



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
LABORATORIO DE BIOINTERFASES**

Cambios en el proteoma salival con potencial para el diagnóstico y monitoreo de la periodontitis. Una revisión sistemática.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
PERIODONCIA E IMPLANTOLOGÍA

PRESENTA

LUIS ALONSO FLORES REYNA

TUTORA:
DRA. MIRYAM MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

ASESOR:
DR. VÍCTOR IRAHUEN GARCÍA PÉREZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. , 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice

RESUMEN	3
Introducción	4
Antecedentes y marco teórico	6
<i>Enfermedad periodontal: historia y problemática actual de su diagnóstico y monitoreo.</i>	6
<i>Generalidades y características fisicoquímicas de la saliva total</i>	8
<i>Funciones de la saliva total</i>	10
<i>Composición proteica salival: origen y descripción</i>	11
<i>Ventajas y desventajas del uso de la saliva total como elemento diagnóstico</i>	12
Características y relación de las proteínas de origen acinar y no-acinar con la enfermedad periodontal	13
<i>Proteínas salivales de origen acinar:</i>	16
<i>Proteínas salivales de origen no-acinar:</i>	20
Objetivo	23
Pregunta de investigación	23
Metodología	23
<i>Estrategia de búsqueda</i>	23
<i>Criterios de inclusión</i>	23
<i>Criterios de exclusión</i>	24
Resultados	24
Perspectivas de los biomarcadores identificados en el PS para el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad periodontal	54
Conclusión	55
Agradecimientos	55
Referencias bibliográficas	55
ANEXOS	64

Cambios en el proteoma salival con potencial para el diagnóstico y monitoreo de la periodontitis. Una revisión sistemática.

RESUMEN

Antecedentes

La periodontitis es una enfermedad crónico-inflamatoria asociada con la presencia de una biopelícula dental disbiótica cuyo diagnóstico es típicamente basado en la evaluación de parámetros clínicos e imagenológicos.

Sin embargo, se necesitan métodos de diagnóstico y monitoreo nuevos, precisos, rápidos y no invasivos que contribuyan a reducir el riesgo epidemiológico de esta prevalente enfermedad infecciosa; respecto a esto, la investigación biomédica de la saliva total (ST) puede contribuir a través de un abordaje proteómico en la identificación de cambios específicos en el proteoma salival los cuales pudieran ser asociados con la presencia de periodontitis

Objetivo

Documentar los cambios en el proteoma salival asociados con la presencia de periodontitis con potencial para ser usados en su diagnóstico y monitoreo.

Métodos

Las bases de datos PubMed, EMBASE, ScienceDirect y Scopus fueron consultadas de marzo del 2020 a marzo del 2021. Los términos de búsqueda "(Whole Saliva), (*Salivary proteome*), (*Salivary protein profile*), (*Periodontal disease*), (*Periodontitis*), (*Periodontal diagnosis*), *Saliva* y *Proteome* como términos MeSH fueron utilizados para encontrar publicaciones que reportaran cambios en perfiles proteicos salivales de sujetos con periodontitis. Fueron incluidos artículos de revisión, artículos originales publicados en revistas indizadas y documentos de consenso en los idiomas inglés y español.

Resultados

De 566 artículos encontrados, 11 fueron seleccionados para lectura completa y análisis. Algunas proteínas salivales como Alpha-amilasa, cistatina-C y mucina-5B fueron reportadas como aumentadas mientras que otras como cistatina-SN, lactoperoxidasa y mucina-7 como disminuidas cuando se comparó el proteoma salival de sujetos periodontalmente sanos contra el de sujetos periodontalmente enfermos.

Conclusiones

Los cambios identificados en el proteoma salival de sujetos con periodontitis pudieran ser enfocados para investigaciones futuras debido a su potencial en el diagnóstico y monitoreo de la periodontitis.

Introducción

La cavidad oral representa un ecosistema complejo que alberga a 687 especies bacterianas predominantes (1) y cuenta con estructuras anatómicas únicas en el organismo, como lo son la presencia de dientes y surcos gingivales, en donde gracias al uso de métodos de identificación genómica como la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) se han identificado entre 400 y 500 especies (2,3), las cuales favorecen la formación y composición de la segunda comunidad microbiana más abundante y heterogénea del organismo (4).

Esta comunidad microbiana se encuentra organizada, principalmente dentro de una estructura denominada biopelícula y no podría establecerse ni desarrollarse sin la presencia de saliva (5), la cual es un fluido biológico indispensable para la colonización, crecimiento, supervivencia, equilibrio y migración de la biopelícula en la cavidad oral, gracias a las funciones de lubricación, adherencia, transporte y amortiguamiento inherentes en la saliva (6); las cuales son esenciales para el mantenimiento del microbioma oral (MO).

El término “microbioma” (4,7) engloba a las comunidades ecológicas de microorganismos comensales, simbióticos y patogénicos que literalmente comparten nuestro cuerpo, y que son determinantes de los estados de salud y enfermedad, y en el caso del MO, aquellas comunidades ecológicas que se localizan en la cavidad oral.

El MO coloniza todas las superficies de la boca (4); donde los órganos dentarios (OD) en conjunto con las proteínas salivales -de aquí en adelante denominado “Proteoma Salival” (PS)-, proporcionan el sustrato ideal para la colonización, formación, organización y regulación de esta biopelícula dental (8). Debido a que los OD no poseen una descamación fisiológica que permita su autoclisis, como ocurre con los epitelios, una higiene bucal inadecuada favorece la acumulación y formación de biopelículas complejas sobre sus superficies (8).

Una biopelícula organizada mantiene una relación simbiótica y dinámica con el hospedero, la cual mientras se encuentre en equilibrio será determinante de salud. Sin embargo, diversas condiciones como enfermedades sistémicas (por ejemplo diabetes mellitus tipo I y II), una higiene oral deficiente y alteraciones en el flujo salival (4,9–11) pueden romper este equilibrio (1,7,12), destacando la importancia de la saliva en función de evitar una “disbiosis” (7), la cual se define como “una condición donde la población y estructura del microbioma normal se interrumpe” (13) favoreciendo el desarrollo padecimientos orales como caries dental y enfermedad periodontal (EP) (14), siendo esta última la sexta enfermedad más frecuente a nivel mundial (15–17).

Actualmente -y desde hace casi 100 años-, la EP es diagnosticada utilizando como referencias parámetros clínicos e imagenológicos (18,19), mediante el uso de una sonda periodontal calibrada y radiografías, respectivamente; sin embargo, muchos de estos parámetros dependen de una interpretación clínica subjetiva.

Esta subjetividad en el diagnóstico ha impulsado el desarrollo de técnicas alternativas para el diagnóstico y monitoreo de la EP utilizando al PS como herramienta principal; ya que la falta de invasividad y su fácil y rápida recolección (20,21) convierten a la ST en un medio de diagnóstico preferente, respecto al fluido

crevicular gingival (FCG) y la sangre, para la identificación de biomarcadores, tanto para enfermedades orales como sistémicas (22,23).

Antecedentes y marco teórico

Enfermedad periodontal: historia y problemática actual de su diagnóstico y monitoreo.

La periodontitis es una enfermedad crónico-inflamatoria progresiva de etiología multifactorial, asociada a una biopelícula disbiótica que se caracteriza por la destrucción progresiva del aparato de soporte del diente (24). La evidencia reciente sugiere que la destrucción del tejido conectivo es resultado de la interacción entre el sistema de defensa del hospedero, la presencia bacteriana y la asociación de factores locales y ambientales como diabetes y tabaquismo (25), los cuales desencadenan un proceso inflamatorio (26–28) que, de no ser controlado, culminaría en la pérdida del órgano dentario afectado.

La destrucción de los tejidos de soporte del diente fue cuantificada hasta 1925 (29) y 1928 (30) utilizando sondas periodontales calibradas con fines diagnósticos de la EP (31). Sin embargo, la mayoría de los autores de dicha década concordaban en una cosa: la sonda periodontal calibrada no era una herramienta precisa para medir la cantidad de daño existente ni el progreso de la EP (31).

Esta problemática fue dirigida en 1959 (32), cuando se identificó la ausencia de parámetros clínicos y radiográficos estandarizados para evaluar el progreso de la EP. Por lo que en ese año se describió la obtención de los niveles de inserción clínica (NIC) para evaluar el progreso de la EP, utilizando la sonda periodontal como instrumento de medición (32,33).

En la actualidad, la sonda periodontal y las radiografías periapicales continúan siendo los instrumentos principales para diagnosticar la presencia y progreso de la periodontitis, ya que permiten obtener parámetros clínicos como: NIC, profundidad de bolsa (PB), sangrado al sondeo (SS) y pérdida ósea radiográfica (POR) (24,34).

Sin embargo, parámetros clínicos como pérdida en los NIC solo pueden obtenerse cuando ha ocurrido una pérdida de inserción equivalente a ≥ 2 mm, limitando este parámetro a una evidencia histórica del progreso de la enfermedad en lugar de una evidencia en tiempo real o predictora (25,27,28,35).

