



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EL PANORAMA INMUNOLÓGICO EN LA
REGENERACIÓN PERIODONTAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

SILVIA LUZ SANTOYO BURGOS

TUTORA: Dra. MARÍA DOLORES JIMÉNEZ FARFÁN

*Vo Bo.
Jiménez*

Cd. Mx.

03 Dic 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Dedico el presente trabajo a los compañeros de ruta que han formado parte de mi en todo este proceso y trayectoria universitaria, A mi familia por su confianza, apoyo incondicional, esfuerzo y amor que gracias a ellos he logrado todo lo que soy, profesional y humanitariamente, siempre estaré orgullosa de mis orígenes y buscaré mejorar para ustedes. A mis pacientes que a lo largo de esta formación me brindaron su confianza, paciencia y compromiso para lograr tratamientos exitosos. A mis amigos y profesores por todo el conocimiento brindado y por el optimismo que me otorgaron en los momentos difíciles. A mi tutora por su apoyo y guía en el proceso de lograr esta gran meta profesional.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | iv |
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| CAPÍTULO 1. La reparación y la regeneración periodontal..... | 2 |
| 1.1 Componentes inmunitarios en la regeneración periodontal..... | 4 |
| CAPÍTULO 2. Homeostasis inmunológica en los tejidos periodontales..... | 6 |
| 2.1 Mecanismos de autoinmunidad dependientes de microorganismos..... | 8 |
| 2.1.1 Mimetismo molecular..... | 8 |
| 2.1.2. Translocación microbiana..... | 9 |
| 2.1.3. Sobreproducción de autoantígenos..... | 10 |
| 2.1.4. Superantígenos..... | 11 |
| 2.1.5. Activación e inhibición de receptores..... | 12 |
| 2.2. Mecanismos de autoinmunidad que dependen del huésped..... | 12 |
| 2.2.1. Desregulación de los Toll-like Receptors (TLRs)..... | 12 |
| 2.2.2. Sobreproducción de citocinas..... | 13 |
| 2.2.3. Activación del espectador..... | 14 |
| 2.2.4. Expansión del epítipo..... | 15 |
| CAPÍTULO 3. El sistema inmunológico ante agentes infecciosos..... | 17 |
| 3.1 Receptores de la inmunidad innata y sus ligandos..... | 17 |
| 3.2 Mecanismos de muerte celular..... | 24 |
| 3.2.1 Apoptosis..... | 24 |
| 3.2.2 Necrosis..... | 29 |

| | |
|---|----|
| 3.2.3 Necroptosis..... | 30 |
| 3.2.4 Autofagia..... | 32 |
| 3.2.5 Piroptosis..... | 36 |
| 3.2.6 NETosis..... | 41 |
| CAPÍTULO 4. Consideraciones inmunológicas para la regeneración periodontal..... | 44 |
| 4.1 Factores locales y sistémicos que afectan el proceso de cicatrización..... | 44 |
| 4.2. Opciones terapéuticas para la regeneración periodontal..... | 46 |
| 4.2.1. Derivado de la matriz del esmalte (DME)..... | 46 |
| 4.2.2. Colágeno..... | 46 |
| 4.2.3. Productos derivados de la sangre..... | 47 |
| CONCLUSIONES | 49 |
| REFERENCIAS | 50 |

RESUMEN

La cicatrización de heridas es un proceso multifactorial que involucra diversos tipos de células y mediadores biológicos, en donde nuestro sistema inmunológico interviene de diversas formas para mantener y restaurar la homeostasis en los tejidos lesionados. En la regeneración periodontal, el clínico busca guiar la neoformación de los tejidos periodontales perdidos a causa de diversos factores locales y/o sistémicos. En esta revisión destacamos diversos mecanismos inmunológicos que intervienen con el pronóstico del tratamiento quirúrgico y nos lleva a plantearnos nuevas preguntas de cómo podríamos ayudar a lograr una respuesta inflamatoria regulada encaminada a una regeneración periodontal exitosa y duradera.

INTRODUCCIÓN

La comprensión de cómo los seres vivos tienen la capacidad de promover mecanismos celulares tanto a la reparación como a la regeneración de estructuras, que en algunos casos son vitales, ha llevado a un campo amplio de estudio. La gama de opciones que se tienen hoy en día para ofrecer una mejora en la calidad de vida de las personas recae en gran medida sobre el entendimiento y análisis del funcionamiento de éstas desde distintos puntos de vista, incluyendo el contexto celular y molecular.

El clínico está obligado a ser extraordinariamente hábil para seleccionar y aplicar la técnica que mejor resuelva el problema de cada paciente. Para ello, deberá echar mano de su experiencia basada en el conocimiento. Resulta paradójico que no en pocas ocasiones, la aplicación de las técnicas deja de lado un aspecto esencial de cualquier terapia: la forma en que el individuo responde a ella a partir de su propio sistema de defensa. Es decir que a pesar del control exhaustivo de los factores extrínsecos que pudieran llevar al fracaso, se deja de lado el papel del sistema inmunológico que puede no siempre jugar a favor del paciente. Si partimos del hecho concreto de la capacidad del sistema inmunológico para defender al individuo ante agentes lesivos, ¿por qué algunos tratamientos periodontales encaminados a regenerar no son exitosos aun cuando aparentemente todas las variables para la aplicación de éstos han sido controladas? ¿Será que la forma en que el sistema inmunológico interpreta las señales generadas por los propios tejidos no siempre favorece al huésped?

Esta revisión actualizada tiene como objetivo profundizar sobre el papel del sistema inmunológico en la regeneración periodontal, destacando la participación clave de los mecanismos inductores y promotores de la inflamación.

CAPÍTULO 1.

La reparación y la regeneración periodontal.

El sistema inmunológico tiene un papel fundamental al favorecer la viabilidad y capacidad para mantener y restaurar la homeostasis tisular tanto en condiciones de esterilidad como en presencia de agentes infecciosos. Lo interesante es la ambivalencia que puede presentar al momento de protegernos: llevar de nuevo a la homeostasis reintegrando la normalidad o, iniciar una serie de eventos que al prolongarse en el tiempo puedan derivar en procesos indeseados o patológicos retroalimentados por el mismo sistema inmunológico.

En la cicatrización de una cirugía periodontal interviene el sistema inmunológico con diversos mediadores humorales y celulares con el fin de reparar y volver a la homeostasis tisular. Esto se logra con una serie de procesos que promueven la inflamación, la formación de tejido de granulación y la maduración de este último que culmina en el mejor de los casos, en una curación exitosa (1).

El tratamiento periodontal convencional, tanto quirúrgico como no quirúrgico busca una reducción de la profundidad de sondaje y un aumento de la inserción clínica, lo cual a nivel histológico se observa como la formación de un epitelio de unión largo, sin que se produzca una neoformación previsible del periodonto. En cambio, cuando hablamos de un tratamiento de regeneración periodontal se hace referencia a aquellos métodos destinados a posibilitar una neoformación de los tejidos de soporte dentario (cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar) (2), procesos en los que la maquinaria de defensa de nuestro cuerpo debe mantener la integridad y alcanzar el éxito de la neoformación tisular. Una desregulación de esta respuesta inmunitaria puede derivar en la destrucción patológica de los tejidos.

En la periodontitis, la reabsorción del hueso alveolar se acompaña de inflamación gingival, que provoca la ruptura de la inserción periodontal. En teoría, los defectos periodontales (incluidos los tejidos blandos y los tejidos duros) no pueden regenerarse a la estructura original mediante reparación (1). Por otro lado, la cicatrización en la cavidad oral se lleva a cabo en contacto con millones de microorganismos, lo cual puede ser completamente perjudicial en condiciones disbióticas (3).

En comparación con las heridas en la piel, las heridas en mucosa oral cicatrizan mediante una reepitelización y un remodelado de los tejidos más rápidos debido a la presencia de factores de crecimiento y diversas proteínas salivales con propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias, lo que además resulta en cicatrices casi imperceptibles (1, 4). El patrón de cicatrización en la cirugía periodontal se divide en cicatrización primaria y cicatrización secundaria. En el primer caso sucede cuando el tejido gingival se reemplaza casi perfectamente después de la intervención quirúrgica, mostrando una curación rápida con poca o ninguna cicatriz (5). La cicatrización secundaria ocurre cuando el sitio de la herida no está cubierto por tejido epitelial. La curación posterior al tratamiento periodontal involucra directamente al sistema inmunológico del individuo, a diversos componentes celulares de tejidos duros y blandos, la matriz extracelular (MEC) y factores de crecimiento. Este proceso consta de cuatro fases: hemostasia, inflamación, proliferación celular, remodelación y maduración de la herida (6). La remodelación ósea resulta de una sincronización celular estricta de osteoclastos y osteoblastos. Los osteoclastos dedicados a la resorción ósea y los osteoblastos mediante la formación de hueso. Su desregulación puede provocar osteólisis patológica en la que la inflamación tiene un papel fundamental en la promoción de la destrucción ósea alveolar. El hueso alveolar se encuentra en constante remodelación debido a sus funciones conjuntas con el diente, encía y ligamento periodontal. Este hueso soporta un constante estrés mecánico y

distintos tipos de agresiones potencialmente patológicas, lo que aumenta su complejidad en la defensa del huésped y la remodelación ósea (7).

1.1 Componentes inmunitarios en la regeneración periodontal.

La regeneración periodontal consiste en la reproducción o reconstitución de una parte perdida o dañada del periodonto con el fin de restaurar su arquitectura y función (8). Se clasifica en regeneración tisular guiada consistente en procedimientos que intentan regenerar las estructuras periodontales perdidas, a través de una respuesta tisular diferencial (GTR) y la regeneración ósea guiada (GBR) enfocada en injertos óseos y aumento de crestas alveolares en zonas edéntulas. Eventualmente las células que tienen la capacidad de formar cemento, ligamento periodontal y hueso deben migrar al sitio del defecto y activar el potencial de diferenciación de las células progenitoras. No obstante, para evitar que las células epiteliales inhiban su proliferación y diferenciación se coloca una membrana para la repoblación, proliferación y diferenciación celular selectiva, además de proporcionar un buen entorno para la cicatrización actuando como un colgajo gingival de doble capa mejorando la estabilidad del coágulo de sangre y previniendo la invasión bacteriana (1).

Después de la implantación de biomateriales, en los tejidos periodontales se produce una inflamación aguda que activa la cascada del complemento y la coagulación. A la entrada de los neutrófilos se liberan enzimas y compuestos oxidativos que degradan el material y, se liberan citocinas y quimiocinas que reclutan y activan monocitos que se diferencian en macrófagos. Los macrófagos degradan los biomateriales cuando se exponen a partículas pequeñas ($<5\mu\text{m}$) por fagocitosis y al exponerse ante cuerpos extraños de gran tamaño ($>10\mu\text{m}$), se fusionan para formar células gigantes de cuerpo extraño (FBGC), para ampliar el área de contacto con el biomaterial y así mejorar su capacidad fagocítica (9, 10, 11,12).

Otros factores pueden incrementar y eficientar la fagocitosis, tales como moléculas de la vía de las lectinas y del sistema del complemento (13). Las FBGC liberan especies reactivas de oxígeno (ROS) y enzimas degradantes que incluyen metaloproteinasas de la matriz (MMP), por lo que tienen una participación importante en la degradación de las membranas de barrera (14).

Asimismo, el material implantado desencadena la liberación de histamina desde los mastocitos, lo que favorece el reclutamiento de más células inflamatorias. Las células presentadoras de antígenos (APC) estimulan la activación de linfocitos T, su proliferación y diferenciación a linfocitos Th2. Ambas células secretan citocinas que contribuyen a reclutar predominantemente monocitos (15). La IL-13 se clasifica como una citocina tipo 2 liberada principalmente por las células Th2 inductoras de respuestas inmunitarias tipo 2 (16).

Se ha demostrado que la neutralización de IL-13 suprime la capacidad de degradación de las FBGC, lo que evita la degradación de la membrana de colágeno como una estrategia de inmunomodulación guiada (9).

Las membranas desempeñan un papel fundamental como barreras mecánicas en la regeneración tisular guiada (GTR) y la regeneración ósea guiada (GBR) para evitar el crecimiento de tejido no deseado. Como barrera mecánica, el hecho de que puedan mantener su integridad de manera adecuada para garantizar el crecimiento del tejido óseo afecta directamente el resultado de la GTR/GBR (17). La reabsorción prematura de la membrana provocará fallos en la regeneración tisular (por ejemplo, el crecimiento interno de tejidos blandos), mientras que la degradación retardada dará lugar a una mayor tasa de exposición a la membrana y consecuentemente mayor inflamación. Por lo tanto, es esencial manipular y guiar la degradación de la membrana de barrera durante los procesos de GTR/GBR para inducir un entorno regenerativo favorable para la formación de hueso (18).

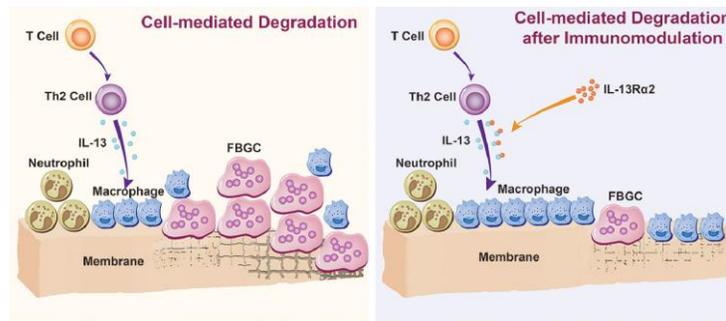


Figura 1. El proceso de degradación de la barrera de membrana, antes y después de la inmunomodulación, permite que el fenotipo TH2 predomine y se induzca la síntesis y liberación de IL-13. Esto favorece que los macrófagos conformen células gigantes a cuerpo extraño en el lecho de implantación de la membrana de barrera y la fagociten. El efecto inmunomodulador de la IL13 puede bloquearse mediante el receptor IL-13R α 2, lo que afecta la formación de las células gigantes y la degradación de la membrana. **Fuente original:** (9).

CAPÍTULO 2.

Homeostasis inmunológica en los tejidos periodontales.

El sistema inmunológico es una red dinámica de células con una capacidad múltiple de respuestas para defender al cuerpo contra ataques. Los tejidos orales están constantemente expuestos a diversas señales de naturaleza mecánica como resultado de la masticación hasta los antígenos provenientes de la dieta y de partículas transportadas por el aire. En condiciones normales el sistema inmunológico debe ser capaz de distinguir entre lo propio y lo no propio. No obstante, diversos factores pueden cambiar esta forma de respuesta normal y llevar al organismo a la autoinmunidad, iniciada a partir de una falla en el reconocimiento de agentes patógenos. Es decir, el organismo puede pasar de un estado de deficiente respuesta inmunológica, a otro en el cual puede atacar a sus propias estructuras (3).

Este ha sido un campo de estudio muy amplio y resulta interesante abordarlo brevemente en esta revisión, toda vez que la falla o rechazo de

algunos tratamientos de regeneración periodontal no parecen tener una explicación muy clara. Desde hace más de 50 años se propuso que la enfermedad periodontal podría tener una base autoinmune debido a la presencia de anticuerpos contra la colágena identificados en pacientes con periodontitis, lo cual podría explicar el efecto destructivo en el hueso alveolar mediante la formación de complejos inmunes (19). El microbioma oral comprende comunidades de microorganismos (biomas) con interacciones muy complejas entre sí y con el huésped, sobre el cual ejercen efectos inmunoestimuladores e inmunomoduladores. En este sentido, es capaz de reclutar células inmunitarias hacia las mucosas, participar en la generación y maduración de tejidos linfoides organizados y, estimular a otros componentes celulares como a las células epiteliales para que produzcan moco y péptidos antimicrobianos que ayuden a mantener la homeostasis (3).

La boca de un individuo sano puede estar colonizada por cientos de especies bacterianas, con variaciones interindividuales resultantes del medio ambiente, la genética, la edad y los estilos de vida. Algunos de estos microorganismos han sido relacionados como partícipes en enfermedades sistémicas. Su presencia en microambientes distintos a su sitio “normal” se conoce como atopobiosis (20, 21).

El desequilibrio inmunológico en el periodonto involucra al microbioma y a factores locales y sistémicos que conducen a la enfermedad periodontal. La enfermedad periodontal es, junto con la caries, uno de los padecimientos bucodentales con mayor prevalencia a nivel mundial. En México se ha reportado hasta en 70% de la población (según la Academia Americana de Periodoncia) y se presenta principalmente en adultos mayores (de 65 años en adelante) (22). Ésta afecta negativamente la salud general de los pacientes, relacionándose con la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y complicaciones en el embarazo, entre otros (23). Hoy en día se puede definir a la periodontitis como el resultado de una disbiosis oral guiada por bacterias inflamatorias que

afectan el desarrollo y resolución de la inflamación, así como la respuesta inmune específica (3). La inflamación descontrolada resulta en la destrucción de los tejidos que rodean y sostienen a los dientes (24), lo que sugiere algunos mecanismos sobre la etiopatogenia de la enfermedad periodontal, entre los que destacan las respuestas autoinmunes. La disbiosis e inflamación crónica pueden desencadenar la autoinmunidad por varios mecanismos. A continuación, se mencionan algunos de ellos dependientes de microorganismos.

2.1 Mecanismos de autoinmunidad dependientes de microorganismos.

2.1.1 Mimetismo molecular.

Este mecanismo ocurre cuando un autoantígeno es muy parecido a un antígeno microbiano o de algún componente del microambiente, haciendo que el antígeno sea reconocido por anticuerpos propios generando una reacción cruzada. El mimetismo molecular es reconocido en la patogénesis autoinmune y también es utilizado por los microorganismos para la evasión inmunológica.

Este fenómeno ha sido ampliamente estudiado en diversas enfermedades: la fiebre reumática debida al reconocimiento cruzado de la proteína M bacteriana y la N-acetilglucosamina de los estreptococos del grupo A con la miosina del miocardio. (25), por infección con *Chlamydia* y el daño cardiaco (26), la esclerosis múltiple debida a infección viral, cuya estructura antigénica comparte características con componentes del sistema nervioso central induciendo desmielinización (27), en diabetes tipo I por la homología en la secuencia de la enzima glutamato decarboxilasa de las células beta del páncreas con la enzima P2-C del virus Coxsackie B (28), entre otras (uveítis autoinmune, espondilitis anquilosantes, Síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico).

