte mediada por células NK de células B infectadas, interfiere con la actividad de las células T CD4⁺ y modula la respuesta de las citoquinas celulares. Otra estrategia para la evasión inmune es reducir la presentación de antígenos virales a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de las células infectadas. Algunos virus simplemente regulan negativamente o inhiben la presentación de ambas moléculas MHC de clase I y II. El gen BNLF2a codificado por EBV reduce la presentación de antígenos y, en consecuencia, el reconocimiento por células T CD8⁺, en células recién infectadas. La manipulación del sistema inmunológico ofrece al virus reactivado al menos un alivio parcial de la vigilancia inmunitaria. Sin embargo, es una característica que aumenta el riesgo de que el equilibrio se incline hacia la productividad viral excesiva, lo que no es del interés del virus ya que puede conducir a la muerte o a una discapacidad grave del huésped. La evolución ha equilibrado esta posibilidad, dando lugar a una situación en la que la actividad viral en un huésped normal está limitada en gran medida por la vigilancia inmunológica. El punto es corroborado por la observación de que la inmunidad comprometida, como en el caso de los pacientes que reciben inmunosupresores, a menudo conducen a un drástico aumento de la actividad viral. Los herpesvirus pueden de hecho formar una relación simbiótica con sus huéspedes. En un modelo de ratón, se

ha demostrado que la activación sistémica de los macrófagos y la producción prolongada de interferón gamma iniciada por infecciones herpéticas protegen contra la enfermedad posterior causada por las bacterias altamente patógenas *Listeria monocytogenes* y *Yersinia pestis*. La sugerencia de la simbiosis es plausible ya que obviamente no es del interés del virus que su huésped sucumba a otras infecciones.⁽²³⁾

El equilibrio entre la actividad viral y la supresión inmune también puede verse comprometido si la vigilancia inmunológica se reduce, particularmente en los casos de una depresión de la función inmune de las células T. Este es un problema para las personas que sufren de inmunodeficiencia innata o adquirida, esta última ejemplificada por el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).⁽²³⁾

CAP.6 *Candida glabrata*

6.1 Características generales

El ultimo microorganismos del que se hablara es un hongo así que su taxonomía será totalmente diferente a los anteriores para empezar su reino o es el fungí en la tabla 6 se describirá a detalle su taxonomía.⁽⁴⁾

Tabla 6 Taxonomía de *C. glabrata*⁽⁴⁾

Dominio	Fungi
Filio	Ascomycota
Subfilio	Saccharomycotina
Clase	Hemiascomycetes
Orden	Saccharomycetales
Familia	Saccharomycetaceae
Género	<i>Candida</i>
Especie	<i>Glabrata</i>

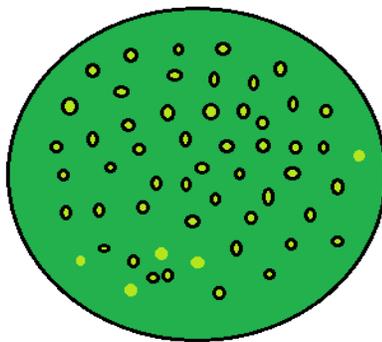


Figura 11. Morfología de *C. glabrata* donde es una levadura productora de colonias lisas, de consistencia blanda y color crema, conformadas por células ovaladas, de 2,5-5 µm x 3,5-4,5 µm de diámetro, con eventual gemación multilateral. Fuente directa

Candida glabrata es una especie de levadura haploide, antes conocida como *Torulopsis glabrata*. Esta especie de levadura no es dimórfica y no se ha observado actividad de apareamiento. Se pensaba que no era un organismo patogénico pero en la actualidad se ha visto que presenta tendencias a ser un patógeno oportunista.⁽²⁵⁾ (figura 11)

Considerada una enfermedad producida por ser un hongo patógeno oportunista, la candidosis requiere forzosamente de factores predisponentes. Se atribuye al desequilibrio de la flora microbiana, que favorece el incremento de levaduras de *Candida*. Los casos exógenos siempre se inician por el ingreso al organismo de grandes cantidades de levaduras. En los que se inoculan los microorganismos de manera directa al torrente circulatorio.⁽²⁵⁾

6.2 Factores de virulencia

Adaptación al pH. Las diversas especies de *Candida* tienen una gran adaptación a diversos medios y sustratos así como la capacidad de soportar los cambios de pH. Esta propiedad está regida por dos genes PHR1 y PHR2; ambos se activan o inactivan en diferentes condiciones. El primero se activa en pH neutro o ligeramente básico y se inactiva en medio ácido, activándose a su vez el segundo.⁽²⁶⁾