Existen algunas otras limitaciones respecto al uso de la sonda periodontal como instrumento diagnóstico de la periodontitis:

1. **Falta de objetividad de la medición** (27,36): ya que el valor obtenido durante la medición depende directamente de la habilidad del clínico.
2. **Diámetro de la punta** (37,38): se sugiere que éste sea de 0.6mm ejerciendo una fuerza de 20g, para la disipación efectiva de las fuerzas efectivas durante el sondeo, sin embargo, no existe un consenso en este aspecto.
3. **Angulación** (25,38): la angulación sugerida para registrar el SS con ayuda de una sonda periodontal calibrada es de 45° en relación con el eje longitudinal del diente; y lo más paralela posible a éste para registrar NIC y PB, lo cual puede resultar complicado para clínicos con poca experiencia.
4. **Presión ejercida** (37): en el 2018 (25), fue estipulado que la presión recomendada para realizar el sondeo es de 0.25 N (25 g), de lo contrario un exceso de esta fuerza, podría ocasionar laceraciones en el crévice y sangrado en sitios no inflamados (39,40).
5. **Resistencia del tejido al sondeo** (25,37,38): desde 1980 (41), se ha descrito un margen de error en el sondeo entre 1-2 mm, equivalentes a la longitud del epitelio de unión cuando existe la presencia de inflamación y disminuye en ausencia de ella. Esta discusión ha sido retomada recientemente (34).

Estas limitaciones implican la obtención de falsos positivos o falsos negativos en el diagnóstico de la EP, traduciéndose en diagnósticos erróneos, fracasos en los tratamientos o sobretratamientos (42), por mencionar solo algunas consecuencias.

Generalidades y características fisicoquímicas de la saliva total

La ST es uno de los biofluidos más valiosos y subestimados del organismo, cuyas propiedades inmunológicas y protectoras son conocidas desde la antigua Grecia, y a pesar de ello, una connotación negativa ha acompañado a la ST a lo largo de la historia, tanto así que su origen etimológico proviene de la raíz proto-indio-europea *salw-*, *sal-*, que a su vez significan suciedad o sucio (20), este trasfondo negativo asociado a la ST ha ocasionado un retraso en el interés por su investigación y descubrimiento de sus alcances diagnósticos.

La ST es un fluido biológico hipotónico secretado por las glándulas salivales mayores (parótida, submaxilar y sublingual) y menores (labiales, bucales y palatinas). Posee un pH ligeramente ácido con valores que oscilan entre 6-7, alcanzando volúmenes de secreción diarios entre 0.5–1.5 L, con un flujo aproximado de 0.5 mL/min (43), dichos valores de secreción se ven influidos por factores como la edad, medicación, hidratación, factores psicológicos como el estrés y la depresión, y ritmos circadianos (20,22,44,45). Además, la ST está compuesta por un 99–99.5% de agua y solo 0.5-1% de proteínas y minerales (11,21,22,46,47) con una concentración proteica promedio de 0.7-2.4 mg/mL⁻¹; compartiendo un 30% de su contenido proteico con el plasma (20).

La ST puede ser recolectada mediante la estimulación o no de las glándulas salivales de ahí su nombre: ST estimulada y no estimulada. El flujo salival puede estimularse mediante diversos métodos entre los que destacan los gustativos y masticatorios, los agentes estimulantes más comunes son la masticación de bloques de parafina, bandas elásticas, gomas, el uso de ácido cítrico, agentes farmacológicos y eléctricos (48).

Por otra parte, la ST no estimulada se refiere a la recolección de la saliva sin ninguna fuente aparente de estímulos. Puede ser recolectada de glándulas salivales individuales o como ST, la cual representa a las secreciones provenientes de glándulas salivales mayores y menores (48).

En la siguiente tabla se comparan algunas diferencias físico-químicas entre la ST estimulada y no estimulada (Tabla 1).

Tabla 1: Características de la saliva estimulada y no estimulada.

Característica	No estimulada	Estimulada
Glándula que produce el mayor volumen salival	Submandibular (46)	Parótida (46)
Uso en pacientes con hiposalivación	No recomendado (49)	Recomendado
Porcentajes de producción salival (22,47,50)	Parótida: 20% Submandibular: 65% Sublingual 7-8% Menores: -10%	Parótida: >50%
Flujo salival diurno (22,47,50,50,51)	0.3mL/min – 0.5mL/min	7ml/min (valor máximo) - 0.65mL/min
Flujo salival durante el sueño (52)	0.1mL/min ⁻¹	No reportado
Flujo salival diario (11,22,43)	0.5-1.5 L	50 – 90% del volumen de flujo salival diario
Principales electrolitos presentes (51)	No reportados	Na ⁺ , CL ⁻ , Ca ⁺⁺ , HCO ₃ ⁻ (aumentan) K ⁻ (decrecen)
Osmolalidad (51)	50-70 mosmol/Kg	No reportada
Capacidad de amortiguamiento (51)	3.1 – 6.0 mmol H ⁺ /L	No reportada
pH (51)	7.37	7.42
Aportación al porcentaje salival diario (47)	10-20%	80-90%
Asparagina* (45)	11.68	8.93
Ácido glutámico* (45)	21.77	20.61
Asparagina* (45)	1.78	2.24
Serina* (45)	27.46	21.32
Glutamina* (45)	22.60	12.38
Histidina* (45)	10.69	8.70
Glicina* (45)	71.24	39.65
Treonina* (45)	2.15	2.75
Arginina* (45)	22.62	14.68
Alanina* (45)	24.73	15.87
Tirosina* (45)	15.12	9.79
Metionina* (45)	0.66	0.88
Valina* (45)	8.06	4.78
Fenilalanina* (45)	11.70	7.22

Leucina* (45)	9.37	5.83
Ornitina* (45)	33.43	29.96
Lisina* (45)	18.55	12.82

*($\mu\text{mol/L}$) en promedio en sujetos sanos.

Funciones de la saliva total

Como se ha mencionado anteriormente, la ST cumple con funciones esenciales para la formación, crecimiento y mantenimiento del MO; sin embargo, dentro de la cavidad oral cumple con funciones adicionales, entre las que destacan:

1. **Lubricante** (6,11,22): Las glándulas salivales proporcionan un flujo continuo de saliva hacia la cavidad oral manteniendo sus superficies hidratadas y lubricadas, haciéndolas menos susceptibles a erosiones, favoreciendo su integridad y colonización por la biopelícula y actúa como un lubricante entre dos superficies opuestas durante procesos como masticación, habla y deglución.
2. **Limpieza** (11,22): Cumple con una función de autoclisis mediante la remoción de microorganismos, células epiteliales descamadas, leucocitos y restos alimenticios que se encuentran adheridos en la cavidad oral, siendo eliminados a través de la deglución.
3. **De amortiguamiento** (11,22): El metabolismo de carbohidratos dentro de la biopelícula produce un decrecimiento en el pH de la cavidad oral, el cual es amortiguado gracias diversos componentes, como el bicarbonato de sodio (NaHCO_3) contenidos en la saliva (47).
4. **Gusto** (11,22): La sensación producida por los sabores solo puede ocurrir cuando sustancias gustativas como el: glutamato monosódico o 6-n-propiltiouracilo se encuentran en solución e interactúan con los botones gustativos; la saliva es el solvente de estas sustancias y permite su distribución hacia las distintas localizaciones de los botones gustativos distribuidos en la cavidad oral.
5. **Digestiva** (11,22): La ST desempeña un papel en la formación del bolo alimenticio al cubrirlo con una película de mucina que facilita el proceso de deglución y protege a la cavidad oral y esófago de alimentos que pudieran

causar laceraciones en la mucosa, además, la proteína salival más abundante y enzima digestiva: α -amilasa (53), permite fragmentar el almidón en diversos oligosacáridos como lo son: maltosa, maltriosa y maltotetrosa.

6. **Inmunológica** (6,11,53,54): proporcionando componentes del sistema inmune innato y adaptativo para evitar el sobrecrecimiento microbiano.
7. **Acondicionante** (6,53,54): depositando proteínas y lípidos sobre las superficies dentales y mucosas, conformando la película salival adquirida (PSA) (con un espesor aproximado entre 0.3 a 1.1 μm) y la película mucosa oral (con un espesor aproximado entre 0 y 0.1 μm) que permite la formación de biopelícula.
8. **Transporte** (6,53,54): ya que la saliva contiene entre 10^8 y 10^9 bacterias por mL con la capacidad de colonizar diversos sitios dentro de la cavidad oral.
9. **Diagnóstica** (20): En estudios recientes, se han descrito las posibilidades diagnósticas de la ST en diversas enfermedades, tanto orales como sistémicas, por ejemplo: caries dental, carcinoma oral de células escamosas, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple y, por supuesto, la EP.