Algunas bacterias patogénicas del periodonto tienen estructuras homólogas a las proteínas de choque térmico (HSP) como la GroEL de la *Escherichia coli*. Las proteínas GroEL y Dnak tienen homología a las proteínas HSP60 del periodonto, endotelio y músculo (29). Se ha identificado reactividad cruzada de anticuerpos contra GroEL de *P. gingivalis* y la HSP60 en pacientes con gingivitis, periodontitis y aterosclerosis (30) así como la presencia de células T específicas contra HSP60. No obstante valores bajos de esta reactividad son requeridos para mantener la tolerancia inmunológica ya que estimula a las células Treg en los tejidos periodontales, endoteliales y en músculo liso (31). Otro ejemplo de mimetismo molecular ocurre con la glicoproteína I- β 2 que suprime la coagulación. La leucotoxina C del *A. actinomycetemcomitans* tiene homología con I- β 2 y en pacientes con enfermedad periodontal positivos a este microorganismo tienen anticuerpos elevados, lo que sugiere un papel trombogénico (32) La presencia de anticuerpos contra cardiolipina en pacientes con periodontitis, cuya homología estructural es similar a antígenos de la *P. gingivalis*, asegura un ambiente inflamatorio que activa la vía TLR4. Las enzimas gingipains de la *P. gingivalis* son reconocidas por las IgM naturales y son idénticas a los epítopes de ciertos LDL, por lo que se considera que los patógenos periodontales pueden estimular la aterogénesis (33).

2.1.2. Translocación microbiana.

La presencia de bacterias en sangre se considera fisiológicamente anormal. No obstante, algunos microorganismos como el *Staphylococcus aureus* pueden utilizar algunas células circulantes como los neutrófilos, fenómeno conocido como “caballo de Troya” (21). Este fenómeno facilita no solo la circulación microbiana, sino que les permite alcanzar otros espacios como el intestino e inducir respuestas autoinmunes. En la artritis reumatoide se han identificado proteínas citrulinadas en el colon, pulmones y líquido

sinovial, lo que soporta la hipótesis de que la mucosa del colon puede ser uno de los sitios donde se rompe la tolerancia inmunológica a partir de dicha modificación enzimática (34). En este rompimiento, la microbiota participa produciendo citocinas proinflamatorias con efectos a nivel intestinal y extraintestinal (35). Estos eventos pueden desencadenar la diferenciación de linfocitos B y la producción de anticuerpos dirigidos a la microbiota y tejidos intestinales, incrementando su permeabilidad (36). Se ha identificado la presencia de *H. pilory* en biopsias renales de pacientes con nefritis por lupus (37) y la presencia de anticuerpos contra este microorganismo en las distintas estructuras renales, incluida la membrana basal glomerular (38). La administración oral de *P. gingivalis* en un modelo murino produjo cambios en la microbiota intestinal y en los componentes inmunes, además de inflamación de bajo grado en hígado y tejido adiposo e incremento de la actividad de las células Th17 en intestino de pacientes con artritis autoinmune (39). Esto se explica por la traslocación bacteriana que permite la presencia de su material genético en distintos órganos (40), e incremento sistémico de la IL-6 (41). En otro modelo murino de diabetes tipo I se le administró *P. gingivalis*, lo que generó una disbiosis con el incremento de *Brevibacterium*, *Corynebacterium* y *Facklamia*, agravando el control de la glicemia (42).

2.1.3. Sobreproducción de autoantígenos.

Los microorganismos patógenos producen enzimas, incluidas MMPs capaces de degradar componentes de la matriz extracelular como fibrinógeno, fibronectina y colágena tipo I, generando la aparición de autoantígenos, o modificando químicamente los epítopes producidos a partir de la degradación (43) como ocurre en la citrulinación observada en la apoptosis, necrosis, necroptosis o netosis (que serán descritas más adelante en el texto) (44). Algunos microorganismos pueden activar a células inmunes para producir más MMPs, lo que contribuye al proceso degradativo y potencializa el efecto

proinflamatorio mediante la producción de citocinas y quimiocinas. Estas son secretadas por los macrófagos, quienes reclutan a los leucocitos para liberar proteasas que suman su efecto al de las MMPs (45, 46). Este mecanismo ha sido estudiado en modelos de esclerosis múltiple, artritis reumatoide y diabetes tipo I (32). La citrulinación de proteínas y péptidos se ha encontrado en la artritis reumatoide, glaucoma, nefropatía, miastenia gravis, enfermedad de Alzheimer y psoriasis (47). A nivel sinovial, la aparición de anticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas favorece el desarrollo de la artritis reumatoide, incluso años antes de la manifestación clínica de la enfermedad (48). Particularmente, se ha observado que *P. gingivalis* produce la enzima peptidilarginina desaminasa responsable de la citrulinación (43).

lo que posibilita una asociación entre la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide (44,49). También se han identificados anticuerpos contra proteínas citrulinadas en fluido crevicular de pacientes con periodontitis (50).

2.1.4. Superantígenos.

Son proteínas virales y bacterianas (particularmente Gram positivas) que activan y expanden a los linfocitos T y B mediante el reconocimiento de la región variable de la cadena Vb del TCR (TCR-Vb) y del MHC clase II. No requieren procesamiento intracelular por las células presentadoras de antígeno (CPA). La activación celular genera la producción de grandes cantidades de citocinas reguladoras y efectoras (51). En el tejido gingival de pacientes con periodontitis se ha observado una importante expresión de TCR-Vb (52) aunque hasta hoy no existe asociación directa de los superantígenos como mecanismo patogénico.

2.1.5. Activación e inhibición de receptores.

Moléculas como la CTL4 (cytotoxic T lymphocyte–associated protein 4) y la PD-1 (programmed cell death protein 1) son importantes para el mantenimiento de la homeostasis inmunológica y la respuesta antitumoral. En las infecciones crónicas se promueve la producción de citocinas antiinflamatorias, CTLA4 y PD-1 y, activación de células Treg (53) CTLA4 y PD-1 se expresan en las células T. La primera interactúa con CD8/CD86 de las APC generando anergia, mientras que PD-1 interactúa con PD-L1 y PD-L2 de las APC y células tumorales, lo que envía señales negativas a las células T para evitar un agotamiento de ellas. Se ha reportado incremento de CTLA4 en TCD4 de pacientes con periodontitis (54). Asimismo, se ha evidenciado que polimorfismos en PD-1 se asocian a la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, atopía, artritis reumatoide y esclerosis múltiple (56). La estimulación de linfocitos con *P. gingivalis* incrementó considerablemente la expresión de PD-1/PD-L1 en TCD4, no así en TCD8, además de aumento en la producción de IL-10 (citocina supresora). Estos resultados sugieren un mecanismo inmunosupresor inducido por la propia bacteria, favoreciendo su persistencia en el organismo (57).

2.2. Mecanismos de autoinmunidad que dependen del huésped.

2.2.1. Desregulación de los Toll-like Receptors (TLRs).

La participación de los TLRs en el reconocimiento de patógenos es un mecanismo muy importante que se describe más adelante en este texto, relativo a la muerte celular (“3.1 Receptores de la inmunidad innata y sus ligandos”). No obstante, resulta oportuno mencionar en este apartado, cómo los TLRs pueden fallar y favorecer el desarrollo de enfermedades. Por ejemplo, una falla en el reconocimiento de ácidos nucleicos puede favorecer la inflamación o la autoinmunidad (58) observada en la diabetes autoinmune por

alteraciones del TLR4 (59). Aunque no existen muchos resultados respecto a cómo las alteraciones en la expresión de TLRs pueden favorecer respuestas autoinmunes en las enfermedades periodontales y su relación con otras enfermedades sistémicas, algunos estudios comienzan a dar elementos que abren nuevas posibilidades para explicar la presencia, progresión y gravedad de éstas. Por ejemplo, la activación de las células epiteliales, células de la inmunidad innata y adquirida a través de la expresión de CD14, TLR2 y TLR4 es importante para la generación de gingivitis y periodontitis en presencia de LPS bacterianos periodontales (60, 61, 62). También se ha observado disminución en la expresión de IL-6 e IL-8 (63). La relación de la periodontitis con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide ha evidenciado que la autofagia relacionada al TLR9 mediante la catepsina K puede reducir la destrucción ósea al modular la inflamación (64).

2.2.2. Sobreproducción de citocinas.

La sobreproducción de citocinas como la IL-12 a partir de estímulos provenientes de la microbiota comensal intestinal, puede incrementar la respuesta de las células T a autoantígenos (65). Esta misma citocina se ha asociado a la severidad del daño periodontal (66, 67, 68, 69). Se ha demostrado que la deficiencia de IL-12 en ratones con periodontitis inducida por *P. gingivalis* presentan menor resorción ósea (70). Se ha encontrado que la IL-12 puede inducir la expresión de moléculas inmunosupresoras mediante un mecanismo dependiente de IFN- γ (71,72). Se ha demostrado que macrófagos murinos estimulados con LPS bacteriano liberan bajos niveles de TNF- α y altos niveles de IL-10 (73). Asimismo, la función de las células NK puede alterarse bajo las mismas condiciones debido a la incapacidad de los macrófagos para producir interferones tipo I (27).

El mantenimiento del ratio Th17/Treg es importante para la homeostasis mucosa y hematopoyética. Un desbalance puede generar enfermedades autoinmunes (75), Por ejemplo, la reducción en el número de células Th17 en el intestino de ratón puede favorecer la glomerulonefritis autoinmune (65). Esta citocina es relevante en la patogénesis de la periodontitis, dado que una señalización constante a través de ella puede alargar el tiempo de la respuesta inflamatoria (76). En la enfermedad periodontal, tanto la IL-17 como la IL-17F activan neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos mediante NF-Kb y se incrementa la secreción de IL-6 y TNF- α (77). Además de la IL-6, RANTES participa en la progresión de la gingivitis hacia periodontitis, mediante la producción de IL-1b and TNF- α por los fibroblastos, lo que recluta monocitos y células Th1 (61).

Se ha demostrado que el cambio de perfil de citocinas de las células Treg productoras de IFN γ a Th1 y, de células Th17 productoras de IL-17 a IFN γ está implicado en enfermedades autoinmunes (78, 79). Particularmente es presencia de *P. gingivalis*, la disbiosis generadora de periodontitis está relacionada con un cambio de perfil de IL-17A hacia IFN- γ a partir de células Th1 (80).

2.2.3. Activación del espectador.

El alertamiento temprano que las células infectadas por virus o bacterias hacen a otras células no infectadas para darles instrucciones moleculares se conoce como activación del receptor. Estas instrucciones se relacionan con la producción de citocinas inflamatorias que contribuyen al reclutamiento de células inmunes innatas y específicas (independientes de TCR y BCR). Dichas señales pueden ocurrir por contacto directo célula-célula o por acción paracrina (mediante IFNs)(3).

Algunas moléculas asociadas a patógenos pueden activar a las células T de forma no clásica. De hecho, las células T $\gamma\delta$, TCD4, TCD8 y células MAIT (células invariantes asociadas a mucosas) expresan TLRs (explicados en forma más amplia a lo largo de este texto), lo que demuestra también el uso de mecanismos de señalización innatos por parte de estas células inmunes específicas (81). Los LPS bacterianos pueden activar a los linfocitos T no específicos de antígenos y a las NK, y éstos a su vez pueden activar a las células dendríticas mediante CD86 e IFN- γ (82). Diversas enfermedades se han relacionado con este mecanismo, tales como la artritis reumatoide, LES, diabetes tipo I, hepatitis autoinmune y enfermedad tiroidea autoinmune (140).

2.2.4. Expansión del epítope.

Un mecanismo interesante del origen de la autoinmunidad descansa en la “expansión del epítope”. Este se refiere al proceso de diversificación de respuesta de los linfocitos B y/o T a partir de epítopes dominantes iniciales hacia epítopes secundarios. La expansión del epítope permite optimizar el reconocimiento del antígeno, incrementar la función neutralizante de los anticuerpos y, contribuir a una respuesta inmune más eficiente. La extensión del epítope puede ocurrir dentro de un antígeno o involucrar diferentes antígenos en términos intramoleculares e intermoleculares, respectivamente. A nivel intramolecular consiste en la diversificación de la respuesta inmune en el mismo autoantígeno, mientras que la extensión intermolecular involucra diferentes antígenos de un solo complejo molecular o que colocalizan en un mismo sitio anatómico. La evidencia del papel funcional de la expansión del epítope se relaciona con los aloinjertos (84, 85).

La expansión de epítopes desde un solo auto antígeno hacia múltiples antígenos puede iniciarse a partir de una reactividad cruzada. Asimismo, es complejo evaluar la participación de la expansión de epítopes en enfermedades autoinmunes humanas debido a la probable ocurrencia

temprana de las interacciones. No obstante, la participación de antígenos microbianos puede ser un factor desencadenante.

Los autoantígenos son encontrados frecuentemente como complejos multi antígenos. Las células T específicas para un epítoto específico pueden activar células B que son específicas para otros antígenos diferentes del complejo, permitiendo la producción de autoanticuerpos contra epítotos que inicialmente no habían originado la respuesta inmune(86).

Se ha reportado la presencia de autorreactividad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (87), esclerosis múltiple (88) y mononucleosis infecciosa. En este último caso se han encontrado anticuerpos IgM contra la proteína P542 (antígeno celular hematopoyético) que cruza reactividad con el antígeno nuclear del virus Epstein Barr (EB). Lo interesante es que estos pacientes también presentan auto anticuerpos IgM contra la proteína p554 que no tiene reacción cruzada con antígenos del mismo virus (89, 90). También se ha reportado la relación entre la infección por el virus EB y el lupus eritematoso sistémico. El antígeno nuclear del virus EB (EBNA-1) contiene una secuencia muy similar a una región del antígeno Smith (Sm), que es reconocida por autoanticuerpos presentes en pacientes con LES. La inmunización de conejos con el péptido EBNA-1 genera reactividad cruzada hacia el antígeno Sm que expande una respuesta inmune hacia Sm y nRNP (91). En el pénfigo buloso, la expansión del epítoto parece participar en la severidad de la enfermedad (92) dado que pacientes con ésta desarrollaron después de 12 años, pénfigo foliáceo (93). Otro ejemplo ocurre en la progresión del lupus eritematoso sistémico en el que los pacientes muestran con el tiempo una diversificación en su perfil de autoanticuerpos (91).

Hay dos mecanismos de expansión del epítoto independiente o dependiente de la presentación del antígeno. En el primero, la inflamación y activación mediante citocinas son suficientes para que las células T

reconozcan epítopes crípticos y activen de forma complementaria a los linfocitos B (94). La expansión del epítope dependiente requiere a las APC en tejidos donde no hay destrucción tisular; también activa a las células T y B (95). El daño a los tejidos puede generar expansión del epítope. Se ha observado que el péptido 19 (Pep19) de la HSP60 de *P. gingivalis* puede disparar una respuesta inmune que reconozca otros epítopes (autoantígenos) en pacientes con enfermedad periodontal (30). El Pep19 de *P. gingivalis* puede inducir a que un grupo de células T reconozca autoantígenos (neo-antígenos) de la HSP60 humana (Hu19, Hu9) y ox-LDL en pacientes con periodontitis (96). La infección persistente puede generar la activación de células T específicas a un microorganismo generando daño tisular y liberación de auto péptidos. La inflamación producida puede incrementar la infiltración de células T al sitio de infección y activación no específica de células T autorreactivas. Otra posibilidad durante la infección microbiana puede ser dirigida por el IFN- γ y secretado por las células T y las células infectadas. Esta citocina puede activar a las APC y generar el engullimiento de autoantígenos. El incremento en la producción de proteasas y el procesamiento de los autoantígenos capturados puede resultar en la presentación de autoantígenos crípticos que pueden activar una reacción autoinmune a partir de las células T y B (191).

CAPÍTULO 3.

El sistema inmunológico ante agentes infecciosos.

3.1 Receptores de la inmunidad innata y sus ligandos.

El sistema inmunológico está conformado por componentes humorales y celulares responsables de defender al huésped de los distintos agentes patógenos, además de ser esencial para el desarrollo, vigilancia, protección, regulación, mantenimiento y restablecimiento de la homeostasis. El daño tisular estéril, como el que ocurre por un traumatismo o lesión por isquemia/reperfusión induce una reacción inflamatoria para iniciar la

cicatrización de la herida y/o los mecanismos regenerativos. Si en una lesión tisular se encuentran presentes microorganismos potencialmente lesivos, se desatará una respuesta inmunológica liderada en un principio por la inmunidad innata. Si no fuese suficiente, sumado a una respuesta inflamatoria, se dará inicio a mecanismos específicos de defensa para delimitar el daño y regenerar o reparar lo dañado.

A lo largo de nuestra vida, el recambio celular ocurre de forma constante y regulada para mantener la cantidad de células funcionales. Bajo estas condiciones, la muerte celular generalmente no desata una respuesta inflamatoria. No obstante, cuando un agente lesivo es lo suficientemente extenso e intenso sobre un tejido puede generar apoptosis patológica, inducir necrosis o cualquier otra forma de muerte celular capaz de disparar una reacción inflamatoria con un final impredecible y desfavorable para el paciente (98).

En cuanto a los agentes patógenos, éstos contienen en su estructura diversas moléculas que son reconocidas como extrañas por el organismo, actuando como antígenos inductores de respuestas inmunitarias encaminadas a controlar la infección y su diseminación. Los microbios son reconocidos por el sistema inmunológico a través de moléculas expresadas en sus superficies, llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), tales como lipopolisacárido (LPS), flagelina, dsRNA y, motivos CpG no metilados en el ADN (98). Los PAMPs interactúan con una serie de receptores conocidos como receptores de reconocimiento de patrones (PRR) presentes principalmente en las células presentadoras de antígenos (APCs) como monocitos, macrófagos y células dendríticas (DCs) (99).

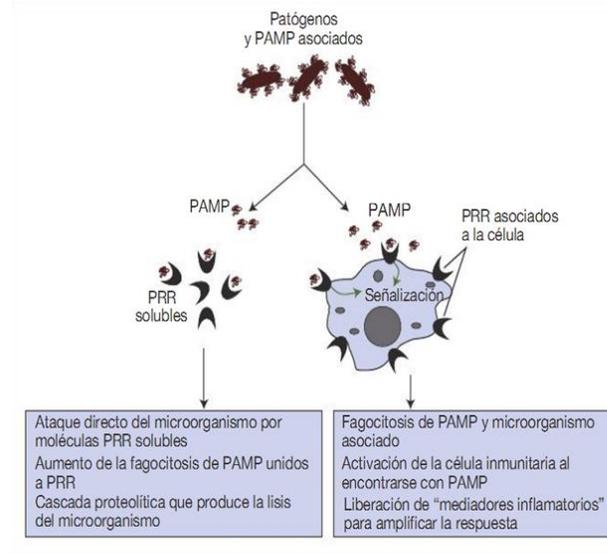


Figura 1.2. Los receptores de reconocimiento de patrón (PRR) detectan patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) e inician las respuestas inmunitarias.