Adhesinas. Son una serie de sustancias que influyen en la adaptación o adhesión de la levadura. Las más importantes son las macroproteínas, las mananas y, por parte de las células receptoras o del hospedero, las manoproteínas de superficie tipo lectina, las cuales están regulados por genes específicos. Las más importantes son: Als1p, Als5p, Hwp-1p, Int1p y Mnt1p.⁽²⁶⁾

Enzimas. Se han reportado como factores de virulencia de las especies de *Candida* a diversas enzimas. Las más importantes son las queratinasas, las

peptidasas, las hemolisinas, las proteasas y las hialuronidasas. En forma específica: aspartilproteínasa secretora, fosfolipasas y lipasas.⁽²⁶⁾

Transición morfológica. Es la capacidad que tienen estas levaduras de cambiar morfológicamente de blastocondio a pseudohifa e hifa. Este cambio es estimulado por las condiciones ambientales y se considera uno de los factores de patogenicidad o virulencia más significativos. Es importante enfatizar que esta propiedad hace que dichas levaduras se comporten como hongos dimórficos: las formas de pseudofilamentos y filamentos son las que marcan infección. Aunque en el caso de *C. glabrata* no sufre cambios morfológicos, por lo que se considera una levadura monomórfica.⁽²⁶⁾

También es la capacidad que tiene estas levaduras de hacer cambios en la antigenicidad, como aumento o disminución en la producción de enzimas y toxinas. Este fenómeno de cambio fenotípico se da de manera de una estrategia del agente frente a las diferentes células que ataca y medios que soporta.⁽²⁶⁾

Formación de biopelículas. Es una prioridad de patogenicidad, la cual presentan diversos agentes como las bacterias, y otras levaduras. Una biopelícula es una comunidad de microorganismos adheridos a una superficie que permanecen unidos con fuerza por sustancias poliméricas secretadas por ellos mismos. Esta conformación le da alta capacidad defensiva, persistencia y mayor resistencia al ataque de los antibióticos y antimicóticos.⁽²⁶⁾

6.3 *C. glabrata* y su relación con el sistema inmunológico

C. glabrata es un patógeno oportunista humano exitoso que causa infecciones sistémicas superficiales pero que amenazan la vida. Durante la infección, *C. glabrata* tiene que hacer frente a las células del sistema inmunológico innato, como los macrófagos, que pertenecen a la primera línea de defensa contra

patógenos invasores. *C. glabrata* es capaz de sobrevivir e incluso replicarse dentro de los macrófagos, causando daños bajos y liberación de citosinas.⁽²⁷⁾

Las paredes celulares de los hongos se componen normalmente de una capa de interna y una externa. La interna consiste en quitina y β -glucano ligado a la capa exterior, que se compone de proteínas. Estas capas de pared celular no sólo proporcionan a las células soporte estructural y protección sino que también pueden prevenir o provocar fuertes respuestas inmunoestimuladoras. Las alteraciones en la accesibilidad pueden ser responsables de una mayor activación de los macrófagos y una actividad antimicrobiana más potente. Además, los macrófagos pueden ser activados por una respuesta proinflamatoria. En particular, el β -glucano desempeña un papel clave en el reconocimiento inmune. El reconocimiento de este componente de la pared celular por los macrófagos y neutrófilos puede desencadenar la fagocitosis, la inducción de citocinas proinflamatorias, y la generación de especies reactivas de oxígeno.⁽²⁷⁾

C. glabrata produce enzimas y moléculas para evadir la muerte por oxidación, lo que puede representar un importante mecanismo de evasión inmune. *C. glabrata* es altamente resistente a la muerte oxidativa. *C. glabrata* posee sistemas antioxidantes grandes provocando que las especies reactivas de oxígeno juega un papel relativamente menor en la muerte de este hongo.⁽²⁷⁾

En general, se puede creer que ningún componente del gen o de la pared celular es responsable de la resistencia de *C. glabrata* a la muerte por macrófagos. Cuenta con una red externa intacta (probablemente constituida por manano) que protege la capa interna del sistema inmunológico y que esta superficie desencadene un mecanismo específico de reconocimiento y absorción, lo que resulta en una fagocitosis eficiente pero no en la muerte de *C. glabrata*.⁽²⁷⁾

C. glabrata, no tiene receptores conocidos para el hemo. Sin embargo, se ha descrito la expresión de hemolisina. Además, aunque la vía reductora está presente, no se sabe que *C. glabrata* utilice ferritina o transferrina como fuentes de hierro. Curiosamente, al igual que *C. albicans*, puede unirse a los xenosideróforos (es un proceso de transporte activo, siendo severamente inhibido en la presencia de venenos metabólicos) de origen fúngico como hidroxamato, ferricromo, ferrirubin o coprogen. Esta unión aumenta significativamente la adaptabilidad y la supervivencia dentro de los macrófagos después de la fagocitosis subsiguiente.⁽²⁸⁾