Composición proteica salival: origen y descripción

El proteoma se refiere al complemento total de proteínas capaces de ser decodificadas por un genoma determinado (55). Esto es, la cantidad total de proteínas expresadas a partir del genoma de un individuo, y en el caso del PS, se refiere a todas aquellas proteínas encontradas en la saliva de dicho individuo (56).

La síntesis de proteínas salivales comienza dentro de las células acinares, en donde algunas proteínas pasan por modificaciones postranslacionales en su estructura mediante procesos como la glucosilación, fosforilación, sulfatación y proteólisis (50), posteriormente, estas proteínas son depositadas en la saliva mediante transporte activo, difusión o filtración (43) y una vez en la cavidad oral sufren nuevas modificaciones, las cuales pueden ser llevadas a cabo por enzimas bacterianas (50).

Una vez que la saliva alcanza la cavidad oral, se mezcla con otros biocomponentes y agregados derivados de diversas fuentes como sangre, FCG,

células orales y microbiota como ADNs, ARNs, microARNs, sangre, secreciones nasales y bronquiales, restos alimenticios, la mezcla de todos estos componentes conforman lo que se conoce como ST (14,57).

La heterogeneidad y diversidad del origen de los biocomponentes de la ST la convierten en un “reflejo de la salud oral y sistémica” (21,36,43,49), ya que cambios en las concentraciones de una o varias de estas biomoléculas podrían convertirse en biomarcadores que permitan el diagnóstico temprano y monitoreo de enfermedades orales y sistémicas (14).

Hasta el año 2020, se habían identificado 2643 proteínas en ST (58) las cuales, al ser agrupadas en 9 familias principales, con base en su estructura química, representan en conjunto cerca del 40 % del contenido proteico total. Dichas familias son: α -amilasas, cistatinas, defensinas, estaterinas, histatinas, inmunoglobulinas, mucinas, péptidos P-B, PRPs y peroxidasas (6,59).

Ventajas y desventajas del uso de la saliva total como elemento diagnóstico

El uso de la ST conlleva una serie de ventajas y desventajas en comparación con otros biofluidos corporales por ejemplo la orina, sangre y FCG, algunas de las cuales se enlistan a continuación:

Ventajas

- No invasividad al momento de la obtención de la muestra (20–22,45,49,51).
- Factible para uso doméstico y epidemiológico (20–22,27,45,60).
- Fácil y rápida recolección.
- No requiere personal especialmente entrenado para la obtención de la muestra (43,45).
- Menor incomodidad por parte del paciente (20–22,49).
- Mayor cooperación en pacientes menos cooperadores por ejemplo: infantes o pacientes con discapacidad (20,43).
- Mantenimiento de la privacidad comparado con muestras de orina (49).
- Fácil almacenamiento, transporte y alta cantidad de muestra (20,22,27,49).
- Bajo costo (21,22,43,49).

- Fácil manipulación de la muestra (21,22,49).
- Menor riesgo biológico para el operador (20,21,43,49).
- Proporciona un reflejo del estado de salud “total” de la boca, no de un sitio en específico (27).
- En el caso de la ST, no requiere ningún aditamento especializado para su obtención (50).

Desventajas:

- Requiere el uso de equipos de alta sensibilidad para detectar la presencia de proteínas de baja abundancia (21,49).
- Concentraciones de proteínas con un amplio rango de dinamismo (20).
- Degradación de la muestra (20).
- Variaciones de los resultados dependiendo el método de cuantificación utilizado (20).
- En el caso de requerir saliva de una glándula específica requiere de equipos especializados para su recolección (50).
- Condiciones como diabetes, tabaquismo y ritmos circadianos afectan la concentración proteica de la saliva (43,61).
- Sensible al método de recolección salival (43).
- Sensible a la estimulación (si es estimulada disminuye la cantidad de proteínas) (43).
- Proporciona una matriz biológica compleja que contiene miles de proteínas y péptido de origen endógeno y exógeno (62).
-

Características y relación de las proteínas de origen acinar y no-acinar con la enfermedad periodontal

Como se mencionó anteriormente, la ST posee una amplia gama de proteínas las cuales pueden ser agrupadas en dos familias principales: proteínas de origen no acinar y proteínas de origen acinar.

Estas últimas pueden subclasificarse en 9 familias diferentes, las cuales en conjunto conforman cerca del 40% del contenido proteico salival total. A

continuación, se presenta la tabla 2 describiendo las características y funciones principales de las proteínas de origen acinar (Tabla 2).

Tabla 2: Descripción de cada una de las 9 principales familias de proteínas salivales de origen acinar.

Proteína salival	Características	Concentración en saliva total*	Función
α-amilasa salival	Proteína dependiente de calcio (59). Es conocida por su actividad enzimática sobre los enlaces α -1,4-glucosídicos encontrados en almidones y sacáridos (63).	-380 – 500 μ g/mL (59).	Cataliza la hidrólisis de polisacáridos, participa en la formación de la PSA, posee actividad antimicrobiana contra ciertos microorganismos (63).
Cistatinas	Familia de proteínas, de las cuales siete isoformas se encuentran en saliva. Estas proteínas inhiben la actividad de proteasas de cisteína (64).	-240 – 280 μ g/mL (59).	Inhibe el crecimiento de <i>Porphyromonas gingivalis</i> y <i>Treponema denticola</i> ; participa en la formación de la PSA (63,65).
Defensinas	Péptidos catiónicos caracterizados por una estructura globular estabilizada por tres puentes disulfuro uniendo seis aa de cisteínas (63,66).	β -defensina: 1 – 27 ng/L (67) α -defensina: 0.5 – 23.4 μ /mL (68).	Inhibe el crecimiento bacteriano y fúngico (<i>Candida albicans</i>) (63,69,70).
Estaterinas	Son péptidos ácidos multifuncionales. Su nombre proviene del griego <i>statheropio</i> que significa “estabilizar”. Se caracterizan por presentar una alta afinidad por los fosfatos de calcio (71,72).	2 – 12 μ g/mL (59).	Inhibe la precipitación de calcio y crecimiento de cristales de HAp sobre el esmalte y participan en la formación de la PSA (71,72).
Histatinas	Péptidos catiónicos con un alto contenido en histidina, conforman el	-22.8 \pm 5.6 μ g/mL (74).	Incrementa la migración de células epiteliales, inhibe la precipitación

	2.6% de las proteínas en saliva total (6,73).		primaria y secundaria de fosfatos de calcio, posee propiedades bactericidas, antifúngicas y antivíricas (63,74,75).
Mucinas	Proteínas de alto peso molecular, se encuentran presentes en los tractos gastrointestinal, respiratorio y urogenital del organismo (59,76).	0.05 – 0.78 ng/mL (77).	Aglutina microorganismos, lubrica cavidades del organismo, interactúa con células y bacterias, participa en la formación de la biopelícula y PSA (59,78).
Péptidos P-B	Péptidos ricos en prolina (79). Son péptidos maduros por sí mismos que contienen diversos aa apolares y más de 30 aa de prolina (71,80,81).	Valores no reportados.	Su función aún no ha sido del todo elucidada (73).
Peroxidasas	Proteínas catalizadoras de H ₂ O ₂ mediante óxido-reducción (82,83). hLPO y hMPO conforman las principales proteínas de esta superfamilia, encontrándose en fluidos biológicos como lágrimas y saliva, y productos de células PMN, respectivamente (82–84).	-hLPO: 1.9 ± 1.0 µg/mL (84) -hMPO: 3.6 ± 2.1 µg/mL (84).	Evita concentraciones tóxicas de H ₂ O ₂ , cataliza la oxidación del SCN ⁻ en presencia de H ₂ O ₂ , inhibe el crecimiento bacteriano (83).
Proteínas ricas en prolina (PRP)	Proteínas con propiedades de regulación mineral como consecuencia de su alta afinidad por la hidroxiapatita (59).	267.2 – 720.6 µg/mL (85)	Aglutina microorganismos para su eliminación, regula los electrolitos salivales, lubrica la cavidad oral y participa en la formación de la PSA (59,74,79).

Proteínas salivales de origen acinar:

α -amilasa: Es una proteína dependiente de calcio con mayor abundancia en ST constituida por 511 aminoácidos, la cual posee funciones enzimáticas sobre carbohidratos y almidones (57,59,86,87), además de sus funciones catabólicas, α -amilasa desempeña un papel en la formación de la PSA sobre las superficies dentales (88). Diversas isoformas de esta proteína han sido reportadas aumentadas en sujetos periodontalmente enfermos (PE) comparado con sujetos con salud periodontal (SP) (57,78), frecuentemente en conjunto con bajos niveles de cistatinas. Esto probablemente se deba a que los sujetos PE presentan una mayor actividad proteolítica que los sujetos PS y una de las funciones de las cistatinas es regular esta actividad proteolítica en ST (57,59,86), por lo que su disminución podría ser la causa por la cual sujetos PE presentan un aumento en las isoformas de α -amilasa (57).