Los PRR pueden ser solubles o estar asociados con células, y pueden promover una variedad de respuestas cuando se encuentran con sus ligandos adecuados.

- **Figura 2.** Los PRRs reconocen los PAMPs, lo que genera distintas respuestas dirigidas a destruir al agente patógeno. **Fuente original:** (100).

Estos receptores conforman una gran familia, entre los que se encuentran los receptores tipo Toll (TLRs), receptores tipo NOD (NLRs), receptores tipo RIG-1 (RLRs), receptores tipo AIM2 (ALRs), receptores tipo lectina C (CLRs) y sensores intracelulares del DNA como cGAS (101,102, 103, 104). La familia TLR comprende 10 miembros (TLR1–TLR10) en humanos y 12 en ratones (TLR1–TLR9, TLR11–TLR13). Los TLRs se localizan en la superficie celular o en los compartimentos intracelulares como en el retículo endoplásmico, endosoma, lisosoma o endolisosoma y pueden reconocer distintos PAMPs (lípidos, lipoproteínas, proteínas y ácidos nucleicos)(105).

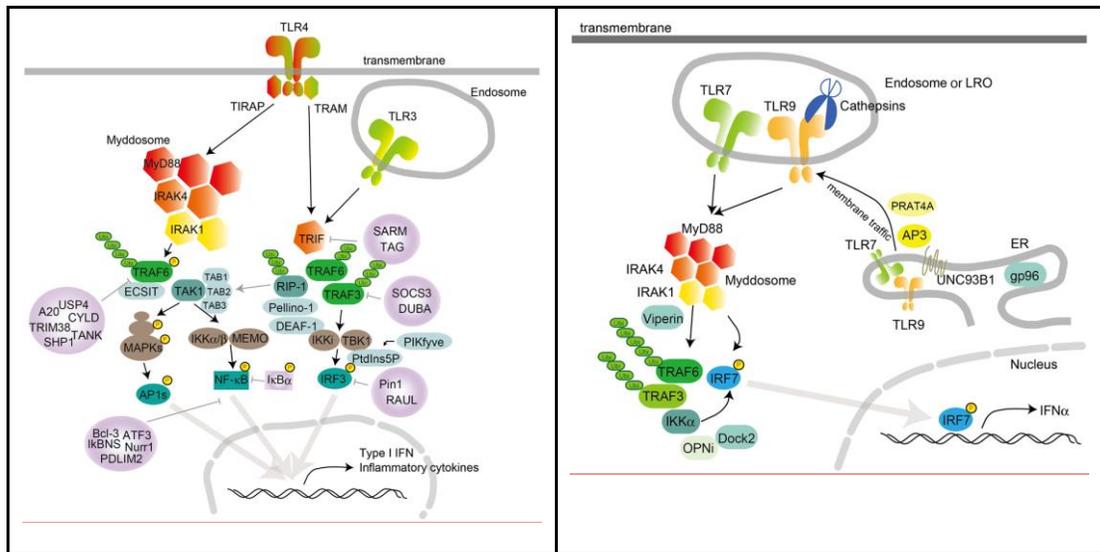


Figura 3. El TLR4 se localiza en la superficie celular y, TLR3 en la endosoma. Se inician señales mediadas por MyD88 (Myddosoma) o TRIF que activan a los factores transcripcionales NF-κB, AP1s e IRF3. Dicha activación da lugar a la expresión de genes del INF-I y otras citocinas inflamatorias (*imagen de la izquierda*). TLR7 o TLR9 se encuentran en los endosomas o lisosomas y su activación también induce la transcripción de citocinas como el interferón alfa (INFa) (*imagen de la derecha*). **Fuente original:** Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Frontiers in Immunology* 2014; 5(461):1-8. doi: 10.3389/fimmu.2014.00461 (106).

Los PRRs inducen una respuesta inmune innata al producir citocinas inflamatorias como interferón tipo I (IFN-I) y otros mediadores que potencian la fagocitosis (107, 108). En esta activación corriente abajo de la señalización participan principalmente las vías NF-κB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos) e IFN-I (102). Estas vías además incrementan la expresión de moléculas MHC y coestimuladoras (109, 110), por lo que el reconocimiento de los PRRs puede también orquestar una respuesta inmune adaptativa específica contra antígenos microbianos (111), mediante la presentación de éstos a los linfocitos Th y Tc (107). Se ha documentado que la activación directa de la señalización de células T a través de TLRs como TLR3, TLR4, TLR7 y TLR9 está relacionada con el agravamiento de enfermedades en modelos de infección, cáncer y autoinmunidad (artritis

reumatoide, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, hepatitis autoinmune y enfermedad tiroidea autoinmune, entre otras (83). Se sugiere que un mecanismo similar de autoinmunidad podría mediar la enfermedad periodontal, a partir de la activación de las respuestas del huésped a los cambios disbióticos, como es el caso de la desregulación de los TLRs y la hiperproducción de citocinas a partir de células inmunes específicas.

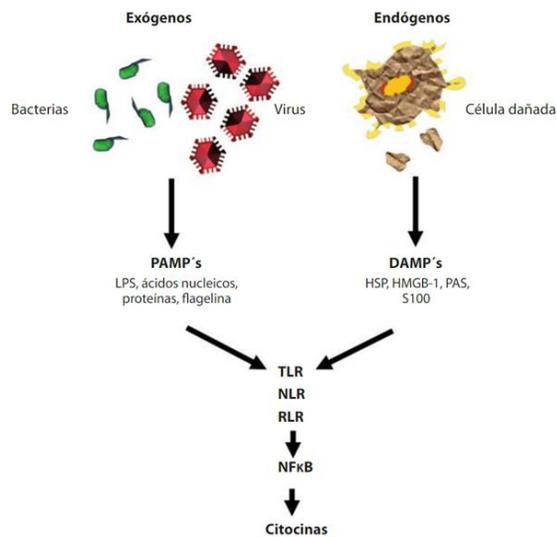


FIGURA 5.2. Los PAMPs y DAMPs, al unirse a los PRR, estimulan al NFκB y se generan citocinas. PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; DAMP: moléculas asociadas a peligro o daño celular; LPS: lipopolisacárido; TLR: receptor tipo toll; NLR: receptor tipo NOD; RLR: receptor tipo Rig-1; NFκB: factor nuclear kappa B; PRR: receptor de reconocimiento de patrones.

Figura 4. PAMPs y DAPMs se unen a los PRR, activan NFκB y se induce la expresión de genes de citocinas proinflamatorias. **Fuente original:** Vega-Robledo GB. Inmunología básica y su correlación clínica. Editorial Médica Panamericana. 2015. (208).

Otro grupo de moléculas de origen endógeno (liberadas por las células del huésped), o exógeno (derivados de patógenos o productos de la matriz extracelular -MEC-) que pueden ser reconocidos por las células de la inmunidad son los DAMPs (patrones moleculares asociados a daño o peligro). Las células necróticas en el tejido dañado liberan DAMPs, tales como HMGB1 (*high mobility group box 1 proteins*, proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad), IL-33, ATP, proteínas de choque térmico, ácidos nucleicos, ácido úrico y productos de degradación de la MEC ocurrida por la destrucción tisular o por la inflamación (98).

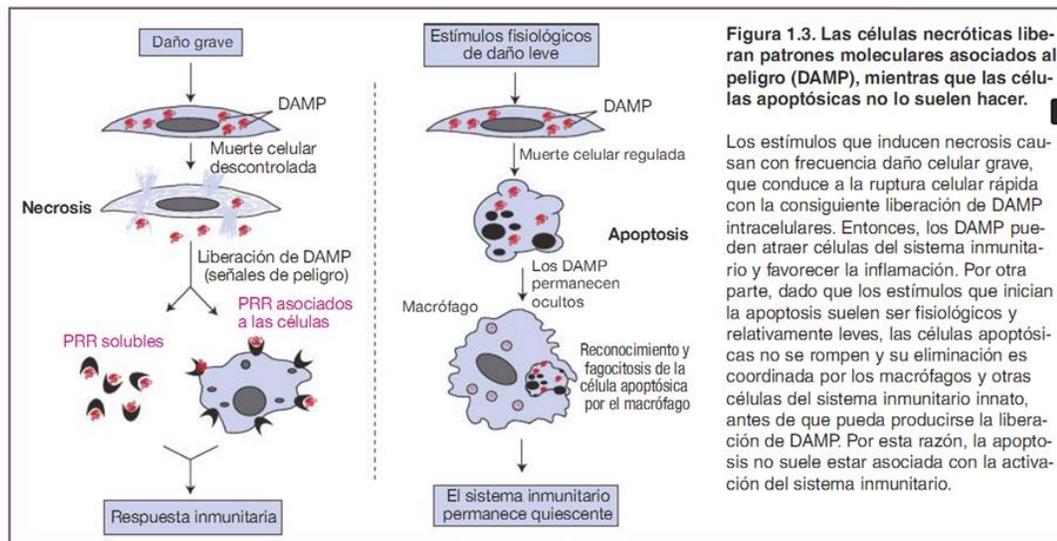


Figura 5. El daño grave a las células puede generar necrosis, lo que expone a los DAMPs. Esta liberación es interpretada como señal de peligro por el sistema inmunológico, quien inmediatamente induce inflamación. Esta respuesta es distinta a la muerte por apoptosis, que al no exponer los DAMPs permite que se reconozca a la célula afectada mediante los macrófagos sin inducir inflamación. **Fuente original:** Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt Inmunología. Fundamentos. Editorial Médica Panamericana. 12ª edición, 2015. (100).

La investigación ha establecido que los TLRs se expresan en los tejidos periodontales (114).

Dado que la encía está constantemente expuesta a los microbios presentes en la biopelícula de la placa, la señalización de los TLRs juega un papel importante en la respuesta inmune innata y el mantenimiento de la salud periodontal. Sin embargo, la sobreproducción de citocinas proinflamatorias debido a la estimulación crónica de los TLRs puede conducir a la destrucción de tejidos (115, 116). Rojo-Botello, et al., demostraron el incremento en la expresión de los TLR-2, -3, -4 y -9 en pacientes con enfermedad periodontal comparados con los individuos sanos. Asimismo, encontraron que los TLR-2, -4 y -9 estaban particularmente elevados en pacientes que presentaban también diabetes tipo 2. Estos valores fueron incluso superiores a los pacientes que padecían diabetes sin enfermedad periodontal. Estos hallazgos son consistentes con la noción de sostener una correlación entre la expresión de TLRs con la gravedad de la enfermedad o con el grado de inflamación (117).

Las deficiencias en la señalización del receptor de reconocimiento de patrones (PRR) que controla la homeostasis al nivel de composición de la microflora, conducen a una mayor susceptibilidad a ciertas enfermedades. Cuando hay una activación inapropiada de la detección de ácidos nucleicos, los TLR pueden causar inflamación patógena y autoinmunidad (118,119). Los TLR que han evolucionado para detectar ácidos nucleicos y el reconocimiento de ADN o ARN microbianos representan claramente una estrategia clave mediante la cual el sistema inmunológico innato detecta la infección; sin embargo, la detección de ácidos nucleicos conlleva el riesgo de autorreconocimiento y autoinmunidad. En conjunto, estos hallazgos muestran que los TLR en el periodonto y sus mecanismos reguladores pueden ser activados o inhibidos por ligandos específicos derivados de bacterias periodontales (120).

Por lo tanto, no se ha establecido un papel específico entre las bacterias o su material genético y la respuesta innata del huésped por los TLR

que conduce a la aparición de respuestas autoinmunes, pero no se puede descartar (3).

3.2. Mecanismos de muerte celular.

El organismo cuenta con distintos mecanismos que permiten la eliminación de células por acontecimientos fisiológicos o patológicos. A lo largo de los años se han desarrollado diferentes clasificaciones de la muerte celular, sin embargo, en la actualidad son tomados en cuenta tanto el tipo de estímulo que induce el proceso de muerte y la maquinaria de señalización involucrada (121). En 2018 el Comité de Nomenclatura sobre Muerte Celular (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD) propuso una nueva clasificación basada en aspectos moleculares (72). De esta forma podemos dividir a la muerte celular en dos tipos: programada y no programada. La muerte celular no programada ocurre generalmente en condiciones de daño físico a los tejidos (123). La muerte celular programada se genera a partir de señales moleculares precisas inductoras de muerte (175). Este tipo de muerte puede ser apoptótica o no apoptótica. En el primer caso, la principal diferencia radica en el mantenimiento de la integridad de la membrana celular, ausencia de inflamación y activación de enzimas con actividad proteolítica.

3.2.1 Apoptosis

La muerte celular por apoptosis es un mecanismo utilizado para eliminar células envejecidas, infectadas, dañadas o transformadas. Las causas de este tipo de muerte se describen en la Figura 6.

Tabla 2. Inductores de la apoptosis

| Fisiológicos | Asociados al daño celular | Terapia | Toxinas |
|--|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - TNF - Ligando de Fas - TGF-beta - Neurotransmisores (glutamato, dopamina) - Ausencia de factores de crecimiento - Pérdida de fijación de la matriz - Ca²⁺ - Glucocorticoides | <ul style="list-style-type: none"> - Golpe térmico - Infección viral - Toxinas bacterianas - Oncogenes: myc, rel, E1A - Factores de transcripción: p53 - Linfocitos T citotóxicos - Agentes oxidantes - Radicales libres - Retirada de nutrientes-antimetabólicos | <ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapéutica (cisplatino, doxorubicina, pleomycina, cyticina arabinosida, metotrexato, vincristina) - Radiación γ - Radiación UV | <ul style="list-style-type: none"> - Etanol - Betaamiloide - Veratridina - 6-OHDA - 3-NP - Metanfetamina |

Figura 6. Factores asociados a muerte celular por apoptosis. **Fuente original:** JOAQUÍN JORDÁN. Apoptosis: muerte celular programada. OFFARM VOL 22 NÚM 6 JUNIO 2003. (125).

Se han identificado tres vías que pueden conducir a la apoptosis: 1. mediante la detección de ligandos endógenos como el factor de necrosis tumoral (TNF), el ligando Fas (FasL) o el ligando inductor de apoptosis relacionado al TNF (TRIAL); 2. por estímulos no dependientes de un receptor; 3. por señales provenientes de linfocitos T citotóxicos. En esta última la activación de receptores de muerte celular programada como PD-1 (Programmed cell Death protein 1) induce la liberación de perforinas y granzimas capaces de destruir células tumorales o que han sido infectadas por virus. Las perforinas forman poros en la membrana citoplasmática a través de los cuales ingresan las granzimas como la granzima B, capaz de inducir la activación de la caspasa 10 (126). Durante la apoptosis se activan un conjunto de reacciones bioquímicas intracelulares, principalmente mediante la activación por proteólisis de enzimas llamadas caspasas (proteasas específicas para aspartatos y cisteínas), que se caracterizan por el mantenimiento intacto de las membranas celulares permitiendo así su eliminación por fagocitosis, consecuentemente en ausencia de inflamación (141). En las fases finales, la célula disminuye considerablemente su volumen y el contenido lisosomal se mantiene intacto, se fragmenta la célula y aparecen los cuerpos apoptóticos (vesículas asociadas a porciones pequeñas de la membrana celular) que son fagocitados por las células vecinas. Estos cuerpos

apoptóticos cumplen la función de contener el material celular y evitar que éste actúe como desencadenante de la muerte de otras células. En la apoptosis, además, el núcleo reduce su tamaño y el DNA se fragmenta por acción de las endonucleasas provocando la partición del ADN a nivel internucleosomal, lo que origina fragmentos de unos 200 pb (128). Las células del sistema inmune pueden inducir este tipo de muerte cuando detectan que una célula ha sido dañada. Los llamados “receptores de muerte” se localizan en la membrana citoplasmática y pueden clasificarse en moléculas cuya activación siempre conduce a la muerte (R-Fas -receptor Fas- y TNF -receptor del factor de necrosis tumoral-), y aquellos que tienen una función fisiológica, pero su sobreactivación puede provocar también la muerte de la célula. En este grupo encontramos a los receptores de glutamato, de trombina y canales iónicos dependientes de voltaje. R-Fas también se conoce como CD95 o Apo1 y pertenece a la superfamilia TNF/NGF (197).

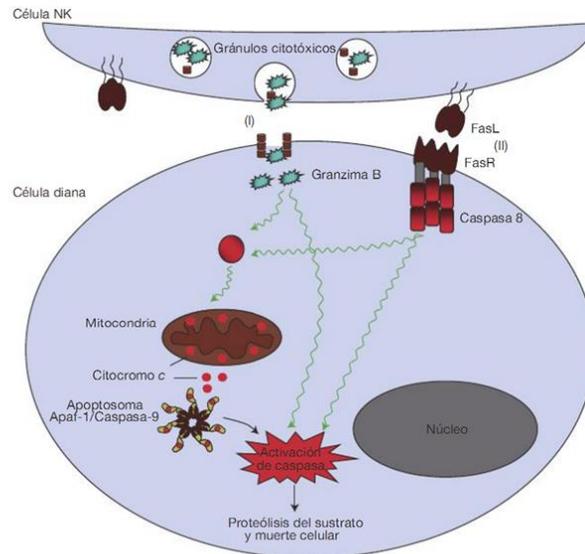


Figura 1.25. Acontecimientos de la transducción de señal implicados en la apoptosis mediada por células *natural killer* (NK).

Figura 7. La célula NK puede inducir apoptosis mediante la liberación de gránulos citotóxicos o mediante la activación de receptores de muerte (ej. FasR) a través de un ligando específico (FasL). Ambos procesos pueden activar la maquinaria mitocondrial o directamente activar a las caspasas que inducen muerte celular.

Fuente original: Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roit IM. Roitt Inmunología. Fundamentos. Editorial Médica Panamericana. 12ª edición, 2015. (100).