C. glabrata sigue una estrategia de sigilo en la infección. No causa daño epitelial extenso, probablemente debido a su carencia de una forma invasora de crecimiento. No provoca una respuesta inmune fuerte en epitelios humanos reconstituidos *in vitro*, y puede residir dentro de macrófagos sin destruirlos inmediatamente. Cuando se trata de suministro de nutrientes en el huésped, *C. glabrata* se basa en la autofagia y en algunos mecanismos de absorción de nutrientes no caracterizados hasta el momento, pero no parece provocar un daño tisular rápido para liberar nutrientes de las células huésped. Genómicamente, *C. glabrata* muestra algunas de las características de un comensal especializado o patógeno de los seres humanos. Una posible opción es que *C. glabrata* atrae a los macrófagos, que altera sus funciones para usar como un "caballo de Troya", para esconderse de la vigilancia inmunológica y propagarse a los órganos.⁽²⁸⁾

C. glabrata es internalizado por los macrófagos, modifica el proceso normal de maduración del fagosoma. Permanece en un organelo no acidificado que carece de marcadores lisosómicos típicos tales como catepsina D. Un proceso similar a *Histoplasma capsulatum* y bacterias como *Mycobacterium spp.* *C. glabrata* no sólo sobrevive, sino que se replica dentro del fagosoma hasta que el fagocito finalmente estalla. Otras estrategias de supervivencia incluyen la expresión de una catalasa altamente activa y la producción de pigmentos, que

pueden contrarrestar la explosión oxidativa de los fagocitos. Además, la respuesta de citoquinas de los macrófagos a *C. glabrata* in vitro es mucho menor que durante la interacción con *C. albicans*. Consistentemente, infecciones con *C. glabrata* sólo conducirá a una respuesta de citoquina pro-inflamatoria transitoria, y sólo una afluencia menor de células efectoras inmunes.⁽²⁸⁾ Este tipo de candida ha logrado desarrollar adhesinas específicas que dependen de diferentes señales para ser identificadas por el huésped. Tras la detección de un ambiente “anfitrión”, se expresan adhesinas que se unen a las células del huésped.⁽²⁸⁾

C. glabrata es a la vez un hongo fúngico comensal y un patógeno oportunista que puede resistir las actividades del sistema inmunológico. Por ejemplo, *C. glabrata* puede sobrevivir a la fagocitosis y se replica dentro de los macrófagos. Sin embargo, los mecanismos subsecuentes a la supervivencia intracelular no son claros. En el trabajo realizado por la Dra. Katja Seider, se utilizó un enfoque genómico funcional para identificar determinantes de *C. glabrata* necesarios para la supervivencia dentro de macrófagos derivados de monocitos humanos mediante la detección de un conjunto de 433 mutantes. Se identificaron 23 genes que se requieren para resistir la muerte por los macrófagos. Basado en homologías con *Saccharomyces cerevisiae* ortólogos, estos genes están implícitamente implicados en la biosíntesis de la pared celular, la homeostasis del calcio, la respuesta nutricional y en el estrés, la glicosilación de proteínas o la homeostasis del hierro. Los resultados indican que la evasión inmune es un aspecto clave de *C. glabrata* en su virulencia y que el aumento del reconocimiento inmunológico provoca un aumento de las actividades antifúngicas por los macrófagos. Además, la resistencia al estrés y la adquisición eficiente de nutrientes, en particular, la captación de hierro, son cruciales para la supervivencia intrafagosomal de *C. glabrata*.⁽²⁹⁾

Para la supervivencia dentro de los macrófagos se reveló un conjunto de 23 genes con funciones contra el estrés, la pared celular y la arquitectura de la

membrana, la glicosilación, todas las funciones previstas para estar involucrado en la resistencia a las duras condiciones del fagosoma. Los genes implicados en la integridad de la superficie celular y la resistencia al estrés son importantes para la supervivencia a los macrófagos. Las alteraciones de las composiciones de las paredes celulares indujeron tanto la producción de especies reactivas de oxígeno como de TNF- α (es una proteína del grupo de las citosinas que interviene en la inflamación, la apoptosis y la destrucción articular secundarias a la artritis reumatoide, así como en otras patologías), resaltando la importancia de la pared celular como una barrera que protege las levaduras del reconocimiento inmunológico.⁽²⁹⁾