Cistatinas: Son proteínas que inhiben la actividad de proteasas de cisteína, específicamente las catépsinas, enzimas pertenecientes a la superfamilia de las papaínas, las cuales son principalmente producidas por bacterias periodontopatógenas como *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola* (64). Tomando lo anterior en consideración, podría suponerse que las cistatinas actúan como moduladoras de la actividad enzimática del periodonto durante el desarrollo de la EP (89). Dentro de esta familia de proteínas, la cistatina-SN, posee efectos inhibitorios *in vitro* sobre las catépsinas B, H y L, involucradas en el catabolismo de proteínas estructurales de los tejidos periodontales (57,64,89), y las cistatinas-C y -S, demostraron inhibir el crecimiento de *P. gingivalis* (90); sin embargo, la cistatina-C, demostró ser susceptible a la degradación por peptidasas secretadas por *P. gingivalis* y *T. denticola*, impidiendo su función inhibitoria (89). Hartenbach *et al.* (91) reportaron un aumento en los niveles de cistatina-SA en sujetos PE comparando con sujetos con SP, esto probablemente debido a un intento de amenguar la actividad proteolítica desencadenada por la EP; además, Gonçalves *et al.* (57) reportaron niveles aumentados de cistatinas-SA, -S, -SC, -C y -D y disminución en los niveles de cistatina-SN en sujetos con SP (57,92), lo cual podría confirmar la

función inhibitoria de las cistatinas -C y -S contra *P. gingivalis*, al aumentar en presencia de SP y disminuir ante un aumento de EP.

Histatinas: Son péptidos básicos ricos en residuos de histidina (73,93), los cuales cumplen con funciones antibacterianas y antifúngicas, particularmente las histatinas 3 y 5, siendo histatina 5 producto de la fragmentación proteolítica de la histatina 3, las cuales en conjunto conforman del 85-90% del componente peptídico de esta familia (63). Dentro de sus propiedades antimicrobianas, presentan una capacidad de absorción a la membrana celular bacteriana mediante fuerzas electrostáticas llevando a la agregación e integración en su bicapa lipídica, resultando en la formación de canales iónicos, poros y ruptura de la membrana citoplasmática, culminando esto en la muerte bacteriana. (93–95). Además, ambos péptidos, histatinas 3 y 5, también se unen a iones de Cu^{2+} y Ni^{2+} , suprimiendo estos iones metálicos de la ST de tal manera que la función enzimática bacteriana es inhibida y, por consiguiente, su crecimiento (66,96,97). Además, histatina 5 posee la capacidad de inhibir las arg- y lys-gingipaínas, producidas por *P. gingivalis* (97), y la actividad gelatinolítica de las metaloproteinasas de matriz (MMP) -2 y -9 hasta en un 99% (80,97). Dentro de sus propiedades antifúngicas, la histatina 5 presenta un mecanismo de unión a *Candida albicans* mediante proteínas de superficie, seguido de su internalización y la consiguiente muerte celular (94,98,99). Además, se ha reportado que las histatinas 1, 2 y 3 desempeñan un papel en la cicatrización de heridas, donde cumplen un papel angiogénico, promoviendo la re-epitelización de heridas y la proliferación fibroblástica (75,100), asimismo, histatina 1 pudiera tener aplicaciones diagnósticas, ya que se ha reportado aumentada en sujetos PE en comparación con sujetos SP (80,91).

Proteínas ricas en prolina (PRPs): Son proteínas que debido a su estructura química pueden clasificarse en 3 subtipos: PRPs-ácidas (PRPs-a), PRPs-básicas (PRPs-b) y PRP-s-glucosiladas (PRPs-g). Esta familia de proteínas cuentan con diversas funciones como evitar el sobrecrecimiento de cristales de hidroxapatita (59,79), protección contra componentes tóxicos en los alimentos, como la tanina, mediante la formación de compuestos con ella y evitando su absorción en el tracto digestivo (59,85,101), y participar en la formación de la

biopelícula dental (86). Además, contienen varios dominios antimicrobianos, por lo que se ha sugerido que un aumento en su secreción podría representar un mecanismo de defensa ante un aumento en la carga bacteriana (80). De estas proteínas, las PRPs-a se han reportado aumentadas en sujetos PE en comparación con sujetos con SP (91). Sin embargo, Trindade *et al.* (80) reportaron que las isoformas de PRPs-a y PRP-b no presentan cambios cuantitativos estadísticamente significativos comparando sujetos PE con sujetos con SP, sin embargo, las isoformas provenientes de PRPC-1/2 demostraron un incremento estadísticamente significativo en sujetos con EP, lo cual probablemente se debe al aumento en la actividad proteolítica que se desarrolla en presencia de EP (80).

Péptidos P-B: Corresponden a péptidos ricos en prolina secretados por todas las glándulas salivales (71,102), los cuales no son producto de la degradación de otras proteínas sino péptidos maduros por sí mismos, cuyas funciones en ST aún no son del todo elucidadas (71), sin embargo, ha sido sugerido por Trindade *et al.* (80) que poseen propiedades antimicrobianas. Dentro de sus aplicaciones diagnósticas, se ha reportado un incremento equivalente al doble de fragmentos provenientes de estos péptidos en sujetos PE comparado con sujetos con SP (80,102); además, Inzitari *et al.* (71) sugieren que fragmentos derivados de estos péptidos o de estaterinas podrían ser utilizados como biomarcadores de enfermedades o infecciones sistémicas u orales.

Estaterinas: Son péptidos cuya función principal consiste en evitar la precipitación de sales de calcio y la formación de cristales de hidroxapatita, de ahí su nombre proveniente del griego *statheropio* que significa estabilizar (72). Además, las estaterinas son péptidos precursores de la PSA, por lo que desempeñan un papel decisivo en la formación de la biopelícula dental (72,103), además de favorecer el crecimiento de la misma al permitir la interacción con *Fusobacterium nucleatum* el cual es considerado un colonizador puente de la biopelícula dental (86,103). En el ámbito diagnóstico, se ha reportado un aumento cinco veces mayor de péptidos derivados de estaterina en sujetos con SP comparado con sujetos PE (80) y como se mencionó previamente, Inzitari *et al.* (71) han sugerido a estos

péptidos como un objetivo para la identificación de biomarcadores de enfermedades orales y sistémicas.

Mucinas: Son el mayor componente proteico secretado por las glándulas submandibular y sublingual. Mucinas como la MUC-1 son secretadas principalmente por células orales (104), de las cuales también se ha reportado un aumento en sujetos PE, especialmente cuando incrementan los parámetros clínicos de medición (PB, NIC, SS) en dichos sujetos, lo cual podría suponer un mecanismo de defensa de las glándulas salivales y epitelios ante la presencia de EP (78) mediante la aglutinación de microorganismos y su posterior deglución. Además, mucinas como la MUC-1, -2, -4, y -16 desempeñan un papel importante en la metástasis a distancia de ciertos carcinomas orales, al respecto ha sido reportado que estas proteínas se adhieren a células neoplásicas facilitando la metástasis a otras localizaciones anatómicas mediante la deglución. Tomando lo anterior en consideración, estas proteínas han sido objeto de estudio como alternativas en el tratamiento de dichos carcinomas mediante la inhibición de estas proteínas para inhibir su diseminación (105).

Defensinas: Son péptidos catiónicos caracterizados por presentar en su estructura química tres puentes disulfuro uniendo de aminoácidos de cisteína (63). Con base en su patrón de emparejamiento de cisteína se pueden distinguir dos subfamilias, denominadas α -defensinas y β -defensinas (66), las primeras son producidas por neutrófilos y almacenadas en gránulos, mientras que las segundas son sintetizadas por queratinocitos (66,82,106). Presentan propiedades antimicrobianas atribuidas a su carga positiva; las defensinas se agregan a la membrana celular bacteriana mediante fuerzas electrostáticas llevando a la agregación e integración de estos péptidos en su bicapa lipídica, de forma similar a las histatinas (95). Además de sus propiedades antimicrobianas, las β -defensinas también presentan propiedades antifúngicas (66), en particular contra *C. albicans*, (107,108) mediante la unión a proteínas de superficie del hongo seguido de un proceso similar al reportado con histatina 5 (63)(ver histatinas). A pesar de sus distinguidas propiedades antimicrobianas y antifúngicas, hasta la fecha y el

conocimiento de los autores, no existen estudios que documenten cambios en los niveles de estas defensinas en sujetos con EP ni en sujetos con SP.