En términos generales, tras la activación de R-Fas (unido a L-Fas, miembro de la familia TNF) mediante su dominio de muerte asociado a Fas (FADD), se inicia una cascada de señales intracelulares que activa a las caspasas iniciadoras 8 y 10. Tras la activación de la caspasa 8 pueden ocurrir dos posibilidades: activar la cascada de caspasas efectoras 3 y 7, o actuar sobre la proteína pro-apoptósica Bid (miembro de la familia Bcl-2). La forma truncada de Bid (Bid.) se transloca hacia la mitocondria, donde activa la vía de muerte mitocondrial o intrínseca (130). La vía intrínseca o mitocondrial considerada como independiente de receptores de muerte (aunque ya se explicó previamente que no es así de estricto), se desencadena por estímulos intracelulares (lesiones en el material genético por agentes quimioterápicos, radiación UV, hipoxia, aumento en la concentración del calcio o de especies reactivas de oxígeno o nitrógeno, ceramida, p53 y oncogenes como *c-myc* y miembros de la familia *Bcl2*) (78). La activación de estos segundos mensajeros conduce a la función alterada de organelos como la mitocondria y el retículo endoplásmico y a la alteración de la actividad de cinasas y fosfatasas reguladoras de otras proteínas. En el caso del calcio, cuando incrementa considerablemente a nivel intracelular, genera daños irreversibles y muerte celular dado que puede activar enzimas (proteasas y lipasas) inductoras de la producción de radicales libres y afectar la expresión génica de factores transcripcionales. Por otra parte, el rompimiento del equilibrio entre la generación de radicales libres y los sistemas antioxidantes incrementa la oxidación de proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos. La ceramida sintetizada en el retículo plasmático y mitocondrias se ubica en gran cantidad en la porción interna de la membrana plasmática. Al translocarse hacia la mitocondria genera cambios en el potencial de su membrana y favorece la formación del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial, que conduce a la

apoptosis (131). La proteína p53 (guardián del genoma) es un factor transcripcional activado en respuesta al daño en el ADN. El incremento de p53 induce la expresión de genes como p21/WAF1/Cip1, el cual es un complejo inhibidor de proteínas cinasas reguladas por ciclinas que evitan la entrada al ciclo celular. Este fenómeno es muy relevante, dado que evita que genomas potencialmente dañados, se repliquen. Si esta detención del ciclo celular no es suficiente para reparar el daño genético, p53 induce la muerte celular con la participación de Bid, Bad y Bax. Los cambios bioquímicos que siguen a las señales irreversibles de muerte celular corresponden con la degradación de proteínas y cromatina. Las proteasas relacionadas son las caspasas, calpaínas, granzima B y proteosoma. Las caspasas son una familia de cisteína-proteasas clasificadas como implicadas en la producción de citocinas (caspasas 1, 4, 5 y 13), caspasas activadoras de otras caspasas (caspasas 2, 8, 9 y 10) y, caspasas efectoras o ejecutoras (caspasas 3, 6 y 7). Por su parte, la síntesis de la proteína p53 induce la síntesis de las proteínas Bax y . Estas proteínas incrementan la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa, favoreciendo la liberación citosólica del citocromo *c*, AIF (factor inductor de apoptosis), la proteína Smac/DIABLO y miembros de la familia de las caspasas. Se forma así el apoptosoma (señal irreversible de muerte) que se une a la procaspasa 9 generando su activación como caspasa 9. Se inicia así, la cascada de activación de las caspasas efectoras 3, 6 y 7. Estas activan endonucleasas que fragmentan el DNA y, producen la apoptosis. La liberación del *cyt c* desde la mitocondria hacia el citoplasma es un paso importante en la regulación, ya que activa a Apaf-1 e interrumpe la cadena de transferencia de electrones, reduciendo la producción de energía e incrementando la concentración de ROS (132, 133).

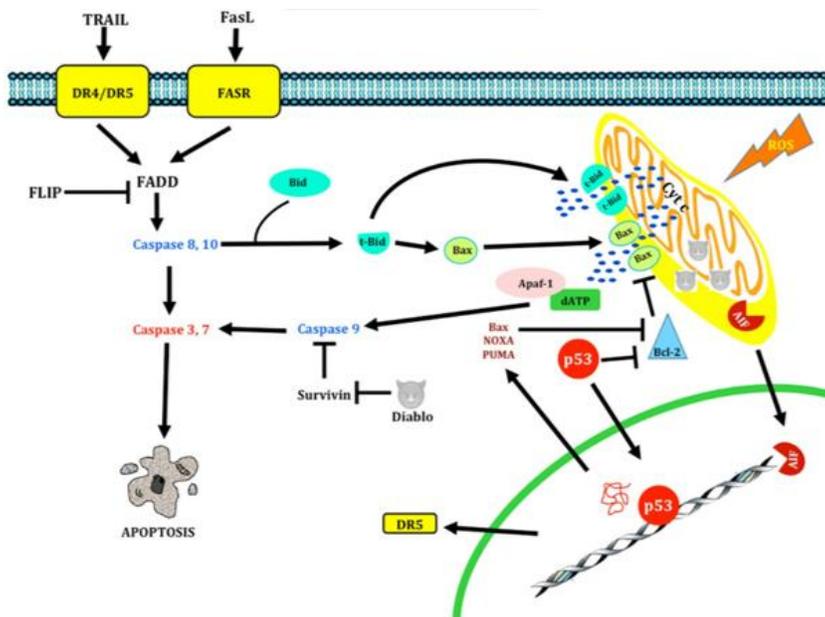


Figura 8. La apoptosis se induce mediante señales extrínsecas o intrínsecas. La primera inicia con la activación de receptores de muerte como TRAIL-R o FasR. La estimulación recluta moléculas como FADD, procaspasa-8, y procaspasa-10, quienes forman el complejo de señalización inductor de muerte. La caspasa 8 activa, puede activar a las caspasas 3 y 7 y/o la proteína Bid (Bid trucado o tBid). Este se trasloca a la mitocondria y favorece la permeabilidad de la membrana mitocondrial con la liberación del citocromo c, y otras proteínas pro-apoptóticas hacia el citoplasma. El citocromo c participa en la formación del apoptosoma (Apaf-1/dATP) y activación de la pro-caspasa 9, que a su vez activa a las pro-caspasas 3 y 7 favoreciendo más la muerte celular. La vía intrínseca se activa por estímulos intracelulares como el daño al DNA, ROS o privación de factores de crecimiento, lo que genera la activación de caspasas efectoras. **Fuente original:** Trejo-Solís et al. Autophagic and apoptotic pathways as targets for chemotherapy in glioblastoma. *Int J Mol Sci* 2018; 19(3773). doi:10.3390/ijms19123773 (134).

3.2.2 Necrosis

Otro mecanismo de muerte celular es la necrosis, en la cual se genera hinchazón de la célula y la mitocondria, degradación del citoesqueleto y núcleo, ruptura de las membranas citoplasmática y de los organelos, y liberación del contenido citoplasmático al espacio extracelular. La necrosis ocurre cuando factores externos superan las condiciones fisiológicas del tejido y someten a la célula a un estrés excesivo e incontrolable, como el calor, el

frío, los estímulos mecánicos, las sustancias químicas, la hipoxia, la radiación ionizante y la irradiación UV. La necrosis es un mecanismo que no requiere la síntesis *de novo* de proteínas y su gasto energético es bajo (135). Se caracteriza por el aumento en el Ca²⁺ intracelular, disfunción mitocondrial, aumento en las ROS y proteólisis inducida por calpaínas (que dependen del calcio) y catepsinas (requieren de un ambiente ácido para funcionar) (159).

3.2.3 Necroptosis

El predominio de la apoptosis como la principal forma de muerte, permite que ésta se lleve a cabo en condiciones tolerogénicas. La necroptosis también llamada “muerte celular necrótica dependiente de RIPK3” se encarga de eliminar células infectadas por patógenos, promover un estado inflamatorio mediante la liberación de DAMPs e inducir el reclutamiento de células fagocíticas al sitio de daño (137). La necroptosis presenta cambios morfológicos similares a la necrosis, pero puede activarse por ligandos diferentes y está regulada por proteínas específicas (138). La activación de receptores de membrana como los TLR3, TLR4, TNFR1, proteína cinasa R (PKR) y DAI (DNA-dependent Activator of Interferon regulatory factors, sensor citoplasmático que activa al sistema inmune innato en presencia de agentes patógenos como los virus RNA) (139) induce la activación de cinasas que fosforilan residuos de serina o treonina de las proteínas RIPKs (Receptor-Interacting Protein Kinases) y que interactúan con otros receptores. RIPK1 y RIPK3 forman un complejo intracelular denominado necroptosoma o necrosoma, el cual induce la activación de la proteína MLKL (Mixed Lineage Kinase Domain Like Pseudokinase). Esta proteína se transporta a la membrana celular para inducir su ruptura y, en consecuencia, la liberación del contenido citoplasmático (61). Numerosos elementos de la señalización apoptótica son compartidos con la necroptosis. Esta vía es altamente regulada por moléculas como FLIP (FLICE-like inhibitory protein), las proteínas A20 y

CYLD (cylindromatosis), y los inhibidores de la apoptosis cIAP1 y cIAP2 (83). Un aspecto interesante de la necroptosis es que requiere la inhibición o alteración de la función de la caspasa 8 para activarse.

La unión de TNFR a su TNF-L induce la vía de señalización de NF- κ B, que involucra la poliubiquitinilación de RIPK1 y NEMO (NF- κ B essential modulator). TNFR1 recluta a la proteína TRAD con el adaptador FADD, que se une a la procaspasa 8. No obstante, la proteína FLIP forma un heterodímero con la caspasa 8 y evita que se inicie la apoptosis. Entonces RIPK1 forma un complejo intracelular con RIPK3, dando lugar al necrosoma. Este último actúa como un transductor de señales necroptóticas, en la cual participan moléculas como MLKL. Los mecanismos completos de las señales corriente abajo de la necroptosis continúan sin ser plenamente identificados.

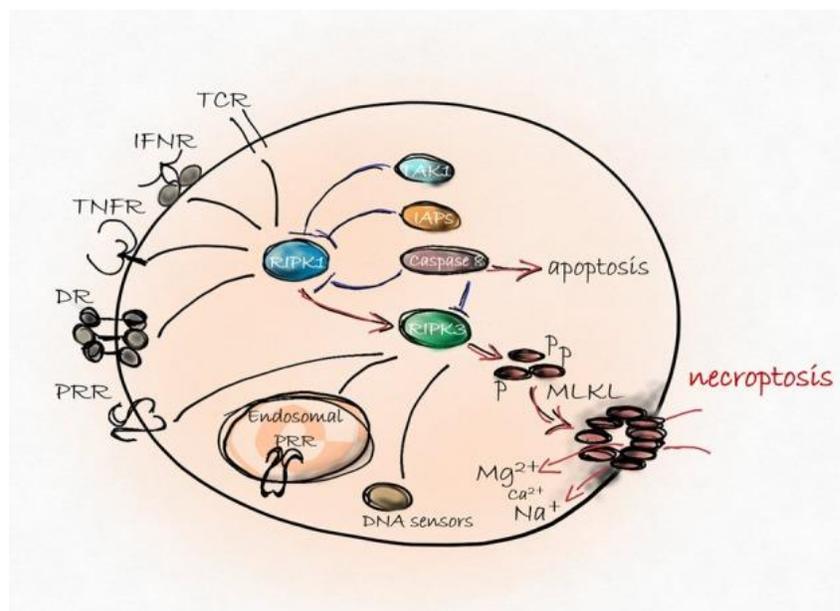


Figura 9. La necroptosis es activada por diversas señales extra e intracelulares capaces de activar directamente a RIPK3 o a través de RIPK1. La fosforilación de RIPK3 induce la translocación a la membrana de MLKL y en consecuencia la entrada masiva de iones. Las señales de supervivencia a través de la sobreregulación de IAPs o la activación de la vía TAK1 bloquea las señales de RIPK1 y protege a las células de morir por necroptosis. La inactivación de RIPK1 y RIPK3 mediante la caspasa 8 bloquea la muerte por necroptosis, favoreciendo la apoptosis. **Fuente original:** Molnár T et al. Current translational potential

and underlying molecular mechanisms of necroptosis. *Cell Death Dis* 2019;10(11):860.
doi:10.1038/s41419-019-2094-z (6).

La hiperglicemia, la privación de oxígeno o las reacciones inmunes pueden elevar la expresión de RIPK3, favoreciendo la necroptosis (104). Este mecanismo de muerte favorece un estado inflamatorio relacionado con enfermedades neurodegenerativas (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica), crecimientos tumorales, infarto al miocardio, aterosclerosis, pancreatitis, fascitis necrosante de la piel, liquen plano, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras (142, 143, 140).

La apoptosis y la necroptosis participan balanceando la primera línea de defensa ante estímulos inflamatorios. Se ha identificado la activación de RIPK1 como inductor de necroptosis durante la progresión de la periodontitis (144).

3.2.4 Autofagia

La autofagia es un proceso catabólico que lleva a la degradación celular y al reciclaje de proteínas, carbohidratos, lípidos, minerales y organelos mediante la digestión lisosomal. Este mecanismo permite a las células adaptarse a situaciones de estrés, regulando el crecimiento celular, el metabolismo y la sobrevivencia. A nivel basal, la autofagia se considera citoprotectora dado que ayuda a la remoción de proteínas mal plegadas o innecesarias (145). Además de la privación de nutrientes, la hipoxia, el estrés metabólico, osmótico y oxidativo, además de algunos patógenos, pueden inducir autofagia (146). Su desregulación se relaciona con el envejecimiento, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, diabetes, enfermedades hepáticas y autoinmunes (147, 148).

En la autofagia se genera condensación parcial de la cromatina sin fragmentos de DNA , además de la presencia de vesículas autofágicas e incremento de la actividad lisosomal (149). La autofagia se clasifica en tres tipos: macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas. En esta revisión sólo nos referiremos a la macroautofagia, que consiste en el secuestro de sustratos envueltos en vesículas de doble membrana llamados autofagosomas. Estos se fusionan con los lisosomas para su degradación, proceso mediado por los ATG (AuTophagy-related Genes) (150). En una primera fase los autofagosomas se forman de porciones de la membrana plasmática, retículo endoplásmico, aparato de Golgi y mitocondrias (134). Posteriormente, la membrana se alarga y forma los fagóforos que van englobando otros componentes citosólicos y, finalmente se forman los autofagosomas. Transportados por el citoesqueleto, los autofagosomas se fusionan con los lisosomas formando los autolisosomas. Los productos de la degradación lisosomal son reciclados y usados para producir energía (151). La regulación de la autofagia en mamíferos es a través de mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), compuesto por el complejo TORC1 y TORC2. En presencia de nutrientes, aminoácidos y factores de crecimiento, mTORC1 es activado y se inhibe la autofagia. mTORC1 es regulado por la vía de señalización PI3K (phosphatidilinositol-3-kinase), activada por la unión a receptores de membrana como factores de crecimiento. PI3K activado convierte PIP2 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate) en PIP3, el cual recluta a las cinasas PDK1 (phosphoinositide-dependent kinase 1) y AKT/PKB hacia la membrana plasmática (152). La fosforilación de AKT lleva a su activación y a la supresión de la autofagia. En condiciones homeostáticas, la autofagia es inhibida por la fosforilación de mATG13 y FIP200 mediante la cinasa TORC1 (Target Of Rapamycin Complex 1), que evita la interacción de ULK1/ULK2 (Unc-51-Like Kinase 1/2). Sin embargo, durante la deprivación de nutrientes o por el tratamiento con rapamicina, TORC1 es inactivado y se induce la formación del autofagosoma (153). Cuando Beclin-1 (Beclin-1-associated

del autofagosoma requiere las moléculas Atg5/Atg12/Atg16 y LC3-PE. El autofagosoma maduro se fusiona con los lisosomas mediante la acción de Rab7 y Lamp 2. **Fuente original:** Trejo-Solís et al. Autophagic and apoptotic pathways as targets for chemotherapy in glioblastoma. *Int J Mol Sci* 2018; 19(3773). doi:10.3390/ijms19123773 (42).

En pacientes con inflamación periodontal se han identificados niveles elevados en la expresión de marcadores autofágicos como LC3 y ATG (155, 156). Algunos patobiontes periodontales como *P. gingivalis* y sus toxinas como los LPS promueven la liberación de mediadores inflamatorios como TNF- α , IL-1 β e IL-6, las cuales causan la destrucción del colágeno y la resorción del hueso en la progresión de la inflamación periodontal (157). Se ha demostrado que los LPS inducen inflamación a través de autofagia (158,159).

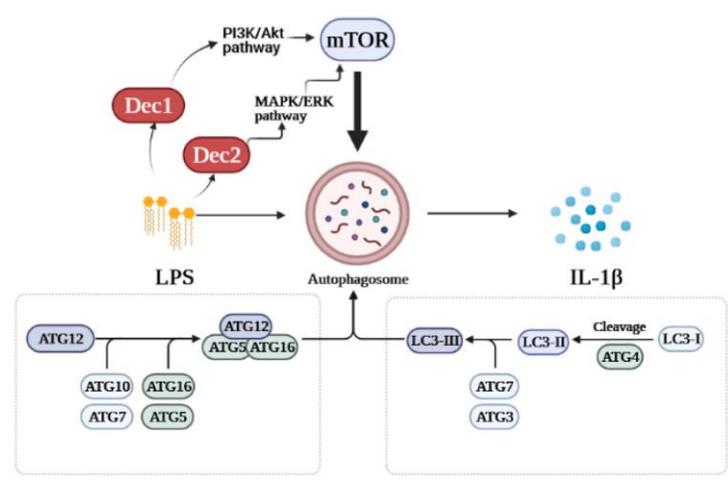


Fig. 11. El tratamiento con LPS favorece la autofagia mediante la estimulación de las proteínas Dec1 y Dec2, moduladoras de la respuesta inmune. Dec1 media la autofagia mediante la vía PI3K/Akt/mTOR, mientras que Dec2 lo hace mediante la vía APK/ERK/mTOR. **Fuente original:** Wang X, Sato F, Tanimoto K, Rajeshwaran N, Thangavelu L, Makishima M, Bhawal UK. The Potential Roles of Dec1 and Dec2 in Periodontal Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(19):10349. <https://doi.org/10.3390/ijms221910349>. (160).

3.2.5 Piroptosis

Tras la detección intracelular de señales de daño o por la presencia de un patógeno, se desencadena un tipo de muerte celular inflamatoria conocida como piroptosis. Las células que sufren piroptosis se hinchan, fragmentan su DNA, presentan poros en la membrana plasmática y ruptura de esta, produciendo la liberación de mediadores inflamatorios y componentes citoplasmáticos al espacio extracelular. El lipopolisacárido (LPS) bacteriano presente en la pared celular de las Gram negativas, es uno de los principales activadores de la piroptosis en células inmunes. (161).