DISUCIÓN

Después de la revisión bibliográfica realizada podemos afirmar que el sistema inmunológico y los microorganismos han evolucionado a la par. Mientras el sistema inmunológico se ha vuelto altamente específico para la destrucción de numerosos microorganismos. Los microorganismos han logrado desarrollar nuevas estrategias para evitar la muerte por parte del sistema inmunológico como lo indican los estudios realizados por el Dr. Carvalho-Filho donde se describe el descubrimiento de la proteína HmuY como un factor importante en la virulencia de la bacteria *P. gingivalis* incluso esta proteína es clave para la evasión del sistema inmunológico por la bacteria. En contra parte no estoy de acuerdo con los trabajos del Dr. Ju Young Jang donde sugiere que *P. gingivalis* invade los fibroblastos gingivales como principal mecanismo de evasión. El desarrollo de la tecnología y las investigaciones han ayudado mucho a identificar los procesos por el cual los microorganismos estudiados logran evadir el sistema inmunológico. Un ejemplo es la identificación del *quorum sensing* y su participación clave en la virulencia de las bacterias. Debido a que este mecanismo le ha conferido a las bacterias a actuar en colonia e incluso a comportarse como un microorganismo multicelular como lo menciona el Dr. Vincent Leung. Es importante desarrollar nuevas tecnologías para lograr una total desinfección de los conductos radiculares, debido a que las actuales no logran garantizar la eliminación total de colonias de *E. fecalis* lo que provoca una reincidencia en tratamientos endodónticos. La convivencia del hombre con el virus del herpes simple ha provocado una estrecha relación entre el sistema inmunológico y el virus. Debido a que cerca de un 100% de la población ha estado en contacto con el virus este pasa desapercibido por el sistema inmunológico en etapas primarias de la infección lo que le permite al virus sobrevivir y propagarse a diferentes organismos. Por lo que se puede deducir que este virus evolucionó con el sistema inmunológico para su alta adaptabilidad en el cuerpo humano sin ser detectado y permanecer latente a

lo largo de toda la vida del organismo infectado. Para finalizar la aparición de nuevos colonizadores oportunistas como *C. glabrata* debe ser estudiado a fondo, ya que las estrategias que utiliza este microorganismo para evadir el sistema inmunológico son muy interesantes. Debido a que esta cándida puede soportar la fagocitosis y sobrevivir dentro de las células dendríticas. Para poder desarrollar una infección sigilosa y aprovechar un desequilibrio para su propagación.

CONCLUSIÓN

Esta batalla entre el sistema inmunológico y los microorganismos está lejos de terminar debido a que ambas partes han evolucionado conjuntamente desarrollando diferentes sistemas de eliminación y defensa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular, octava edición. Barcelona: Elsevier España; 2015. VI, 537 p. p.
2. Owen JA, Stranford SA, Punt J, Jones PP, Rivera Muñoz B. Kuby inmunología. 7^{ed} ed. México etc.: McGraw Hill Interamericana; 2014.
3. Blengio Pinto JR, Melnick JL, Jawetz E, Adelberg EA, Carroll KC. Jawetz, Melnick y Adelberg microbiología médica. 27^{ed} ed. México: McGraw-Hill; 2016. xii, 850 páginas p.
4. <http://tolweb.org/tree/>
5. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. 7^{ed} ed. Barcelona: Elsevier; 2014. X, 872 p. p.
6. Lamont RJ, Hajishengallis G, Jenkinson HF. Oral microbiology and immunology. Second edition. ed. Washington, DC: ASM Press; 2014. xxvi, 504 pages p.
7. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. Immunol Lett. 2014;162(2 Pt A):22-38.
8. Ryan KJ, Ray CG, Sherris JC. Sherris medical microbiology. 6th ed ed. New York: McGraw Hill Medical; 2014. X, 994 p. p.
9. Marsh PD, Martin MV. Microbiología oral. 5^{ed} ed. Venezuela etc.: Amolca; 2011. IX, 222 p. p.
10. Leung V, Dufour D, Lévesque CM. Death and survival in *Streptococcus mutans*: differing outcomes of a quorum-sensing signaling peptide. Front Microbiol. 2015;6:1176.
11. Baker, J., Faustoferri, R. and Quivey, R. (2016). Acid-adaptive mechanisms of *Streptococcus mutans*-the more we know, the more we don't. Molecular Oral Microbiology, 32(2), pp.107-117.
12. Prats Pastor G. Microbiología y parasitología médicas. Madrid etc.: Panamericana; 2013. XX, 581 p. p.
13. Cole JN, Nizet V. Bacterial Evasion of Host Antimicrobial Peptide Defenses. Microbiol Spectr. 2016;4(1)
14. Silva, N., Abusle, L., Bravo, D., Dutzan, N., García-Sesnich, J., Vernal, R., Hernández, M. and Gamonal, J. (2017). Host response mechanisms in periodontal diseases. .

15. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(3):408.
16. Nibali L. Aggressive Periodontitis: microbes and host response, who to blame? *Virulence.* 2015;6(3):223-8.
17. Sochalska M, Potempa J. Manipulation of Neutrophils by *Porphyromonas gingivalis* in the Development of Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:197.
18. Carvalho-Filho PC, Gomes-Filho IS, Meyer R, Olczak T, Xavier MT, Trindade SC. Role of *Porphyromonas gingivalis* HmuY in Immunopathogenesis of Chronic Periodontitis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:7465852.
19. Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol.* 2016;8:33029.
20. Jang JY, Baek KJ, Choi Y, Ji S. Relatively low invasive capacity of *Porphyromonas gingivalis* strains into human gingival fibroblasts in vitro. *Arch Oral Biol.* 2017;83:265-71.
21. Khalifa L, Shlezinger M, Beyth S, Houry-Haddad Y, Copenhagen-Glazer S, Beyth N, et al. Phage therapy against *Enterococcus faecalis* in dental root canals. *J Oral Microbiol.* 2016;8:32157.
22. Ali L, Goraya MU, Arafat Y, Ajmal M, Chen JL, Yu D. Molecular Mechanism of Quorum-Sensing in *Enterococcus faecalis*: Its Role in Virulence and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5).
23. Bjorn G, Herpesviruses: latency and reactivation viral strategies and host response. *Coaction.* 2013;1-9 .
24. Münz C, Chijioke O. Natural killer cells in herpesvirus infections. *F1000Res.* 2017;6.
25. Arenas Guzmán R. *Micología médica ilustrada.* 5* ed ed. México etc.: McGraw-Hill Interamericana; 2014. XIII, 448 p. p.
26. Bonifaz Trujillo A. *Micología médica básica.* 4 ed ed. México etc.: McGraw-Hill; 2012. 583 p. p.
27. Kasper L, Seider K, Hube B. Intracellular survival of *Candida glabrata* in macrophages: immune evasion and persistence. *FEMS Yeast Res.* 2015;15(5):fov042.
28. Brunke S, Hube B. Two unlike cousins: *Candida albicans* and *C. glabrata* infection strategies. *Cell Microbiol.* 2013;15(5):701-8.

29. Seider K, Gerwien F, Kasper L, Allert S, Brunke S, Jablonowski N, et al. Immune evasion, stress resistance, and efficient nutrient acquisition are crucial for intracellular survival of *Candida glabrata* within macrophages. *Eukaryot Cell*. 2014;13(1):170-83.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

NK	<i>Natural killer</i>
HSV	Virus del herpes simple
LPS	Lipopolisácarido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Ig	Inmunoglobulinas
TLR	<i>Toll-like receptors</i> (receptores tipo Toll)
TCR	Receptor de células T
CD	Cúmulo de diferenciación
IL	Interleucina
PAMP	Patrones moleculares asociados con agentes patógenos
DAMP	Patrones moleculares asociados con daño
PRR	Receptor de reconocimiento de patrones
LRR	Repetición rica en leucina
ROS	Especies reactivas a oxígeno
RNS	Especies reactivas de nitrógeno
TNF	Factor de necrosis tumoral
MBL	Lectina de unión a manosa
CRP	Proteína C reactiva
CSP	Péptido estimulante de competencia
QS	<i>Quorum-sensing</i>
GTF	Glucosiltransferasas

GBP	Proteínas de unión al glucano
ICAM	Molécula de adhesión intracelular
LBP	Proteína de unión a lipopolisacárido
AMP	Péptidos antimicrobianos
OBL	Osteoblastos que forman hueso
PPAD	<i>P. gingivalis</i> peptidil-arginina desiminasa
PMN	Células polimorfonucleares
CCL2	Citoquina inducible pequeña A2
Rbr	Rubreritrina
DC	Células dendríticas
Th	Células T auxiliares
RANK	Receptor activador del factor nuclear κ B
IFN	Interferón
AS	Sustancia de agregación
VRE	Enterococos resistentes a la vancomicina
RNA	Ácido ribonucleico
CRISPR	Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente espaciadas
EBV	Virus de Epstein-Barr
CMV	Citomegalovirus
VZV	Virus de la varicela zoster
HHV	Virus del herpes humano

EBNA-1	El antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr
MHC	Complejo principal de histocompatibilidad
PHR	Respuesta de inanición de fosfato