Peroxidasas: En ST existen tres subgrupos de peroxidasas principales denominadas lactoperoxidasa, la cual es segregada por las glándulas salivales (82,83), mieloperoxiadasa (82,83), la cual proviene de gránulos de neutrófilos y catalasa, proveniente de eritrocitos y es capaz de convertir el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) a agua (H_2O) (82). Dichas enzimas han demostrado tener un papel importante en lo que supondría el inicio de la disbiosis en la biopelícula dental mediante estudios *in vitro* donde se ha observado que bacterias comensales de la biopelícula dental, como *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Actinomyces naeslundii*, entre otros, suprimen el crecimiento de patobiontes como *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *F. nucleatum* mediante la producción de H_2O_2 ; sin embargo, conforme aumentaban los niveles de peroxidasas (catalasa, mieloperoxidasa y lactoperoxidasa) la capacidad inhibitoria de bacterias comensales disminuyó, en algunos casos alcanzando la totalidad, favoreciendo el crecimiento de los patobiontes, dando inicio así al proceso de disbiosis (109). De acuerdo con el conocimiento de los autores, no existen estudios en ST relacionados con los niveles de peroxidasas antes, durante o después del desarrollo de la EP, sin embargo, si existen en FCG (110).

Proteínas salivales de origen no-acinar:

Inmunoglobulina (Ig) A: Su producción se deriva de células plasmáticas presentes en glándulas salivales y constituye el principal mecanismo de la respuesta inmunológica específica contra microorganismos (26,111). Al ser parte de los mecanismos de defensa de primera línea en cavidad oral, es esperado que sus niveles se encuentren aumentados en sujetos con EP, tal como lo reportan diversos autores en diferentes poblaciones (26,111). Además de que se ha reportado que sus niveles en saliva disminuyen después de una terapia periodontal efectiva (26).

Interleucina (IL) -1 β : Es una citocina proinflamatoria que desempeña un papel fundamental en la patogenia de la periodontitis (112). Es principalmente secretada por: neutrófilos, células dendríticas, macrófagos y fibroblastos (26,113), al igual que su homóloga IL-1 α (114). No es ninguna sorpresa que, al ser la EP un proceso inflamatorio, esta citocina se encuentre en mayor cantidad en sujetos PE comparado con sujetos PS, debido a su naturaleza proinflamatoria (61,113). Sin embargo, un evento notable es la correlación positiva que existe entre los incrementos IL-1 β en saliva total en sujetos con EP generalizada, mientras que en sujetos con periodontitis localizada (menos de tres dientes afectados por EP) sus niveles permanecen cercanos a los observados en sujetos con salud periodontal, lo que puede sugerir que se trata de un identificador tardío de la EP (61).

Interleucina (IL) -17a: Se trata de una citosina proinflamatoria producida por los linfocitos Th17 activados, la cual induce inflamación y resorción ósea estimulando la liberación de quimiocinas y la expresión de MMPs, como la MMP-1 y -8 (115), varios de sus efectos son producidos por la sinergia con IL-1 β y el factor de necrosis tumoral (FNT)- α (61). Liukkonen *et al.* (61) reportaron un aumento en los niveles de IL-17a en sujetos con EP localizada en comparación con sujetos que padecían EP generalizada, y a su vez, los niveles obtenidos de sujetos con EP generalizada fueron mayores en comparación con el grupo control (sujetos con SP). Por otro lado, otros autores han reportado niveles más bajos de IL-17a en sujetos con EP generalizada en comparación con sujetos con SP (116,117), por lo que se podría suponer que IL-17a funcionaría como un marcador de la EP en sus estadios tempranos, contrario a IL-1 β que funcionaría como posible biomarcador para estadios avanzados de la EP (61).

Prostaglandina (PG) E₂: Es un mediador inflamatorio producto del metabolismo del ácido araquidónico mediante la ciclooxigenasa, liberado principalmente por neutrófilos, macrófagos y fibroblastos (113,118,119). Este mediador inflamatorio incrementa la actividad osteoclástica y la resorción ósea, lo que se traduce clínicamente en la pérdida de los niveles de inserción periodontales (118,119). Al conocimiento de los autores, no existe ningún estudio en ST que evalúe los cambios en las concentraciones de la PGE₂ por sí sola, sin embargo, si

se ha reportado aumentada en conjunto con IL-1 β conforme avanza la severidad de la EP, alcanzando aumentos de hasta un 194% (113) Otros autores (119), también han reportado aumentos de PGE₂ asociado con otras biomoléculas como FNT- α u óxido nitroso.

Factor de necrosis tumoral- α (FNT- α): Al igual que la PGE₂, el FNT- α es un mediador inflamatorio que tiene una fuerte influencia positiva sobre la actividad osteoclástica y la resorción ósea (120). Frodge *et al.* (121) reportaron un incremento de esta citosina en sujetos PE comparado con sujetos con SP. A pesar de que el FNT- α es un inductor de la diferenciación osteoclástica, los autores de la presente publicación no encontraron estudios en donde fuera estudiado de forma independiente, únicamente en conjunto con otras proteínas sales.

Proteasas: Se ha demostrado una elevada actividad proteolítica de la ST, siendo mayor en sujetos PE, por lo que esto podría representar una herramienta para la discriminación contra sujetos con SP. Trindade *et al.* (80) reportaron un aumento en los niveles de gelatina, la cual es producto de la desnaturalización de la colágena (122), en sujetos PE siendo atribuida principalmente a MMPs, proteasas aspárticas y de serina (80,122). Como se comentó previamente, la actividad de estas enzimas se encuentra fuertemente regulada por la histatina-5, la cual puede inhibir la actividad de estas proteasas hasta en un 99% (80,97).

Tomando en consideración que la EP tiene una mayor actividad proteolítica, la diversidad del PS y las isoformas que pueden surgir por la misma actividad proteolítica, no resulta probable que el PS de un sujeto con SP sean las mismas que en un sujeto PE, por lo que en estas diferencias podría encontrarse la clave para la identificación de un perfil de expresión proteico salival de una población determinada, o bien, de biomarcadores salivales, que reflejen la situación periodontal del sujeto y favorezcan el diagnóstico y monitoreo de la EP.

Objetivo

El objetivo del presente documento fue realizar una revisión sistemática de la literatura científica existente utilizando palabras clave y términos MeSH, en materia de PS, con el fin de brindar a clínicos e investigadores una recopilación de las características, funciones y aplicaciones de las proteínas salivales en el diagnóstico y monitoreo de la EP.

Pregunta de investigación

¿Existen cambios en el PS que permitan la identificación y monitoreo de la presencia de EP y de ser así cuáles son esos cambios?

Metodología

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, EMBASE, ScienceDirect y Scopus durante marzo del 2020 a marzo del 2021. Los términos de búsqueda fueron “(Whole saliva), (Salivary proteome), (Salivary protein profile), (Periodontal disease), (Periodontitis) y (Periodontal diagnosis)”; además, se utilizaron Saliva y Proteome como términos MeSH.

Estos criterios de búsqueda y términos MeSH fueron utilizados para encontrar publicaciones que reportaran cambios en los perfiles proteicos salivales asociados con la presencia de la EP.

Criterios de inclusión

La selección de los estudios consideró:

- a) Únicamente artículos que fueron publicados en inglés o español dentro de una revista indizada.
- b) Artículos que en cuyo título se sugiriera el uso del PS como elemento diagnóstico para la identificación, diagnóstico y/o monitoreo de la EP.
- c) Artículos que emplearan en su metodología el PS como elemento diagnóstico de la EP.

- d) Artículos donde se evaluara la correlación del PS con la presencia de EP, sin importar si fueron evaluadas otras enfermedades a la par como cáncer oral, líquen plano, caries dental, etc.
- e) Que el estudio fuera realizado exclusivamente en ST, sin importar si fuera estimulada o no.
- f) Estudios realizados en periodontitis estadio I, II, III, IV o crónica, independientemente, se su extensión (localizada o generalizada).

Criterios de exclusión

La exclusión de los estudios consideró:

- a) Idioma de redacción diferente al inglés o español.
- b) Documentos que no estuvieran publicados en revistas indizadas.
- c) Estudios donde no se mencione el PS como elemento diagnóstico.
- d) Estudios donde no se mencionara al PS en su título o resumen, sino a búsqueda de proteínas específicas, independientemente si estas fueran de origen acinar o inflamatorio
- e) Estudios realizados en periodontitis con patrón incisivo-molar o agresiva
- f) Estudios donde la periodontitis tuviera un factor genético (por ejemplo, síndrome de Papillon-Lefèvre) o asociado con algún desorden metabólico como Diabetes mellitus u obesidad.

Resultados

La metodología de la revisión de encuentra ejemplificada en la Figura 1. Brevemente, derivado de la primera búsqueda en las 4 bases de datos, previamente mencionadas, se obtuvieron 566 resultados, de los cuales fueron eliminados 235 por ser resultados duplicados por las 3 combinaciones usadas en los términos de búsqueda y palabras MeSH durante el proceso de búsqueda, dejando un total de 331 resultados.

Posteriormente, fueron eliminados 6 resultados duplicados cuando las bases de datos fueron comparadas entre sí, dejando un total de 325 documentos para revisión de título.

A continuación, se eliminaron 278 documentos durante la revisión de los títulos y 35 más durante la lectura de los resúmenes por no contar con alguno de los criterios de inclusión, adicionalmente, la revisión de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados para lectura completa permitió incorporar 2 artículos más para lectura completa, obteniendo un total de 11 artículos para ser revisados en el presente documento (Figura 1 y Tabla 3).