Para iniciar este mecanismo se requiere la formación de un complejo multiproteico conocido como inflamasoma. Esto inicia mediante la activación de NLRs (NLRP1, NLRP3 o NLRC4) o TLRs como TLR4, que inducen la activación de la vía de señalización NF- κ B. Este factor transcripcional se trasloca al núcleo e induce el incremento en la transcripción de los genes pro-IL-1 β , pro-IL-18 y pro-caspasa-1 y -5. Asimismo, se genera un aumento de los NLRs (162).

Otras señales importantes para la formación y/o liberación de interleucinas son: 1. el eflujo de potasio debido a la estimulación del canal de potasio sensible a ATP o por la formación de poros por toxinas bacterianas, 2) la desintegración lisosomal que conduce a la salida de catepsina B en el citosol y, 3) la generación intracelular de ROS, moléculas requeridas para el ensamblaje del inflamasoma, lo que resulta en la maduración de las IL-1 e IL-18 por la caspasa 1 (163).

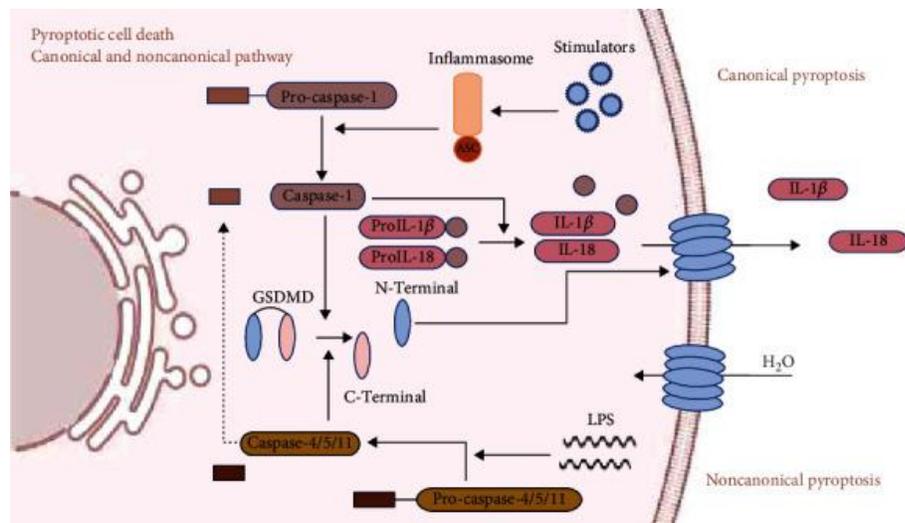


Figura 12. Vía canónica y no canónica de piroptosis. La primera requiere la participación del inflammasoma. Un inflammasoma clásico contiene un PRR y la proteína ASC. Se han identificado cuatro tipos de inflammasomas que reciben diferentes señales de activación: miembros NLR, NOD-, LRR- y NLRP1; NLRP3; NOD-, LRR- y NLRC4; AIM2, sensor de ácidos nucleicos. La activación del inflammasoma promueve la maduración de la pro-caspasa 1 en caspasa 1, el cual corta a la pro-IL-1 β y pro-IL-18 a IL-1 β e IL-18, respectivamente. La caspasa 1 corta a GSDMD y su porción N-terminal se une a la membrana celular para formar poros oligoméricos, generando la lisis celular. En la vía no canónica, la caspasa 11 y las caspasas 4/5 no requieren al inflammasoma. El estímulo inicial proviene de LPS bacterianos que activan a la caspasa 11 (caspasa-4/5 en humanos). Estas cortan a GSDMD para disparar la piroptosis. **Fuente original:** Guo et al. Autophagy regulation on pyroptosis: mechanism and medical implication in sepsis. *Mediators Inflamm* 2021; 2021:9925059. (164).

Las bacterias y/o productos bacterianos entran al citosol a través de la acción de toxinas formadoras de poros o mediante la activación de panexina. Tras el reconocimiento de su ligando, NOD1 y NOD2 forman un oligómero, seguido del reclutamiento y activación de la serina treonina cinasa de RICK (RIP2), que a su vez recluta a TAK1. La interacción con la proteína NEMO resulta en la activación de las señales MAPKs y NF- κ B (165).

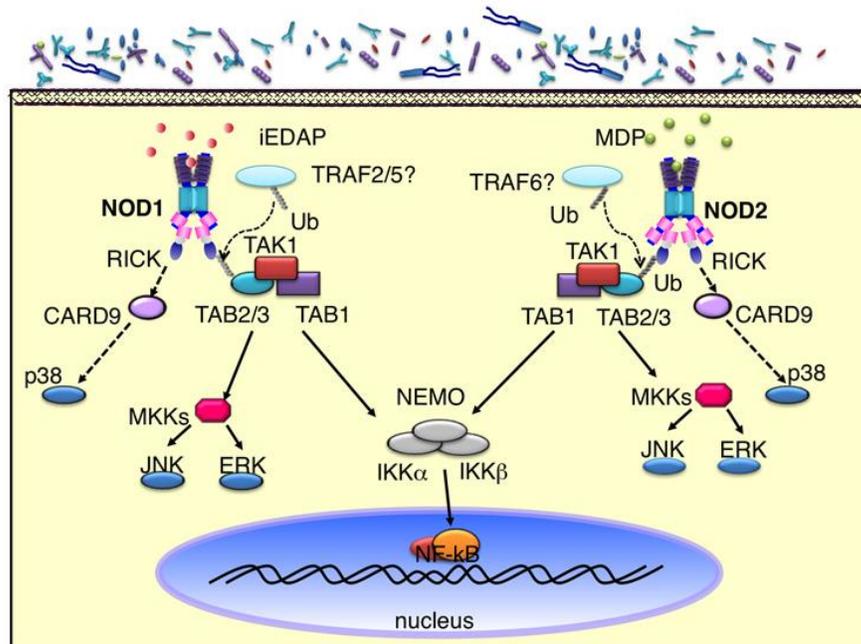


Figura 13. NOD1/NOD2 reconocen moléculas derivadas de peptidoglicanos en el citosol y forman un complejo con RICK. Este se ubiquitina y recluta a TAK1. Esto favorece el reclutamiento del complejo IKK. La interacción entre RICK y NEMO activa las IKKs y MKKs mediante TAK1. **Fuente original:** Shaw MH, Reimer T, Kim YG, Nuñez G. NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors. *Curr Opin Immunol* 2008; 20(4):377-382. doi:10.1016/j.coi.2008.06.001 (166).

Así, la activación de los NLRs por los PAMPs citosólicos promueve la formación del inflamasoma. La caspasa 1 activa al precursor de la IL-1 β y ésta puede ser secretada (167). Dada la localización de los TLRs y NLRs, se creería que sus funciones son mutuamente excluyentes. Contrario a ello, parece haber acciones complementarias más que redundantes. El efecto sinérgico de las señales de TLRs y NLRs se ha evidenciado al estimular a las células con peptidoglicanos o con agonistas de TLR y NOD2 (168). La actividad de NF-KB mediante TLR es necesaria para la producción de IL-1 β , mientras que la activación de la pro-IL-1 β depende de la activación de la caspasa 1 mediada por NLR(169). Esta vía secuencial, regulada por TLRs y NLRs sirve como un salvavidas que evita un exceso de producción de IL-1 β . Asimismo, se ha

demostrado que en las células resistentes a agonistas de TLR, por ejemplo, dentro del epitelio intestinal o tras la inducción de tolerancia a LPS, la señalización de NOD1 y NOD2 no decayeron, e incluso incrementó la expresión de RICK (170).

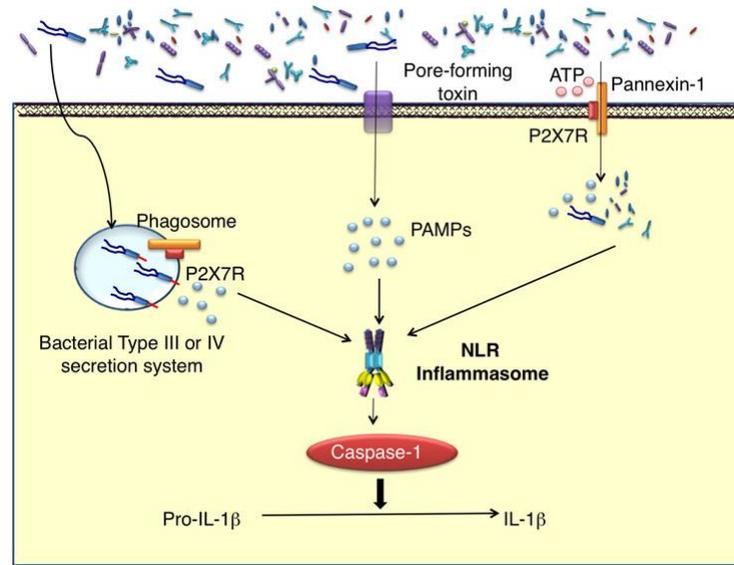


Figura 14. La activación del inflammasoma genera la liberación de las IL-1 e IL-18. Las bacterias o sus productos entran al citosol mediante toxinas formadoras de poros o la activación del poro panexina-1. La estimulación de los PRRs a través de PAMPs o DAMPs, induce la activación de la vía NF-κB para la expresión de la pro-IL-1 y de los genes asociados a las proteínas del inflammasoma. Las bacterias y/o productos bacterianos entran al citosol a través de la acción de toxinas formadoras de poros o mediante la activación de panexina. **Fuente original:** Shaw MH, Reimer T, Kim YG, Nuñez G. NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors. *Curr Opin Immunol* 2008; 20(4):377-382. doi:10.1016/j.coi.2008.06.001 (166)

La piroptosis se ha implicado en el desarrollo de distintos tipos de neoplasias, cardiopatías, sepsis y enfermedades neurológicas como la encefalitis viral y la meningitis (171). La piroptosis de neutrófilos y monocitos es la principal fuente de IL-18 durante la infección (172). En la sepsis, la autofagia es un mecanismo protector contra una disfunción orgánica múltiple (173). Teniendo un efecto modulador sobre la piroptosis. La liberación de IL-

1 β e IL-18 a partir de células piroptóticas estimula y recluta neutrófilos y macrófagos hacia el foco infeccioso (174). La IL-18 puede estimular a las células T y NK para producir IFN- γ (174). La IL-1 e IL-18 también regulan la transcripción de citocinas de las células T CD4+ (175). Asimismo, la IL-1 puede estimular la producción de IL-6 y regular la proliferación de células B y la producción de anticuerpos (174). Las células inmunes no solo son un blanco de los productos piroptóticos; también ellas guían la piroptosis, ya que células como los linfocitos T y B pueden sufrir piroptosis disminuyendo su número y generando estados de inmunosupresión. Por otra parte, en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, los linfocitos generan piroptosis a través de NLRP3 (176). Aunque la infección por VIH genera pérdida de linfocitos T CD4+ por apoptosis mediada por caspasa 3, ahora se conoce que también la muerte puede inducirse por piroptosis mediada por caspasa 1. La muerte de las células T CD4+ produce la liberación de DAMPs, induciendo la muerte incluso de células no infectadas. Esto crea un ciclo inflamatorio que favorece la deficiencia inmunológica (177).

En la enfermedad periodontal, el inflamasoma puede favorecer la infección o la destrucción descontrolada del hueso alveolar, como se ha observado en la periodontitis, periodontitis periapical y periimplantitis, así como en otros padecimientos como la osteonecrosis inducida por medicamentos, osteomielitis no estéril o estéril de la mandíbula, el movimiento dental en ortodoncia y la osteoporosis (7). Se ha demostrado que los fibroblastos gingivales estimulados con LPS presentan incremento en la activación de la caspasa 1, IL-1 β y NF- κ B, lo que ha sugerido el papel de la piroptosis en la inflamación periodontal (178).

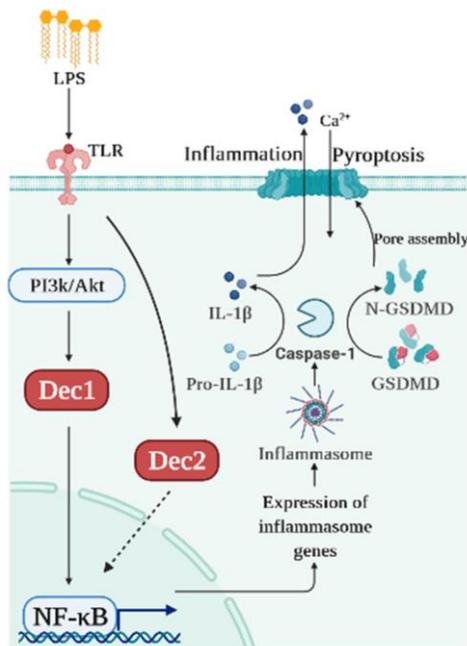


Figura. 15. Fuente principal: Los LPS bacterianos inducen la expresión de la proteína Dec1, lo que favorece la sobre regulación de la IL-1 β y NF- κ B. Por su parte, Dec2 atenúa la fosforilación del factor transcripcional NF- κ B which, lo que desactiva a la caspasa 1, inductora de piroptosis. **Fuente original:** Wang X, Sato F, Tanimoto K, Rajeshwaran N, Thangavelu L, Makishima M, Bhawal UK. The Potential Roles of Dec1 and Dec2 in Periodontal Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(19):10349. <https://doi.org/10.3390/ijms221910349>. (160).

3.2.6 NETosis.

Los neutrófilos son uno de los componentes celulares más importantes de la inmunidad innata, porque llegan rápidamente a los sitios de infección y pueden eliminar patógenos mediante distintos mecanismos: la fagocitosis, la formación de Trampas Extracelulares de Neutrófilos (TENs), la degranulación y, la producción de ROS (179, 180).

La NETosis es una forma específica de muerte celular de los neutrófilos independiente de caspasas, inducido por estímulos proinflamatorios

procedentes de bacterias, hongos, virus, parásitos, citocinas, quimiocinas y algunos fármacos (181, 182). En este mecanismo, los neutrófilos descondensan su cromatina, rompen la membrana nuclear, mezclan el contenido nuclear y citoplasmático, rompen la membrana plasmática y liberan las TENs (183). que están formadas por filamentos de cromatina (ADN e histonas) y, proteínas de los gránulos primarios, secundarios y terciarios, tales como la elastasa, la catepsina G y la mieloperoxidasa (MPO) capaces de inmovilizar, neutralizar y combatir a agentes patógenos (184). Mediante este mecanismo, los neutrófilos deben morir para combatir la infección (NETosis suicida) (185).

Por otra parte, la NETosis vital se caracteriza por la liberación del ADN sin pérdida de membrana nuclear y plasmática, por lo que después de la NETosis, los neutrófilos permanecen vivos y son capaces de realizar la fagocitosis(186).

Las interacciones electrostáticas entre la membrana bacteriana cargada positivamente y el ADN cargado negativamente de las fibrillas de cromatina son los eventos clave para el atrapamiento por las TENs (187). Algunos tipos de bacterias pueden evadir estas interacciones mediante un cambio en la carga de su superficie o por el tipo de moléculas en su cápsula (188).

La NETosis inicia cuando diversos ligandos endógenos o exógenos se unen a los TLRs, receptores del complemento o receptores de citocinas. La activación mediante estos receptores induce el incremento del calcio intracelular y la activación de la proteína cinasa C (PKC) y de la enzima NADPH oxidasa (187). La respuesta inflamatoria no controlada a partir de la NETosis puede llevar a disfunción orgánica múltiple (189).

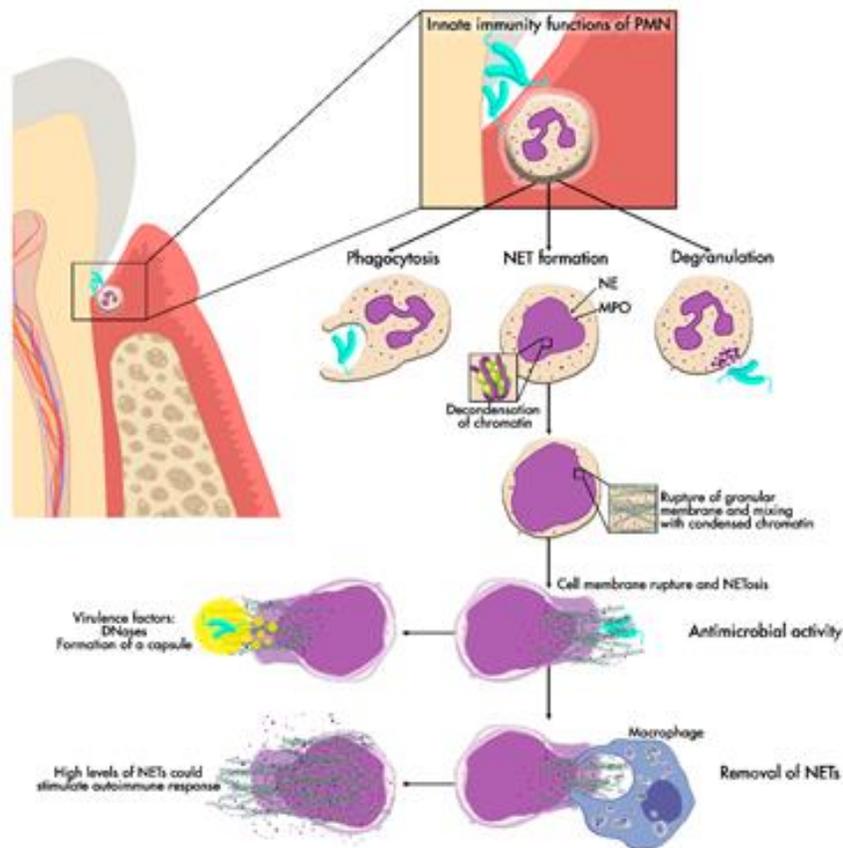


Figura 16. La netosis es una de las principales funciones de los neutrófilos en los tejidos periodontales. Este proceso inicia con la descondensación de la cromatina, la cual está embebida con gránulos antimicrobianos citoplasmáticos. Las trampas son liberadas al espacio extracelular para ejercer su efecto antimicrobiano. Si falla la remoción de las trampas, los niveles elevados de éstas pueden generar daño a los tejidos periodontales.