Tabla 3: Estudios proteomicos de enfermedad periodontal.

Año de la publicación	Proteínas estudiadas	Número de sujetos	Edades	Técnica de análisis empleada	Localidad	Hora; Tipo de muestra / Método de recolección	Parámetros diagnósticos	Conclusiones importantes	Referencia
2004	PPS	8: 4H; 4M.	20-40; 28.75 promedio	2D SDS-PAGE MALDI-ToF MS; Western Blot	Taiwán, China	NE; STNE / Esputo	SS, PB	<p>-26 proteínas individuales identificadas mediante su secuencia N-terminal.</p> <p>-10 proteínas estadísticamente diferentes entre controles y PC.</p> <p>-α-1-antitripsina, apolipoproteína A-I, cistatina A, cistatina-SA, cistatina SA-III, precursor de cistatina-SN, enolasa 1, cadena-B hemoglobina, tiorredoxina peroxirredoxina B, proteína inducible de prolactina se</p>	(123)

								encontraron aumentadas.	
2010	PPS	9: 7H; 2M	36-66; 54.9 promedio	2D SDS-PAGE, MALDI-TOF/MS; LC-MS/MS	Nueva Zelanda	8:00 – 10:00am; STE / Parafina	PB, %DA, SS	-De 125 puntos; 15 fueron estadísticamente significativos. -11 puntos fueron más activos en periodontitis; 4 en salud. -S100A6, S100A8, S100A9, transaldolada 1, haptoglobina, cadena- α subunidad haptoglobina, inhibidor de la disociación Rab GDP, transquetolasa se encontraron aumentadas en periodontitis.	(124)

2010	PPS	20: 10H; 10M	Control: 35.6±9.5 SD PC: 45±5.1 SD	2D-SDS- PAGE, MALDI- TOF/TOF, LC-Q- TOF	Río de Janeiro, Brasil	Mañana; STNE / NE	PB, NIC, SS	-Control: 236±10 punto de proteínas; PC 322±12 puntos de proteínas. -PC tuvo α - amilasa (16 puntos), albúmina sérica (4 puntos) e IG α -1 cadena C región (2 puntos) exclusivamente. -PC tuvo 4 puntos abundantes; IgG cadena pesada V-II, albúmina sérica, α - amilasa y cistatina-SN con baja abundancia. -La proteína inducida- prolactina puede estar reducida en pacientes con PC.	(57)
------	-----	-----------------	---	--	------------------------------	----------------------	-------------	---	------

2013	PPS	40; 20 controles, 20 PC	Controles: 48.6±11.4; PC 49.6±10.2	LC- MS/MS	Greiswald, Alemania	NE, STE / Algodones	PB, NIC, SS	-20 proteínas fueron >1.5 veces más abundantes en PC. -S-100P, plastina- 2 y defensina de neutrófilos mostraron la mayor diferencia. -Leucotrieno A-4 hidrolasa, proteína 1 asociada con adenil-ciclasa, catalasa, S100-P, colagenasa de neutrófilo, defensina de neutrófilo, proteína 1 de reconocimiento de péptiglucano, profilin-1, calreticulina, plastina-2, fibrinógeno cadena, α-2- macroglobulina, complemento C3; α-2-HS- glucoproteína demostraron incremento en PC.	(125)
------	-----	-------------------------------	---	--------------	------------------------	------------------------	-------------	--	-------

2014	5-15 kDa PPS	120; 30 CO, 30 LPO, 30 Control	54.4±11.03 PC; 35-75 Controles	MALDI- ToF/ToF	Thailand, Khon Kaen	NE; STNE / Escupir	PB, NIC	-Menor expresión de proteínas entre 5.8 y 9.8 kDa en pacientes con PC. -Menor cantidad de cistatinas y lactoperoxidasa en pacientes con PC.	(126)
2015	PPS	19; 10 controles, 9 PC	Controles: 33±7; PC 37±10	MALDI- ToF/ToF	Porto, Portugal	Mañana; STNE / algodones	NIC, PB, SS	-Fragmentos de estaterinas en sujetos sanos fueron 5 veces más abundantes que en PC. -Fragmentos de histatina-1 en PC fueron más abundantes. -Degradación de PRPs y P-Bs fueron más evidentes en PC. -Actividad proteolítica activa, especialmente gelatinolítica, pacientes con PC relacionada con MMPs.	(80)

2017	Proteínas sanguíneas en STNE	33; 12 control, 10 PC, 11 PA	18-75	LC-MRM, MS	Montpellier, France	NE; STNE / algodones	PD, CAL, POR	-B-2 glucoproteína I, α -fibrinógeno, hemopexina, pasminógeno fueron estadísticamente significativas entre grupos.	(127)
2018	Proteínas sanguíneas en STNE	33; 12 control, 10 PC, 11 PA	18-75	LC-MRM, MS	Montpellier, France	NE; STNE / algodones	PD, CAL, POR	-Apolipoproteína H, hemopexina, plasminógeno and α -fibrinógeno fueron identificados en PC.	(62)
2018	PPS	207; 100 control, 107 PC.	Control: 62.4 \pm 9.2; PC: 64.2 \pm 9.0	LC-MS/MS and ELISA	Seúl, Corea del Sur	NE; STNE / Babeo o escupir	POR, PB, SS	-68 proteínas (33 positivas y 35 negativas) fueron estadísticamente significativas. -Anhidrasa carbónica 6, Zinc- α -2-glucoproteína e Ig mu cadena C región disminuidas en PC.	(128)

								<p>-Proteína inducible por prolactina, GTPasa 1 muy grande inducida por interferón, Proteína S100-A8 y -A9: aumentadas en PC.</p> <p>-anhidrasa carbónica 6, α-2-glucoproteína, S100-A8 and -A9 son los mejores candidatos para detectar y monitorear PC.</p> <p>-MMP-8 y -9 estuvieron incrementadas sin valor estadístico.</p>	
2019	PPS	50; 17 PC, 17 G, 16 controles	PC: 40.12 \pm 11.6; G: 34.29 \pm 10.72, Control: 33.06 \pm 11.30	MALDI-ToF/ MS; nano-LC/ESI-MS/MS	Beijing, China	8:00-9:00am; STNE / NE	NIC, PB, SS, POR	<p>-7 picos de péptidos fueron estadísticamente significativos.</p> <p>-Haptoglobina e inmunoglobulina kappa variable</p>	(129)

								4-1 aumentaron en PC.	
2020	PPS	40; 10 controles, 30 PC	Control: 29.9±4.4; PC: 42±2.6	LC-MS	Río de Janeiro, Brasil	Mañana, STE / Parafina	PB, NIC, IP, IG, SS,	<p>-Queratinas, histonas, α-amilasa, proteínas de choque térmico, desmogleina, poli (U)-en-dorribonucleasa, canal de proteína de clorhidro intracelular, galectina, peroxirredoxina-aldo-keto reductasa fueron más prevalentes en el grupo control.</p> <p>-Serpín B4 y queratina tipo I fue exclusiva de sujetos sanos.</p> <p>-Histatina1, fosfoproteína ácida rica en prolina salival 2, cistatina-SA, proteína de unión a ácidos grasos, histatina-1, tiorredoxina, proteína inducible</p>	(91)

								por prolactina estaban correlacionadas con PC.	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Abreviaturas: % **DA:** Porcentaje de Dientes Afectados; **CO:** Cáncer Oral; **G:** Gingivitis; **H:** Hombres; **IG:** Índice Gingival; **IP:** Índice de Placa; **kDa:** Kilo Daltones; **LPO:** Líquen Plano Oral; **M:** Mujeres; **MMPs:** Metaloproteasas de Matriz; **NE:** No especificada; **NIC:** Nivel de Inserción Clínica; **PA:** Periodontitis Agresiva; **PB:** Profundidad de Bolsa; **PC:** Periodontitis Crónica; **POR:** Pérdida Ósea Radiográfica; **PRPs:** Proteínas ricas en prolina, por sus siglas en inglés; **PPS:** Perfil Proteico Salival; **SD:** Desviación Estándar, por sus siglas en inglés; **SS:** Sangrado al Sondeo; **STE:** Saliva Total Estimulada; **STNE:** Saliva Total Sin Estimular;