Fuente original: Magán-Fernández A, Rasheed Al-Bakri SM, O'Valle F, Benavides-Reyes C, Abadía-Molina F, Mesa F. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. *Cells* 2020; 9(6):1494. <https://doi.org/10.3390/cells9061494>. (190).

CAPÍTULO 4.

Consideraciones inmunológicas en la regeneración periodontal.

4.1 Factores locales y sistémicos que afectan el proceso de cicatrización.

La cicatrización favorable de la herida periodontal depende de varios factores, entre ellos la comprensión anatómica completa, el diseño y la elevación del colgajo correctos. Para que estos factores favorezcan el riego sanguíneo y los resultados estéticos, se requieren células reactivas normales y una matriz extracelular sana.

El envejecimiento es un proceso biológico caracterizado por una disminución en la función celular, consecuencia de una deficiencia gradual en las reacciones regenerativas y de la expresión génica en los tejidos (191).

Los componentes de la MEC participan mediante cambios en sus distintas moléculas y en la secreción de las enzimas que contribuyen a su remodelación. Después de la lesión tisular, normalmente se reclutan varios tipos de células (neutrófilos, linfocitos, monocitos, fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos) que secretan y organizan los componentes de la MEC incluidos colágeno, proteoglicano y fibronectina (192). El fenotipo secretor asociado a la senescencia se caracteriza por un rasgo proinflamatorio de las células senescentes, con la participación de quimiocinas, citocinas y enzimas proteolíticas (193). A diferencia de un proceso de curación durante la juventud, en el envejecimiento disminuye la síntesis de colágeno, la migración, la proliferación y la diferenciación celular. Aumenta la producción y actividad

de las MMPs (194) lo que puede prolongar la producción de citocinas inflamatorias que retrasan la cicatrización de heridas y la fibrosis tisular, reduciendo el potencial regenerativo, afectando las fases de remodelación tisular (1) La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por una cicatrización alterada debido a mecanismos fisiopatológicos complejos, como la hipoxia inducida por una insuficiente perfusión o angiogénesis que amplifica las respuestas inflamatorias tempranas y la producción de ROS (195), altos niveles de MMPs y la disfunción de los fibroblastos y queratinocitos. Estos eventos ocasionan la destrucción de los tejidos, la desregulación de las funciones inmunitarias, defectos en la capacidad bactericida, la quimiotaxis de leucocitos y la fagocitosis que se suman a una reparación deteriorada, así como también la neuropatía que ocasiona disminución de neuropéptidos como la sustancia P, el péptido relacionado con la calcitonina y el factor de crecimiento nervioso (*Nerve Growth Factor*, NGF) (196). En pacientes fumadores, los problemas de cicatrización en cirugías periodontales -incluida la colocación de implantes dentales- son ampliamente conocidos. La nicotina es absorbida por difusión a través de la mucosa bucal. Su efecto vasoconstrictor reduce el sangrado gingival por una vascularización insuficiente de la encía, lo que incrementa el riesgo de infecciones y alteraciones de la cicatrización (197). La nicotina inhibe la actividad fibroblástica, la síntesis de fibronectina, colágeno y aumenta la actividad de la colagenasa. Todos estos factores complican la cicatrización al retrasarla y generar el riesgo de rotura de la herida, infección, necrosis tisular y epidermólisis (198). Otro factor importante en la cicatrización es la generación de ROS. Los patobiontes periodontales pueden promover la generación de ROS. En condiciones normales esto sería suficiente para destruirlos mediante procesos oxidativos. Los ROS pueden activar genes asociados con la inflamación, apoptosis y autofagia a través de JNK, NF- κ B y moléculas relacionadas con la piroptosis. Estos procesos descontrolados pueden favorecer el desarrollo de periodontitis (199).

4.2. Opciones terapéuticas para la regeneración periodontal.

Distintos componentes se han empleado para la regeneración periodontal, sea de origen natural (del propio paciente o procedente de alguna especie biológicamente afín) o artificial. En todos los casos, se busca aprovechar las cualidades de dichos compuestos para contribuir a la regeneración. Lo que se espera de estas estrategias es guiar una respuesta inflamatoria e inmunológica que favorezca al tejido.

4.2.1. Derivado de la matriz del esmalte (DME).

Este se refiere al componente de la matriz del esmalte extraído de dientes porcinos en desarrollo. El componente principal de los DME es la amelogenina que promueve la proliferación de fibroblastos del ligamento periodontal y se ha demostrado que promueve la diferenciación de precursores osteogénicos (200, 201), estimula la angiogénesis, mejora la proliferación y producción de matriz entre las células del ligamento periodontal (202,203), e inhibe el crecimiento epitelial (204), procesos claves para lograr una eficaz regeneración periodontal guiada (203, 205). Se ha demostrado que en condiciones sistémicas con trastornos de la cicatrización periodontal como en la diabetes, la RTG con DME promueve la regeneración del tejido periodontal a través de la vía de señalización Akt/VEGF (206).

4.2.2. Colágeno.

Esta proteína es la más abundante y disponible de forma natural en la MEC, indispensable en la cicatrización de heridas, la angiogénesis y la agregación plaquetaria (207, 208). Las membranas utilizadas en la RTG

consisten en colágeno tipo I, III o ambos, con la desventaja que su capacidad hidrófila da lugar a una rápida degradación (1).

4.2.3. Productos derivados de la sangre.

El plasma rico en plaquetas (PRP) es una sustancia bioactiva autóloga que mejora la cicatrización de heridas. Se obtiene mediante centrifugación sanguínea de la capa intermedia entre glóbulos blancos y plaquetas. Las plaquetas se unen a la malla de fibrina o MEC y reclutan células madre mediante sus proteínas bioactivas (209). Es de fácil manipulación en las terapias periodontales regenerativas de tejidos duros combinado con injerto óseo (210) y en terapias periodontales regenerativas de tejidos blandos, lo que acelera la cicatrización y mejora la estética (211).

El plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) es una mezcla de concentrado de proteínas autógenas capaces de modular la respuesta tisular a la inflamación, con capacidad regeneradora en algunos tejidos (212). Diversos factores de crecimiento se encuentran en los gránulos alfa liberados por las plaquetas como PDGF, TGF β , IGF y VEGF, involucrados en los procesos de cicatrización. Este producto requiere de menos sangre venosa, no contiene glóbulos blancos y subproductos inflamatorios asociados a la proteasas e hidrolasas ácidas (1).

El plasma rico en plaquetas y leucocitos es una suspensión de plaquetas y leucocitos, que puede activarse con trombina, cloruro cálcico o batroxobina entre otros, convirtiéndose en geles de fibrina con una arquitectura sésil.

En una lesión para lograr la hemostasia y la cicatrización de heridas se producen interacciones de los receptores de la superficie celular con proteínas como la fibrina y con glicoproteínas adhesivas como la fibronectina que es una glicoproteína adhesiva que tiene múltiples sitios de unión para diversos

receptores de superficie celulares, como en los fibroblastos (213). El sellador de fibrina puede prepararse de sangre autóloga sin una reacción inmune. Se compone por trombina y fibrinógeno, empleado para inducir la etapa final de la vía de coagulación de la sangre, principalmente en cirugías para hemostasia y anclaje del injerto (1).

La fibrina rica en plaquetas pura (P-PRF) y artificial (L-PRF) son biomateriales, sin y con leucocitos, respectivamente. Son un concentrado de plaquetas de segunda generación que se obtiene a partir de la propia sangre del paciente, sin el empleo de aditivos. Funcionan como andamiaje para las sustancias implicadas en la regeneración. La L-PRF es considerada como un concentrado de plaquetas de segunda generación. Es un coágulo de sangre autógeno optimizado, del que se obtiene una membrana de fibrina fuerte, formada por células autógenas y enriquecida con factores de crecimiento y proteínas de la matriz (214, 215, 216, 217, 218). A diferencia del PRP, la L-PRF presenta una mayor cantidad de plaquetas y leucocitos, así como de factores de crecimiento tales como PDGF, VEGF y TGF, además de fibrina, fibronectina y vitronectina (219,220). L-PRF ha demostrado un excelente comportamiento como conector biológico con las partículas óseas (221, 217 ,222, 223).

CONCLUSIONES

Los tejidos expuestos a múltiples factores agresores podrían sufrir daños irreversibles si no contaran con un sistema inmunológico que mediara la homeostasis. En este sentido, el clínico debe comprender las alteraciones patológicas a nivel tisular y escudriñar en los mecanismos moleculares intracelulares involucrados, que muchas veces ocurren en condiciones subclínicas, muy por debajo de un estado de enfermedad inflamatorio plenamente establecido.

La inflamación puede ser quizás el punto de encuentro entre las enfermedades sistémicas y las infecciones orales responsables de perpetuar condiciones patológicas a nivel tisular. Esta revisión nos ha permitido visualizar de forma panorámica, los mecanismos inmunológicos básicos involucrados en las enfermedades periodontales y cómo estos pueden afectar la respuesta a terapias de regeneración periodontal. Se abre la posibilidad de mejorar el manejo clínico de los pacientes al considerar la respuesta tisular desde las fases iniciales del tratamiento periodontal, planear una terapéutica estabilizadora que colabore con el sistema inmune e incluso, en un contexto profiláctico ser capaces de coadyuvar hacia respuestas más favorables y duraderas de los procedimientos regenerativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cho Y-D, Kim K-H, Lee Y-M, Ku Y, Seol Y-J. Periodontal Wound Healing and Tissue Regeneration: A Narrative Review. *Pharmaceuticals* [internet]2021 [consultado 04 Nov 2021];14:456. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/5/456/htm#B7-pharmaceuticals-14-00456>
2. Sculean A. Cicatrización y regeneración periodontal. *P&O* [internet] 2014 [consultado 25 Oct 2021]; 24(2). Disponible en: http://www.sepa.es/images/stories/24-2_07.pdf.
3. Suarez. L., et al. Oral Dysbiosis and Autoimmunity: From Local Periodontal Responses to an Imbalanced Systemic Immunity. A Review. *Front. Immunol.* [internet] 2020 [consultado 30 Nov 2021]; (11): 3194. Disponible en:<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.591255/full>.
4. Katsani, K., Sakellari, D. Saliva proteomics updates in biomedicine. *J. Biol. Res.* [internet] 2019 [consultado 25 Nov 2021] Vol. 26, 17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909541/>.
5. Bartolome, I. et al. Transcriptional signature primes human oral mucosa for rapid wound healing. *Sci. Transl. Med.* [internet] 2018, [consultado 25 Nov 2021] Vol.10:451- Disponible en: <https://www-science-org.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1126/scitranslmed.aap8798>).
6. Pippi, R. Post-Surgical Clinical Monitoring of Soft Tissue Wound Healing in Periodontal and Implant Surgery. *Int. J. Med. Sci.* [internet] 2017 [consultado 25 Nov. 2021], Vol.14:721–728. Disponible en: <https://www.medsci.org/v14p0721.htm>.
7. Yang, L. Inflammasomes in Alveolar Bone Loss. *Front. Immunol* [internet]. 2021 [Consultado 25 Oct 2021]; Vol.12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.691013>).
8. Salgado, A. et al. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* [internet]. 2017 [consultado 25 Nov 2021]; Vol.39 (2):91-98. Disponible en : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130055816300089#bib0205>.
9. Fang, J. et al. Tuning the immune reaction to manipulate the cell-mediated degradation of a collagen barrier membrane. *Acta Biomater.* [internet]. 2020 [Consultado 25 Oct 2021]. Vol. 109:95-108 Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706120301793?casa_token=WaJ-zVsJFE4AAAAA:cJvSorD4C1Om4Ay5zFw0oxLFL0b2fkIpRaVllwuEAdSUay70p3A6MsC fOT7pLoO wqSSndA5Fc.

v.

10. Anderson, J. et al. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin. Immunol.* [internet] 2008 [consultado 25 Nov 2021] Vol. 20 (2):86-100 Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532307000966?casa_token=y5l3SqSXc4IAAAAA:RaiiVIsI8FtSFtVwdXkCVIT-9QA0i0WXKyvfUX4a4BfDDdN_Gnoa4Xo3liWCo1ul9JSt2UgOd64
11. Zhidao, X. and Triffitt, J. A review on macrophage responses to biomaterials. *Biomed. Mater.* [internet] 2006 [consultado 25 Nov 2021] Vol.1(1):R1-R9 Disponible en: <https://iopscience-iop.org.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1088/1748-6041/1/1/R01/pdf>
12. Franz, S. et al. Immune responses to implants, a review of the implications for the design of immunomodulatory biomaterials. *Biomaterials* [internet] 2011 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.32(28):6692-6709. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961211006491?casa_token=CifoZHvBvFsAAAAA:JSwyTW9B7oozBQkGPY72Pxp6zOogG5dRfi5kN--MIIOCE6ETLJ5Ysm4IRjATN6qJUFnUdeSpoBw
13. Milde, R. et al. Multinucleated Gigant Cells are specialized for complement-Mediated fagocytosis and large target destruction, *cell reports*. *Cell Rep* [internet] 2015. [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 13 (9):1937-1948. disponible en: <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S2211124715012541>.
14. Luttikhuisen, D. et al. The correlation between difference in foreign body reaction between implant locations and cytokine and MMP expression. *Biomaterials* [internet] 2006. [consultado 25 Nov 2021] Vol. 27(34):5763-5770. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961206005965?casa_token=S70R_y5dd98AAAAA:9l00dMVJ6H7LXmvFKyW4yhpYxqKuGile-X3_k4Jjb2tstLMBHtScgyJ1YR1-lxnpKU4ZT1-wlhw
15. Tang, L. et al. Mast cells mediate acute inflammatory responses to implanted biomaterials. *Med. Sci.* [internet] 1998 [consultado 25 Nov 2021] Vol. 95 (15): 8841-8846 Disponible en: <https://www.pnas.org/content/95/15/8841.full>
16. Licona, P. et al. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat. Immunol.* [internet] 2013 [consultado 25 Nov 2021] 14 (6):536-542 Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ni.2617>
17. Chenyu, C., et al. Collagen membrane and immune response in guided bone regeneration: recent progress and perspectives *Tissue Eng. Part B Rev.* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 23 (5):421-435 Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/ten.teb.2016.0463?casa_token=XVGPYlpvojYAAAAA%3AUwgEJscKTBoiXaUbEmepcy_5zM8hzmO16_nYUANJA1R5dNHI53CpsKEOy2qabKujo0ps2TJNsffn51Q
18. Sheikh, Z., et al. Collagen based barrier membranes for periodontal guided bone regeneration applications. *Odontology* [internet] 2017 [consultado 25 Nov 2021] Vol.105:1–12 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10266-016-0267-0>
19. Sheikh, Z., et al. Collagen based barrier membranes for periodontal guided bone regeneration applications. *Odontology* [internet] 2017 [consultado 25 Nov 2021] Vol.105:1–12 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10266-016-0267-0>

20. El-Awady, A., et al. Dendritic cells: microbial clearance via autophagy and potential immunobiological consequences for periodontal disease. *Periodontology* (2000) [internet] 2015 [Consultado 26 Nov 2021] Vol.69(1):160–80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530502/>
21. Potgieter, M., et al. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. *FEMS Microbiol Rev* [internet] 2015 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.39(4):567–91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4487407/>
22. Fernández, A. En México, la enfermedad periodontal tienen una prevalencia de 70 por ciento. *Boletín UNAM-DGCS-476 Ciudad Universitaria*. [internet] 2016 [consultado 25 Nov 2021] Disponible en: https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2016_476.html
23. Nazir, M. et al. "Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance", *The Scientific World Journal* [Internet] 2020 [Consultado 25 Nov 2021] vol. 2020(2146160):8 Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>
24. Silva, N., et al. "Host response mechanisms in periodontal diseases." *Journal of applied oral science : revista FOB* vol. 23,3 (2015): 329-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4510669/>
25. Cunningham, M W et al. "Murine monoclonal antibodies reactive with human heart and group A streptococcal membrane antigens." *Infection and immunity* [internet] 1984 [consultado 25 Nov 2021] vol. 46,1: 34-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC261417/>
26. Bachmaier K., et al. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* [internet] 1999 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.283(5406):1335–9. Disponible en: <https://eds-p-ebSCOhost-com.pbidi.unam.mx:2443/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=992d1f33-8ef2-429d-b0fa-d94d906ed71a%40redis>
27. Yurkovetskiy, L., et al.. Microbiota and autoimmunity: exploring new avenues. *Cell Host Microbe* [internet] 2015 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.17(5):548– 52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535992/>
28. Kaufman, D. et al. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* [internet] 1992 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.89(1):283–92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC442846/>
29. Tabeta, K. et al. Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. *Clin Exp Immunol* [internet] 2000 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.120(2):285–93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1905647/>
30. Choi, J., et al. Identification of immunoreactive epitopes of the *Porphyromonas gingivalis* heat shock protein in periodontitis and atherosclerosis. *J Periodontal Res* [internet] 2011 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.46(2):240–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21241301/>
31. Yamazaki K, Ohsawa Y, Tabeta K, Ito H, Ueki K, Oda T, et al. Accumulation of human heat shock protein 60-reactive T cells in the gingival tissues of periodontitis patients. *Infect Immun* [internet] 2002 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.70(5):2492–501. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC127937/>).