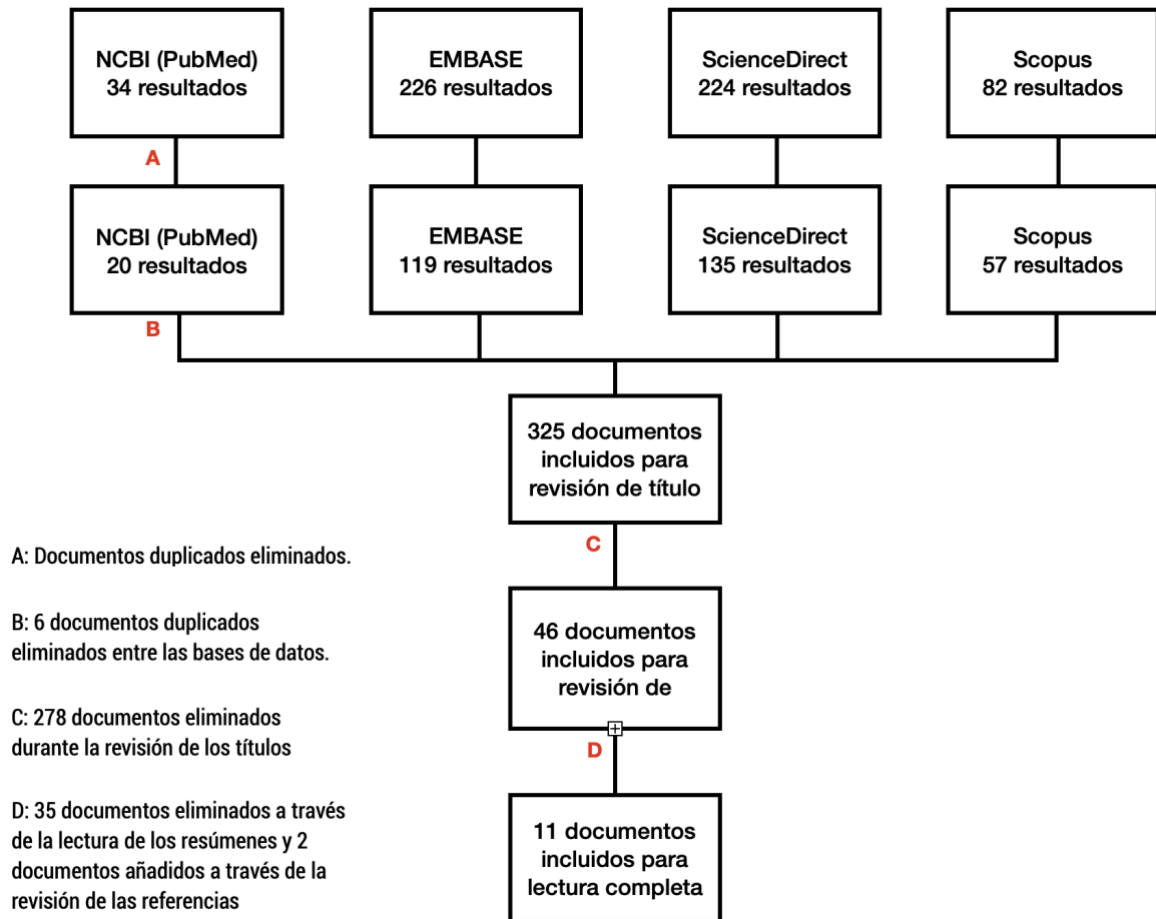


Figura 1: Diagrama de flujo de la metodología empleada en la revisión sistemática.

En la tabla 4 se presenta un listado extendido de las proteínas reportadas por algunos autores y su concentración en relación con la presencia o ausencia de EP.

Tabla 4: Niveles proteicos en saliva total comparando sujetos con salud periodontal y sujetos con periodontitis.*

UniProt ^Δ / NCBI [○]	Nombres sugeridos de las proteínas	Presencia en salud periodontal	Presencia en periodontitis
P04035 ^Δ	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa	√(125)	↑(125)
P52209 ^Δ	6-fosfogluconato-deshidrogenasa, descarboxilante	↓(125), ND ^{%(91)}	↑(125), ND ^{%(91)}
Q6ZNI0 ^Δ	6-N-acetilglucosaminotransferasa 7 β-1-3-galactosil-O-glucosil-glucoproteína β-1	√(125)	↑(125)
P07830 ^Δ	Actina mayor	√(91)	√(91)
P60709 ^Δ	Actina, citoplásmica 1	ND ^{%(91)} , NoD(80)	↑(80), ND ^{%(91)}
P63261 ^Δ	Actina, citoplásmica 2	↓(125)	↑(125)
P68032 ^Δ	Actina, α músculo cardíaco 1	ND ^{%(91)}	ND ^{%(91)}
P68133 ^Δ	Actina, α músculo esquelético	↓(125)	↑(125)
O95622 ^Δ	Adenilato ciclasa tipo 5	↓(125)	↑(125)
P61024 ^Δ	ADP-ribosilación factor 3	√(91)	↓(91)
P02768 ^Δ / gj 28592 [○]	Albúmina sérica	↑(91), ↓(57,125)	↑(57,125), ↓(91)
P30838 ^Δ	Aldehído-deshidrogenasa, dimérico NADP-preferente	↑(125)	↓(125)
O60218 ^Δ	Aldo-keto reductasa familia 1 miembro B10	↑(91,125)	↓(91,125)
P55786 ^Δ	Aminopeptidasa sensible a puromicina	√(91,125)	↓(91,125)
P04083 ^Δ	Anexina A1	↑(91)	↓(91)
P07355 ^Δ	Anexina A2	√(91)	↓(91)
P23280 ^Δ / gj 179732	Anhidrasa carbónica 6	√(57), ND ^{%(91)} , ↑(125)	↓(125), ND ^{%(91)} , ↑(57)
P03973 ^Δ	Antileucoproteinasa	√(125)	↑(125)
P01008 ^Δ	Antitrombina-III	↑(125), ↓(91)	↓(125), ↑(91)

P02647 ^Δ / gi 119587681 [○]	Apolipoproteína A-I	√(4), ↑(91)	↑(57), ↓(91)
Q8WZ64 ^Δ	Arf-GAP con dominio Rho-GAP, proteína 2 conteniendo repetición ANK y dominio PH	↓(125)	↑(125)
P17174 ^Δ	Aspartato aminotransferasa, citoplásmica	↑(125)	↓(125)
Q9HBG4 ^Δ	ATPasa de protón tipo-V 116 kDa subunidad a isoforma 4	√(125)	↑(125)
P01591 ^Δ	Cadena de la inmunoglobulina J	↑(91)	↓(91)
P00338 ^Δ	Cadena L-lactato deshidrogenasa A	↑%(91)	↓%(91)
Q13813 ^Δ	Cadena α spectrina, no-eritrocítica 1	√(125)	↓(125)
P02679 ^Δ	Cadena λ del fibrinógeno	↑%(91)	↓%(91)
P12830 ^Δ	Caderina-1	↑(125)	↓(125)
P06870 ^Δ	Calicreína-1	√(91,125)	↓(125), √(91)
Q9UBX7 ^Δ	Calicreína-11	√(125)	↓(125)
Q9UKR3 ^Δ	Calicreína-13	√(125)	↓(125)
P0DP23 ^Δ	Calmodulina-1	↑(91)	↓(91)
P27797 ^Δ	Calreticulina	↓(125)	↑(125)
O43852 ^Δ	Calumenina	↑(125)	↓(125)
P54289 ^Δ	Canal de calcio subunidad α-2/Δ-1 dependiente de voltaje	↓(125)	↑(125)
P04040 ^Δ	Catalasa	↑(91), ↓(125)	↓(91), ↑(125)
P07858 ^Δ	Catepsina B	↑(91,125)	↓(91,125)
P07339 ^Δ	Catepsina D	↑(91,125)	↓(91,125)
P08311 ^Δ	Catepsina G	↑(91)	↓(91)
Q9UBR2 ^Δ	Catepsina Z	↓(125)	↑(125)
P00450 ^Δ	Ceruloplasmina	↑(91), ↓(125)	↓(91), ↑(125)
NR	Cistatina-1	√(91)	
P01040 ^Δ	Cistatina-A	↓(125)	↑(125)
P04080 ^Δ	Cistatina-B	↑(91,125)	↓(91,125)
P01034 ^Δ	Cistatina-C	↑(125), ↓(91)	↓(125), ↑(91)