32. Wang, D., et al. Molecular mimicry of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* with beta2 glycoprotein I. *Oral Microbiol Immunol* [internet] 2008 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.23(5):401–5. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18793363/>)
33. Leishman, S., et al. Periodontal pathogen load and increased antibody response to heat shock protein 60 in patients with cardiovascular disease. *J Clin Periodontol* [internet] 2012 [consultado 25 Nov 2021] Vol.39(10):923–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22882677/>
34. Bennike, T., et al. Proteome Analysis of Rheumatoid Arthritis Gut Mucosa. *J Proteome Res*[internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.16(1):346–54. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jproteome.6b00598>.
35. Luckey D, Gomez A, Murray J, White B, Taneja V. Bugs & us: the role of the gut in autoimmunity. *Indian J Med Res* [internet] 2013 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.138(5):732–43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928703/>)
36. Negi S, Singh H, Mukhopadhyay A. Gut bacterial peptides with autoimmunity potential as environmental trigger for late onset complex diseases: In-silico study. *PloS One* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.12(7):e0180518. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5498033/>).
37. Li, Q., et al. Immuno-histochemistry analysis of *Helicobacter pylori* antigen in renal biopsy specimens from patients with glomerulonephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [internet] 2013 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.24 (4):751–8. Disponible en: <https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2013;volume=24;issue=4;spage=751;epage=758;aulast=Li>
38. Ko, G., et al. Monoclonal antibodies against *Helicobacter pylori* cross-react with human tissue. *Helicobacter* [internet] 1997 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.2(4):210–5. Disponible en: <https://eymj.org/search.php?where=aview&id=10.3349/ymj.2013.54.6.1342&code=0069YMJ&vmode=FULL> .)
39. Kato, T., et al. Oral Administration of *Porphyromonas gingivalis* Alters the Gut Microbiome and Serum Metabolome. *mSphere* [internet] 2018 [Consultado 25 nov 2021] Vol.3(5):1–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6193602/> .
40. Rafferty, B., et al. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Internal Med* [internet] 2011 [consultado 25 Nov 2021] Vol.270(3):273–80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3133811>
41. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol* [internet] 2009 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.80(5):786–91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3133811/>
42. Ohtsu, A., et al. Influence of *Porphyromonas gingivalis* in gut microbiota of streptozotocin-induced diabetic mice. *Oral Dis* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.25(3):868–80. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.13044>

43. Chen B, Sun L, Zhang X. Integration of microbiome and epigenome to decipher the pathogenesis of autoimmune diseases. *J Autoimmun* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.83:31–42. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841117301786?casa_token=dIOSKt7tzqwAAAAA:PGURiBhSIVhE20KmNs_UBGibW3l-7gUgOglUI5IDgvX0SoVE0dJzjOGvfAjok8-d0zkHxtaXhLs
44. Chen B, Sun L, Zhang X. Integration of microbiome and epigenome to decipher the pathogenesis of autoimmune diseases. *J Autoimmun* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.83:31–42. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841117301786?casa_token=dIOSKt7tzqwAAAAA:PGURiBhSIVhE20KmNs_UBGibW3l-7gUgOglUI5IDgvX0SoVE0dJzjOGvfAjok8-d0zkHxtaXhLs
45. Yilmaz, M., et al. Pathogen profile and MMP-3 levels in areas with varied attachment loss in generalized aggressive and chronic periodontitis. *Cent Eur J Immunol* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.44(4):440–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7050060/>
46. Opendakker, G., et al. Remnant epitopes, autoimmunity and glycosylation. *Biochim Biophys Acta* [internet] 2006 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.1760(4):610–5. Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.705.8914&rep=rep1&type=pdf>
47. Potemp, J., et al. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.13(10):606–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835673/>).
48. Wu, C., et al. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci* [internet] 2020 [consultado 25 Nov 2021] Vol.21(11):1–23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312469/>
49. Nesse, W. et al. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *J Clin Periodontol* [internet] 2012 [consultado 25 Nov 2021] Vol.39(7):599–607. Disponible en: https://core.ac.uk/reader/148240060?utm_source=linkout
50. Bright R, Proudman SM, Rosenstein ED, Bartold PM. Is there a link between carbamylation and citrullination in periodontal disease and rheumatoid arthritis? *Med Hypotheses* [internet] 2015 [consultado 25 Nov 2021] Vol. 84(6):570–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987715001115?via%3Dihub>
51. Scherer, M., et al. Superantigens: bacterial and viral proteins that manipulate the immune system. *Annu Rev Cell Biol* [internet] 1993 Vol.9:101–28. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.cb.09.110193.000533?u>

rl_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed .

52. Zadeh, H., Kreutzer, D. Evidence for involvement of superantigens in human periodontal diseases: skewed expression of T cell receptor variable regions by gingival T cells. *Oral Microbiol Immunol* [internet] 1996 [consultado 25 Nov 2021] Vol.11(2):88–95 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8941759/>
53. Butt, A., Mills, K. Immunosuppressive networks and checkpoints controlling antitumor immunity and their blockade in the development of cancer immunotherapeutics and vaccines. *Oncogene* [internet] 2014 [consultado 25 Nov 2021] 33(38):4623–31. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/onc2013432>).
54. Silva, M., et al. Association of CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms with aggressive periodontitis in Brazilians. *Oral Dis* [internet] 2013 [consultado 25 Nov 2021] 19(6):568–76. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/onc2013432> .
55. Silva, M., et al. Association of CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms with aggressive periodontitis in Brazilians. *Oral Dis* [internet] 2013 [consultado 25 Nov 2021] 19(6):568–76. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/onc2013432> .
56. Zamani, M., et al.. PD-1/PD-L and autoimmunity: A growing relationship. *Cell Immunol* [internet] 2016 [consultado 25 Nov 2021] Vol.310:27–41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008874916301095?via%3Dihub>
57. Gaddis, D., et al. Role of TLR2- dependent IL-10 production in the inhibition of the initial IFN-gamma T cell response to *Porphyromonas gingivalis*. *J Leukoc Biol* [internet] 2013 [consultado 25 Nov 201] Vol.93(1):21–31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3525832/> .
58. Majer, O. Liu, B. Barton, G. Nucleic acid-sensing TLRs: trafficking and regulation. *Curr Opin Immunol* [internet] 2017 [consultado 25 Nov 2021] Vol. 44:26–33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446938/>
59. Wong, F., et al. The role of Toll-like receptors 3 and 9 in the development of autoimmune diabetes in NOD mice. *Ann N Y Acad Sci* [internet] 2008 [consultado 25 Nov 2021] Vol.1150:146–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19120284/>.
60. Jin, L., et al. The in vivo expression of membrane bound CD14 in periodontal health and disease. *J Periodontol* [internet] 2004 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.75(4):578–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15152823/>
61. Beklen, A., et al. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J Dental Res*. [internet] 2007 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.86(4):347–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17384030/> .
62. AlQallaf, H., et al. Differential profiles of soluble and cellular toll like receptor (TLR)-2 and 4 in chronic periodontitis. *PLoS One* [internet] 2018 [Consultado

- 25 Nov 2021] Vol. 13(12):e0200231. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6301611/>
63. Wu, X., et al. Endotoxin tolerance induction in human periodontal ligament fibroblasts stimulated with different bacterial lipopolysaccharides. Arch Oral Biol [internet] 2015 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.60(3):463–70. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003996914002714?via%3Dihub>
 64. Wei, W., et al. Inhibition of Ctsk modulates periodontitis with arthritis via downregulation of TLR9 and autophagy. Cell Prolif; [internet] 2020 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.53(1):e12722. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6985664/>.
 65. Felix, K., et al. Host-microbiota interplay in mediating immune disorders. Ann N Y Acad Sci [internet] 2018 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.1417(1):57–70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5889363/> .
 66. Tsai I., et al. Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease. Cytokine [internet] 2005 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.31(1):34–40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043466605001110?via%3Dihub>
 67. Yucel, O., et al. Interleukin-11, interleukin-1beta, interleukin-12 and the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. J Clin Periodontol [internet] 2008 [Consultado 25 Nov 2021] Vol 35(5):365–70.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18433382/>
 68. Honda, T. et al. Elevated expression of IL-17 and IL-12 genes in chronic inflammatory periodontal disease. Clin Chim Acta Int J Clin Chem (2008) [internet] 2008 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.395(1-2):137– 41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898108003069?via%3Dihub>
 69. Reicher, S. et al. Interferon-gamma and interleukin-12 gene polymorphisms and their relation to aggressive and chronic periodontitis and key periodontal pathogens. J Periodontol [internet] 2008 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.79(8):1434–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18672993/>
 70. Sasaki, H, et al. T cell response mediated by myeloid cell-derived IL-12 is responsible for Porphyromonas gingivalis-induced periodontitis in IL-10-deficient mice. J Immunol [internet] 2008 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.180(9):6193–8. Disponible en: <https://www.jimmunol.org/content/180/9/6193.long>
 71. Krampera Krampera, M., et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. Stem Cells [internet] 2006 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.24(2):386–98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16123384/>
 72. Meisel, R. et al. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3- dioxygenase-mediated tryptophan degradation. Blood [internet] 2004 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.103(12):4619– 21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120545874?via%3Dihub>).
 73. Souza, D., et al. The essential role of the intestinal microbiota in facilitating acute inflammatory responses. J Immunol. [internet] 2004 [Consultado 25 Nov

- 2021] Vol. 173(6):4137–46. Disponible en:<https://www.jimmunol.org/content/173/6/4137.long>
74. Yurkovetskiy, L., et al.. Microbiota and autoimmunity: exploring new avenues. *Cell Host Microbe* [internet] 2015 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.17(5):548– 52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535992/>
 75. Knochelmann, H., et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell Mol Immunol.*[internet] 2018 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.15(5):458–69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6068176/> .
 76. Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine* [internet] 2008 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. Disponible en:41(2):84–91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18039580/>
 77. Hajishengallis, G. Lamont, R. Breaking bad: manipulation of the host response by *Porphyromonas gingivalis*. *Eur J Immunol* [internet] 2014 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.44(2):328– 38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338806/>
 78. Nistala, K., et al. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* [internet] 2010 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.107(33):14751–6. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679229/> .
 79. Bsat, M., et al. Differential Pathogenic Th17 Profile in Mesenteric Lymph Nodes of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis Patients. *Front Immunol* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 10:1177. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6547831>
 80. Bsat, M., et al. Differential Pathogenic Th17 Profile in Mesenteric Lymph Nodes of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis Patients. *Front Immunol* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 10:1177. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6547831>
 81. Reynolds JM, Dong C. Toll-like receptor regulation of effector T lymphocyte function. *Trends Immunol* [internet] 2013 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.34(10):511–9. Disponible en:[https://www.cell.com/trends/immunology/comments/S1471-4906\(13\)00093-8](https://www.cell.com/trends/immunology/comments/S1471-4906(13)00093-8)).
 82. Reynolds JM, Dong C. Toll-like receptor regulation of effector T lymphocyte function. *Trends Immunol* [internet] 2013 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.34(10):511–9. Disponible en:[https://www.cell.com/trends/immunology/comments/S1471-4906\(13\)00093-8](https://www.cell.com/trends/immunology/comments/S1471-4906(13)00093-8)).
 83. Pacheco, Y., et al. Bystander activation and autoimmunity. *J Autoimmun* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.103:102301. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326230/>
 84. Ciobotariu, R., et al. Persistent allopeptide reactivity and epitope spreading in chronic rejection of organ allografts. *J Clin Invest* [internet] 1998 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.101(2):398–395. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9435312/>

85. Liul, Z., et al. Indirect allorecognition of donor HLA-DR peptides in organ allograft rejection. *J Clin Invest* [internet] 1996 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 98:1150–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8644291/>).
86. Cornaby, C., et al. B cell epitope spreading: mechanisms and contribution to autoimmune diseases. *Immunol Lett*. [internet] 2015 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 163(1):56–68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445494/>
87. Elkon, K., et al. Identification and chemical synthesis of a ribosomal protein antigenic determinant in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* [internet] 1986 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 83(19):7419–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2429305/>
88. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev.* [internet] 1993 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.7(1):141. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC358295/>
89. Vaughan, J., et al. Epstein-Barr virus-induced autoimmune responses. I. Immunoglobulin M autoantibodies to proteins mimicking and not mimicking Epstein-Barr virus nuclear antigen-I. *J Clin Invest* [internet] 1995 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 95(3):1306–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7533788/>
90. Vaughan, J., et al. Epstein-Barr virus-induced autoimmune responses. I. Immunoglobulin M autoantibodies to proteins mimicking and not mimicking Epstein-Barr virus nuclear antigen-I. *J Clin Invest* [internet] 1995 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 95(3):1306–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7533788/>
91. Poole, B., et al. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. [internet] 2006 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.39(1):63–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455583/>).
92. Di Zenzo, G., et al. Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study. *J Invest Dermatol.* [internet] 2011 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 131(11):2271–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21697892/>),
93. Maeda, J., et al. Changes in the autoimmune blistering response: a clinical and immunopathological shift from pemphigus foliaceus to bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* [internet] 2006 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.31(5):653–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16901304/> .
94. Kurien, B., Scofield, R. Autoimmunity and oxidatively modified autoantigens. *Autoimmun Rev.* [internet] 2008 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 7(7):567–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625446/>
95. McCluskey, J., et al. Determinant spreading: lessons from animal models and human disease. *Immunol Rev.* [internet] 1998 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 164:209–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9795778/> .
96. Kwon, E., et al. Pep19 drives epitope spreading in periodontitis and periodontitis-associated autoimmune diseases. *J Periodontal Res.* [internet] 2016 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 51(3):381–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362417/>).
97. Kwon, E., et al. Pep19 drives epitope spreading in periodontitis and periodontitis-associated autoimmune diseases. *J Periodontal Res.* [internet]

- 2016 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 51(3):381–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362417/>).
98. Sattler S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. *Adv Exp Med Biol.* [internet]2017[Consultado 25 Nov 2021] Vol. 1003:3-14. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28667551/>.
 99. Wang, Y., Xiang, Y., Xin, V.W. *et al.* Dendritic cell biology and its role in tumor immunotherapy. *J Hematol Oncol* [internet] 2020 [consultado 25 Nov 2021] Vol.13(107) Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00939-6>
 100. Wang, Y., Xiang, Y., Xin, V.W. *et al.* Dendritic cell biology and its role in tumor immunotherapy. *J Hematol Oncol* [internet] 2020 [consultado 25 Nov 2021] Vol.13(107) Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00939-6>
 101. Wang, Y., Xiang, Y., Xin, V.W. *et al.* Dendritic cell biology and its role in tumor immunotherapy. *J Hematol Oncol* [internet] 2020 [consultado 25 Nov 2021] Vol.13(107) Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00939-6>
 102. Chen, G., Nunez. G. Sterile inflammation: Sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* [internet] 2010 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.10: 826-37. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088683/>
 103. Akira, S, Uematsu, S, Takeuchi, O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* [internet] 2006 [consultado 25 Nov 2021] Vol. 124:783–801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497588/>
 104. Cai, X., Chiu, Y. Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling. *Mol Cell.* [internet] 2014 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.54:289–96. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766893/>
 105. Botos, I., Segal, D., Davies, D.. The structural biology of toll-like receptors. *Structure.* [internet] 2011 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.19:447–59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21481769/>
 106. Kawasaki, T, Kawai, T. Toll-like receptor signaling pathways. *Frontiers in Immunology* [internet] 2014 [consultado 25 Nov 2021] Vol.5(461):1-8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00461/full>
 107. Erwig, L., Henson, P.. Immunological consequences of apoptotic cell phagocytosis. *Am J Pathol.* [internet] 2007 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.171: 2-8. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1941587/>
 108. Poon, I, Hulett, M., Parish, C.. Molecular mechanisms of late apoptotic/necrotic cell clearance. *Cell Death Differ.*[internet] 2010 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.17: 381-97). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20019744/>
 109. Zitvogel, L., Kepp, O., Kroemer, G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity. *Cell.* [internet] 2010 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.140: 798-804. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303871/>
 110. Kono, H, Rock, K. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol.* [internet] 2008 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.8: 279-89), Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18340345/>

111. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* [internet] 2002 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.20:197–216. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11861602/>
112. Vega-Robledo GB. *Inmunología básica y su correlación clínica.* México: Editorial Médica Panamericana. 2015
113. Mori, Y., et al. Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 2 and 4 in gingival tissue from patients with periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* [internet] 2003 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.18:54–58. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588460/>
114. Sugawara, Y., et al. Toll-like receptors, NOD1, and NOD2 in oral epithelial cells. *J Dent Res.* [internet] 2006 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 85:524–529. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16723649/>
115. Beklen A, Hukkanen M, Richardson R, Konttinen YT. Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 1-10 in periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* [internet] 2008 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.23(5):425–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18793367/>
116. Watanabe K, et al. Involvement of toll-like receptor 4 in alveolar bone loss and glucose homeostasis in experimental periodontitis. *J Periodontal Res.* [internet] 2011 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 46:21–30.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860587/>
117. Rojo, N, García, A, Moreno, L. Expression of toll-like receptors 2, 4 and 9 is increased in gingival tissue from patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* [internet] 2012 [consultado 25 Nov 2021] Vol.47:62–73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848608>
118. Lande, R., et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* [internet] 2007 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.449(7162):564–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873860/>
119. Ganguly, D., et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med* .[internet] 2009 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.206(9):1983–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19703986/>
120. Song, B., et al. The role of Toll-like receptors in periodontitis. *Oral Dis.* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 23(2):168–80. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923115/>
121. Green, D., Llambi, F. Cell Death Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* [internet] 2015 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.7 (12): a006080. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26626938/>
122. Galluzzi, L., Vitale, I. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ.* [internet] 2018 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.25: 486-541. Disponible en:<https://www.nature.com/articles/s41418-017-0012-4>
123. Adigun, R et al. Necrosis, Cell (Liquefactive, Coagulative, Caseous, Fat, Fibrinoid, and Gangrenous). *StatPearls.*[internet] 2020 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430935/>

124. Elmore, S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* [internet] 2007 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 35(4): 495-516. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562483/>
125. JORDÁN, J. Apoptosis: muerte celular programada. *OFFARM* .[internet] 2003 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.22 (6) Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-apoptosis-muerte-celular-programada-13049112>
126. Talanian RV et al. Granule-mediated Killing: Pathways for Granzyme B-initiated Apoptosis. *J Exp Med.* [internet] 1997 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.186 (8): 1323-1331. Disponible en: <https://rupress.org/jem/article/186/8/1323/7331/Granule-mediated-Killing-Pathways-for-Granzyme-B>
127. Serrano, N., et al. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine [internet] 2013 [consultado 25 Nov 2021] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/495703>).
128. Solís, J. Apoptosis: a rapid and silent form of death. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid).* [internet] 2004 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.96(7):512-514). Disponible en: <https://xdoc.mx/documents/apoptosis-a-rapid-and-silent-form-of-death-5fe02e307cf87>
129. Orlinick, J. et al. Structure and function of Fas/Fas ligand. *International Reviews of Immunolog.* [internet] 1999 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.18(4):293–308). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10626245/>
130. Adams & Cor,y. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science.* [internet] 1998 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.281(5381):1322–1326). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9735050/>
131. Algeciras, S. et al. Molecular ordering of the initial signaling events of CD95. *Mol Cell Biol.* [internet] 2002 [Consultado 25 Nov 2021] Vol22(1):207–220). . Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11739735/>
132. Reed, J. Cytochrome c: can't live with it—can't live without it. *Cell* [internet] 1997 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.91(5):559–562 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9393848/>
133. Schleich & Lavrik. Mathematical modeling of apoptosis. *Cell Communication and Signaling.* [internet] 2013 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 11:44). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803157/>
134. Trejo, S. Autophagic and apoptotic pathways as targets for chemotherapy in glioblastoma. *Int J Mol Sci* [internet] 2018 [consultado 25 Nov 2021] Vol.ca(3773). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6320836/>
135. Hotchkiss, R. et al. Cell death in disease: mechanisms and emerging therapeutic concepts. *N Engl J Med.* [internet] 2009 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 361(16):1570-1583. doi:10.1056/NEJMra0901217). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3760419/>
136. Golstein, P. et al. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci.* [internet] 2007 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.32 (1):37-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141506/>

137. Golstein, P. et al. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci.* [internet] 2007 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.32 (1):37-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141506/>
138. Hanson B. Necroptosis: a new way of dying? *Cancer Biol Ther.* [internet] 2016 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 17(9):899-910. doi:10.1080/15384047.2016.1210732.5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27434654/>
139. Welz, P. et al. A way to DAI. *Cell Host Microbe.* [internet] 2012 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 11(3):223–225) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22423962/>
140. Linkermann, A, Green, D. Necroptosis. *N Engl J Med.* [internet] 2014 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.370(5):455-465. . Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476434/>
141. Molnár, T. et al. Current translational potential and underlying molecular mechanisms of necroptosis. *Cell Death Dis.* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 10(11):860. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41419-019-2094-z>
142. Zhang, S. et al. Necroptosis in neurodegenerative diseases: a potential therapeutic target. *Cell Death Dis.* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 8 (6): e2905-e2905. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28661482/>
143. Zhu, F et al. Complex roles of necroptosis in cancer. *J Zhejiang Univ B.* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.20 (5):399-413. doi: 10.1631/jzus.B1900160 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090266/>
144. (Shi, J., et al. Loss of periodontal ligament fibroblasts by RIPK3-MLKL-mediated necroptosis in the progress of chronic periodontitis. *Sci Rep.* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.9, 2902. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39721-1>)
145. Ryter ,S., et al. Autophagy: a critical regulator of cellular metabolism and homeostasis. *Mol Cells.* [internet] 2013 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 36.7–169. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708729/>
146. Kuma, A., et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature* [internet] 2004 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 432:1032–1036). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15525940/>
147. Jiang & Mizushima. Autophagy and human diseases. *Cell Res.* [internet] 2014 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 24.69–79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24323045/>
148. Levine & Kroemer. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell.* [internet] 2008 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.132:27–429). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191218/>
149. Juhasz & Neufeld. Autophagy: a forty-year search for a missing membrane source. *PLoS Biol.* [internet] 2006 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.4:e3682]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0040036>
150. Juhasz & Neufeld. Autophagy: a forty-year search for a missing membrane source. *PLoS Biol.* [internet] 2006 [Consultado 25 Nov 2021]

- Vol.4:e3682]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0040036>
151. Giampieri, F., et al. Autophagy in human health and disease: novel therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29943652/>
 152. Laplante & Sabatini. Regulation of mTORC1 and its impact on gene expression at a glance. *J Cell Sci.* [internet] 2013 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.126:1713–1719). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23641065/>
 153. Jung, C., et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Mol Biol Cell.* [internet] 2009 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.20:1992–20039). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19225151/>
 154. Hardie, D. AMPK and autophagy get connected. *EMBO J.* [internet] 2011 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.30:634–635). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3041958/>
 155. Memmert, S. et al. Role of Cathepsin S in Periodontal Inflammation and Infection. *Mediat. Inflamm.* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.2017, 4786170. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29362520/>
 156. Arai, A., et al. Beclin1 Modulates Bone Homeostasis by Regulating Osteoclast and Chondrocyte Differentiation. *J. Bone Miner. Res.* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.34, 1753–1766). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31074883/>
 157. Onizuka, S., Iwata, T. Application of Periodontal Ligament-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cell Sheets for Periodontal Regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 20, 2796). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181666/>
 158. Oka, S., et al. Loss of Dec1 Prevents Autophagy in Inflamed Periodontal Ligament Fibroblast. *Mol. Biol. Rep.* [internet] 2021 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 48, 1423–1431. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-021-06162-x>
 159. Oka, S., et al. Dec2 Attenuates Autophagy in Inflamed Periodontal Tissues. *Immun. Inflamm. Dis.* [internet] 2021 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 9, 265–273). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270996/>
 160. Wang X, et al. The Potential Roles of Dec1 and Dec2 in Periodontal Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences.* [internet] 2021 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 22(19):10349. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/354867472> The Potential Roles of Dec1 and Dec2 in Periodontal Inflammation
 161. Frew B et al. Proteolytic processing of Nlrp1b is required for inflammasome activity. *PLoS Pathog* [internet] 2012 [consultado 25 Nov 2021] Vol.11 Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002659>
 162. Mankan A et al. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: inflammasomes: mechanisms of activation. *Clin*

- Exp Immunol. [internet] 2011 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 167:369-381). Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374269/>
163. Suárez, R. El inflammasoma: mecanismos de activación. Invest Clín. [internet] 2015 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.56(1):74-99. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0535-51332015000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 164. Guo et al. Autophagy regulation on pyroptosis: mechanism and medical implication in sepsis. Mediators Inflamm. [internet] 2021 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 2021:9925059. Disponible en:<https://www.hindawi.com/journals/mi/2021/9925059/>
 165. Inohara, N. et al. An induced proximity model for NF-kappa B activation in the Nod1/RICK and RIP signaling pathways. J Biol Chem. [internet] 2000 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.275:27823–27831). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10880512/>
 166. Shaw, M., et al. NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors. Curr Opin Immunol 2008; 20(4):377-382. [internet][Consultado 25 Nov 2021] Vol. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2572576/>
 167. Shaw, M., et al. NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors. Curr Opin Immunol 2008; 20(4):377-382. [internet][Consultado 25 Nov 2021] Vol. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2572576/>
 168. Uehara et al. Muramyl dipeptide and diamino pimelic acid-containing desmuramyl peptides in combination with chemically synthesized Toll-like receptor agonists synergistically induced production of interleukin-8 in a NOD2- and NOD1-dependent manner, respectively, in human monocytic cells in culture. Cell Microbiol [internet] 2005 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.7:53–61). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15617523/>
 169. Kobayashi et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. Science [internet] 2005 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.307:731–734). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692051/>
 170. Kim et al. The cytosolic sensors Nod1 and Nod2 are critical for bacterial recognition and host defense after exposure to Toll-like receptor ligands. Immunity.[internet] 2018 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 28:246–257). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261938/>
 171. Suárez & Buelvas. Inflammasome: activation mechanisms. Invest Clin [internet] 2015 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.56(1):74-99). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25920188/>
 172. Liu & Sun. Neutrophil pyroptosis: new perspectives on sepsis. Cell Mol Life Sci. [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 76(11):2031–2042). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30877336/>
 173. Wang et al. T-cell-specific mTOR deletion in mice ameliorated CD4(+) T-cell survival in lethal sepsis induced by severe invasive candidiasis. Virulence [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.10(1):892–901), Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6844314/>
 174. Van Gorp N et al. Inflammasome-dependent cytokines at the crossroads of health and autoinflammatory disease. Cold Spring Harbor

- Perspectives in Biology [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.11(1). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038114/>
175. Miao et al. Caspase-1-induced pyroptotic cell death. *Immunological Reviews*. [internet] 2011 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 243(1):206–214). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21884178/>
176. Li et al. The DNA repair nuclease MRE11A functions as a mitochondrial protector and prevents T cell pyroptosis and tissue inflammation. *Cell Metabolism* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol30(3):477–492). . Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327667/>
177. Doitsh, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*. [internet] 2014 [Consultado 25 Nov 2021] Vol 505(7484):509–514). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356306/>
178. Oka, S., et al. A Deficiency of Dec2 Triggers Periodontal Inflammation and Pyroptosis. *J. Periodontal Res.* [internet] 2021 [consultado 25 Nov 2021] Vol.92–500 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33641180/>
179. Mayadas, T., et. al., The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol.* [internet] 2014 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.9:181-218. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24050624/>
180. Rosale, C. Fcy Receptor Heterogeneity in Leukocyte Functional Responses. *Front Immunol.* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 8:280.). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28373871/>
181. Delgado, R., et al. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: An overview. *Front Immunol.* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.8:1-20. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220120/>
182. Irizarry, C., et al. Brief report: drugs implicated in systemic autoimmunity modulate neutrophil extracellular trap formation. *Arthritis Rheumatol.* [internet] 2018 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 70 (3): 468-474. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29121457/>
183. Rai G. NETosis: mechanisms and antimicrobial strategies. In: Sanchez-Zuniga JM. *Netosis*. Elsevier. [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.2019, pp. 23-55. Disponible en:<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95960>
184. Rada, B. Neutrophil extracellular traps. *Methods Mol Biol.* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.1982: 517-528. doi: 10.1007/978-1-4939-9424-3_31). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172493/>
185. Urban, C., et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* [internet] 2009 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.;5(10):e10006399). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19876394/>
186. Yousefi, S., et al. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps. *Cell Death Differ.* 2009;16(11):1438-44). [internet][Consultado 25 Nov 2021] Vol. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609275/>
187. Brinkmann, V., Zychlinsky, A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol.* [internet] 2007 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.5(8):577-82). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17632569/>

188. Wartha, F., et al. Neutrophil extracellular traps: casting the NET over pathogenesis. *Curr Opin Microbiol.*[internet] 2007 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.;10(1):52-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17208512/>
189. Carranza, C., et al. Tipos de muerte celular y sus implicaciones clínicas. *El Residente.* [internet] 2020 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 15 (3): 97-112. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/95960>
190. Magán, A, et. al. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. *Cells.*[internet] 2020. [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 9(6):1494 Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349145/>
191. Sousounis, K, et. al. Aging and regeneration in vertebrates. *Curr Top Dev Biol.* [internet] 2014 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.108:217–246). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512711/>
192. Sousounis, K, et. al. Aging and regeneration in vertebrates. *Curr Top Dev Biol.* [internet] 2014 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.108:217–246). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512711/>
193. Coppé, JP, Desprez, PY, Krtolica, A, Campisi, J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol.* [internet] 2010. [Consultado 25 Nov 2021] Vol.5:99–118. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20078217/>
194. enatti, B., et. al. Inflammatory and bone-related genes are modulated by aging in human periodontal ligament cells. *Cytokine.*[internet]2009.[Consultado 25 Nov 2021] Vol 46(2):176–181. . Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19251432/>
195. Catrina, S., and Zheng, X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* [internet] 2015 [consultado 25 Nov 2021] vol.32: 179– 185. Disponible en: doi: [10.1002/dmrr.2742](https://doi.org/10.1002/dmrr.2742).
196. Impellizzeri, D., et al. The neuroprotective effects of micronized PEA (PEA-m) formulation on diabetic peripheral neuropathy in mice. *FASEB J.* [internet] 2019 [consultado 25 Nov 2021] vol.33, 11364–11380. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31344333>
197. Morozumi, T., et. al. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J. Clin. Periodontol.* [internet] 2004[Consultado 25 Nov 2021] Vol.31, 267–272. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15016254/>
198. Davies, C.S.; Ismail, A. Nicotine has deleterious effects on wound healing through increase d vasoconstriction. *BMJ* [internet] 2016 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 353, i2709. Disponible en: https://www.bmj.com/content/353/bmj.i2709.short?casa_token=nl5KfKMNS-kAAAAA:INI-6F04gWwecxumi5AetdESZD1E2XeCZOaoUCaRrSXX3sXZ2xhjwLrFYninpN-n2cJag2vobMTF&cfchljschltk=5HdUYpj nM.gBdFfEd4ojENaJzmp9e7NmT.qSo Ad3g-1638762426-0-gaNycGzNCGU
199. (Liu C, et. al. The Role of Reactive Oxygen Species and Autophagy in Periodontitis and Their Potential Linkage. *Front. Physiol.* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021] Vol8:439. . Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5481360/>
200. Keila, S., et. al. In vitro effects of enamel matrix proteins on rat bone marrow cells and gingival fibroblasts. *J Dent Res.*[internet] 2004 [Consultado

- 25 Nov 2021] Vol83(2):134–8.. Disponible en:https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Dent+Res&title=In+vitro+effects+of+enamel+matrix+proteins+on+rat+bone+marrow+cells+and+gingival+fibroblasts&author=S+Keila&author=CE+Nemcovsky&author=O+Moses&author=Z+Artzi&author=M+Weinreb&volume=83&issue=2&publication_year=2004&pages=134-8&pmid=14742651&
201. Grandin, H., Gemperli, A, Dard, M. Enamel matrix derivative: a review of cellular effects in vitro and a model of molecular arrangement and functioning. *Tissue Eng Part B Rev.* ;[internet]2012[Consultado 25 Nov 2021] Vol.18(3):181–202. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22070552>
202. Matsuda, N.,et. al. Possible involvement of extracellular signal-regulated kinases 1/2 in mitogenic response of periodontal ligament cells to enamel matrix derivative. *Eur J Oral Sci.* ;[internet]2002[Consultado 25 Nov 2021] Vol110(6):439–44.. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12507217/>
203. Gestrelus, S. et. al. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol.* 1997;24(9 Pt 2):685–92.[internet][Consultado 25 Nov 2021] Vol. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9310873/>)
204. Kawase, T, et al. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) rapidly stimulates phosphorylation of the MAP kinase family and nuclear accumulation of smad2 in both oral epithelial and fibroblastic human cells. *J Periodontal Res.* ;[internet]2001[Consultado 25 Nov 2021] Vol.36(6):367–76. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11762872/>
205. Heijl, L., et al. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol.* [internet]1997[Consultado 25 Nov 2021] Vol.;24(9 Pt 2):705–14. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9310876/>
206. Takeda, Kohei et al. “Periodontal regenerative effect of enamel matrix derivative in diabetes.” *PloS one.* [internet] 2018 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.13,11 e0207201, Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237339>
207. Gu, L.; et al. Novel Biomedical Applications of Crosslinked Collagen. *Trends Biotechnol.* [internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 37, 464–491. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447877/>
208. Mahesh, L.; Kurtzman, G.M.; Shukla, S. Regeneration in Periodontics: Collagen-A Review of Its Properties and Applications in Dentistry. *Compend. Contin. Educ. Dent.* [internet] 2015 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 36, 358–363.Disponible en:<https://europepmc.org/article/med/26053639>
209. Mohan, S., et al. “Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Periodontal Regeneration: A Review.” *Journal of pharmacy & bioallied science*[internet] 2019 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 11,Suppl 2: S126-S130. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555384/>
210. Jalaluddin, Mohammad et al. “Effectiveness of Platelet Rich Plasma and Bone Graft in the Treatment of Intrabony Defects: A Clinico-radiographic Study.” *The open dentistry journal* [internet] 2018 [consultado 25 Nov 2021] vol. 12:133-154. Disponible en: doi:10.2174/1874210601812010133

211. Gentile, P., et al. Systematic Review-The Potential Implications of Different Platelet-Rich Plasma (PRP) Concentrations in Regenerative Medicine for Tissue Repair. *Int J Mol Sci.* [internet] 2020 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.9;21(16):5702. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784862/>
212. Sánchez, C. et al. Eficacia del uso del plasma rico en factores de crecimiento en defectos periodontales distales de segundos molares inferiores, posterior a la extracción de un tercer molar mandibular, *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial.* [internet] 2017 [Consultado 25 Nov 2021]) Vol. 39(3):164-170 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130055816300120>.
213. Makogonenko, E.; Tsurupa, G.; Ingham, K.; Medved, L. Interaction of fibrin(ogen) with fibronectin: Further characterization and localization of the fibronectin-binding site. *Biochemistry.* [internet] 2002 [Consultado 25 Nov 2021] Vol., 41, 7907–7913). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12069579/>
214. R.M. Baiju, R. Ahuja, G. Ambili, P. Janam. Autologous platelet-rich fibrin: A boon to periodontal regeneration. Report of two different clinical applications *Health Sciences,* [internet] 2013 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.2, pp. 1-13 Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/331412108_Case_Report-Autologous_platelet-rich_fibrin_a_boon_to_periodontal_regeneration-report_of_two_different_clinical_applications_Autologous_platelet-rich_fibrin_a_boon_to_periodontal_regeneration-report_o
215. Q.J. Shakir, P.S. Bhasale, N.D. Pailwan, D.U. Patil. Comparison of effects of PRF dressing in wound healing of palatal donor site Turing free gingival grafting procedures with no dressing at the donor site *J Res Adv Dent,* 4 [internet] 2015 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. (1s):69-74 Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85028243100&origin=inward&txGid=5668a13decc496dce96554668b129852>
216. Q. Li, S. Pan, S.J. Dangaria, G. Gopinathan, A. Kolokythas, S. Chu, *et al.* Platelet-rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation, *Biomed Res Int,* [internet][Consultado 25 Nov 2021] Vol.2013 :638043 Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/638043/>
217. Del Corso, M. et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery. Part I: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol,* [internet] 2012 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 13:. 1207-1230 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21740371/>
218. Mazor, Z. et al. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: A radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol,* [internet] 2015 [Consultado 25 Nov 2021] Vol. 80. 2056-2064. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855914/>.
219. S. Giannini, et al. Comparison between PRP, PRGF and PRF: Lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci,* [internet] 2015 [consultado 25 Nov 2021] Vol.19: 927-930 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855914/>

220. McLellan, J., Plevin, S. Temporal release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) in the horse: A comparative in vitro analysis. *Int J Appl Res Vet Med*, [internet] 2014 [Consultado 25 Nov 2021] Vol.12 , pp. 44-53. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Temporal-release-of-growth-factors-from-fibrin-and-McLellan-Plevin/c255966a463d229ba38f735da050105e73dfcdff>)
221. Khiste, S., Tari, R. Platelet-rich fibrin as a biofuel for tissue regeneration. *ISRN Biomaterials*, 2013 [internet][Consultado 25 Nov 2021] Vol.(2013):627367, Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/627367/>
222. Malathi, K., et al. Periodontal regeneration of an intrabony osseous defect with combination of platelet rich fibrin and bovine derived demineralized bone matrix: A case report. *IOSR-JDMS.*, internet][Consultado 25 Nov 2021] Vol.4 (2013): 20-26 [Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84992207737&origin=inward&txGid=c2aac1b9de188fde1aaea6ec6c4b9837>
223. Sharma, A., et al. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree ii furcation defects: A randomized clinical trial. *J Periodontol*, [internet] 2011[Consultado 25 Nov 2021] Vol.82:1396-1403. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-80053605018&origin=inward&txGid=6ecb4269efe688829fd6f87c9c46c2f5>).