P28325 ^Δ	Cistatina-D	↓(91), ↑(125)	↓(125), ↑(91)
P01036 ^Δ / gi 30366 [○]	Cistatina-S	↑(57), ↓(91,125)	↑(91,125), ↓(57)
P09228 ^Δ gi 118188 [○]	Cistatina-SA	↓(91), ↑(1,4)	↑(2), ↓(1,4)
P01037 ^Δ / gi 118188 [○]	Cistatina-SN	↓(125), ↑(57,91)	↓(57,91), ↑(125)
P32320 ^Δ	Cistidina deaminasa	↑(91)	↓(91)
P99999 ^Δ	Citocromo C	↓(125)	↑(125)
P10909 ^Δ	Clusterina	↓(91)	✓(91)
O00748 ^Δ	Cocaína esterasa	✓(125)	↓(125)
P23528 ^Δ	Cofilina-1	↓(125), ↑(91)	↓(91), ↑(125)
P02454 ^Δ	Colágena α-1(I) cadena	✓(80)	✓(80)
P02458 ^Δ	Colágena α-1(II) cadena	✓(80)	NoD(80)
P20849 ^Δ	Colágena α-1(IX) cadena	✓(80)	NoD(80)
P12109 ^Δ	Colágena α-1(VI) cadena	↑(125), ✓(80)	↓(125)
P12107 ^Δ	Colágena α-1(XI) cadena	NoD(80)	✓(80)
Q99715 ^Δ	Colágena α-1(XII) cadena	✓(80)	NoD(80)
P05997 ^Δ	Colágena α-2(V) cadena	✓(80)	NoD(80)
P13942 ^Δ	Colágena α-2(XI) cadena	✓(80)	✓(80)
P29400 ^Δ	Colágena α-5(VI) cadena	↑(125)	↓(125)
P22894 ^Δ	Colagenasa de neutrófilos	✓(125)	↑(125)
Q6R327 ^Δ	Compañero de mTOR insensible- a-rapamicina	✓(125)	↑(125)
Q9H1A4 ^Δ	Complejo promotor-de-anafase subunidad 1	↑(125)	↓(125)
Q96NL6 ^Δ	Conector 1 del canal de sodio y clatrina	✓(125)	↓(125)
P35321 ^Δ	Cornifina-A	✓(125)	↓(125)
P22528 ^Δ	Cornifina-B	ND(91), ✓(125)	↓(125), ✓(91)
Q9UBG3 ^Δ	Cornulina	↑(91,125)	↓(91,125)
P31146 ^Δ	Coronina-1A	↑(91)	↓(91)

P59666 ^Δ	Defensina 3 de neutrófilos	↓(125)	↑(125)
Q02487 ^Δ	Desmocolina-2	↑(91,125)	↓(91,125)
Q02413 ^Δ	Desmogleína-1	↑(125)	↓(125)
P32926 ^Δ	Desmogleína-3	↑(91,125)	↓(91,125)
P15924 ^Δ	Desmoplaquina	↑(91)	↓(91)
Q01459 ^Δ	Di-N-acetilchitobiasa	↑(125)	↓(125)
Q86XP1 ^Δ	Diglicerol quinasa eta	↑(125)	↓(125)
Q9UQ16 ^Δ	Dinamina-3	↓(125)	↑(125)
Q8TD57 ^Δ	Dineina cadena pesada 3, axonemal	↓(125)	↑(125)
P12955 ^Δ	Dipeptidasa Xaa-Pro	✓(125)	↓(125)
P53634 ^Δ	Dipeptidil peptidasa 1	↑(125)	↓(125)
Q6ZS10 ^Δ	Dominio de lectina tipo-C Familia 17, miembro A	↑(125)	↓(125)
P08246 ^Δ	Elastasa de neutrófilos	↑(91)	↓(91)
Q8TAT5 ^Δ	Endonucleasa 8-similar a 3	✓(125)	↑(125)
P21128 ^Δ	Endoribonucleasa específica-poly(U)	ND(125)	
Q92817 ^Δ	Envoplaquina	↓(91)	↑(91)
P02808 ^Δ	Esterina	↑(80)	✓(80)
Q16206 ^Δ	Excambiador 2 ecto-NOX disulfuro-tiol	✓(125)	↓(125)
P15311 ^Δ	Ezrina	↑(91)	↓(91), ↑(125)
Q9Y483 ^Δ	Factor 2 de transcripción de elementos-de-unión- en respuesta-a-metal	✓(125)	↓(125)
P61970 ^Δ	Factor 2 de transporte nuclear	✓(125)	↑(125)
Q07654 ^Δ	Factor 3 trébol	✓(125)	↓(125)
P38919 ^Δ	Factor 4A-III de iniciación eucariotica	✓(125)	↑(125)
P00751 ^Δ	Factor B del complemento	↓(125)	↑(125)
Q15637 ^Δ	Factor de corte y empalme 1	ND(80)	
Q969H8 ^Δ	Factor de crecimiento derivado de mieloides	✓(125)	↑(125)

Q13885	Factor esteroideogénico 1	√(80)	NoD(80)
P14174 ^Δ	Factor inhibitorio de migración de macrófagos	√(125)	↑(125)
O15226 ^Δ	Factor supresor-NF-k-B	√(125)	↓(125)
P28347 ^Δ	Factor TEF-1 potenciador transcripcional	√(125)	↓(125)
P02671 ^Δ	Fibrinógeno cadena α	√(91)	↓(91), ↑(125)
P02675 ^Δ	Fibrinógeno cadena β	√(3), ↑(91)	↓(80,91), ↑(125)
P02679 ^Δ	Fibrinógeno cadena γ	√(125)	↑(125)
P02751 ^Δ	Fibronectina	√(125)	↑(125)
O75636 ^Δ	Ficolina-3	√(125)	↓(125)
P20930 ^Δ	Filagrina	↑(91)	↓(91)
P15328 ^Δ	Folate receptor α	√(125)	↓(125)
P18669 ^Δ	Fosfoglicerato mutasa 1	↑(91)	↓(91), ↑(125)
P00558 ^Δ	Fosfoglicerato quinasa 1	√(91)	√(91), ↑(125)
P36871 ^Δ	Fosfoglucomutasa	√(91)	√(91)
Q96G03 ^Δ	Fosfoglucomutasa-2	√(125)	↑(125)
Q9Y2Q0 ^Δ	Fosfolípido transportador de ATPasa IA	↑(125)	↓(125)
Q14978 ^Δ	Fosfoproteína 1 nucleolar y de cuerpo-enrollado	√(125)	↑(125)
P02810 ^Δ	Fosfoproteína salival rica en prolina ácida 1/2	√(80,125), ↓(91)	↑(80,91)
P00491 ^Δ	Fosforilasa purina nucleosida	√(125)	↑(125)
P09972 ^Δ	Fructosa-bifosfato aldolasa C	↑(91)	↓(91)
P04075 ^Δ	Fructosa-bifosfonato aldolasa A	↓(125), ND%(91)	↑(125), ND%(91)
P17931 ^Δ	Galectina-3	√(125)	↑(125)
P47929 ^Δ	Galectina-7	↑(91)	↓(91)
P06396 ^Δ	Gelsolina	√(125), ND%(91)	↑(125), ND%(91)
P04406 ^Δ	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	↑(91)	↓(91)
P06737 ^Δ	Glucógeno fosforilasa, forma hepática	↓(91)	√(91)

P02763 ^Δ	Glucoproteína 1 α-1-ácida	↓(125)	↑(125)
P13473 ^Δ	Glucoproteína 2 de membrana asociada a lisosomas	√(125)	↑(125)
P13987 ^Δ	Glucoproteína CD59	↓(125)	↑(125)
P25311 ^Δ	Glucoproteína zinc-α-2	↓(91), √(125)	↓(125), ↑(91)
P02750 ^Δ	Glucoproteína α-2 rica en leucina	↓(125)	↑(125)
P02765 ^Δ	Glucoproteína α-2-HS	√(125)	↑(125)
P06744 ^Δ	Glucosa-6-fosfato isomerasa	√(125), ↑(91)	↑(125), ↓(91)
P14314 ^Δ	Glucosidasa 2 subunidad β	√(125)	↑(125)
P09211 ^Δ	Glutación S-transferasa P	√(125), ↑(91)	↓(91,125)
Q96DA0 ^Δ / gi 94536866 [○]	Gránulos de cimógeno proteína 16 homólogo B	NoD(57), √(125), ↓(91)	↓(125), ↑(91), √(57)
P00738 ^Δ	Haptoglobina	√(91), ↓(124)	↑(124,125), √(91)
P51530 ^Δ	Helicasa dependiente de ATP para la replicación de AND/nucleasa DNA2	↓(125)	↑(125)
Q15477 ^Δ	Helicasa SKI2W	√(125)	↓(125)
Q6ZRS2 ^Δ	Helicasa SRCAP	√(125)	↑(125)
NR	Hemoglobina	ND(91)	
P69905 ^Δ / gi 122440 [○]	Hemoglobina subunidad α	↑(91), ↓(4)	↑(57), ↓(91)
P68871 ^Δ / gi 122698 [○]	Hemoglobina subunidad β	↑(91), NoD(4)	√(57), ↓(91,125)
P02042 ^Δ	Hemoglobina subunidad Δ	√(91)	√(91)
P02790 ^Δ	Hemopexina	↑(91)	↓(91), ↑(125)
Q2TB90 ^Δ	Hexoquinasa HKDC1	√(125)	↓(125)
Q9BYJ1 ^Δ	Hidroperóxido isomerasa ALOXE3	√(125)	↓(125)
P15515 ^Δ	Histatina 1	√(80,125), ↑(91)	↓(91,125),√(80)
P15516 ^Δ	Histatina 3	NoD(80)	NoD(80)
Q5QNW6 ^Δ	Histona H2B tipo 2-F	√(91)	↓(91)
P62805 ^Δ	Histona H4	↑(91)	↓(91),↑(125)

Q9NYF0 ^Δ	Homóloga pulcra 1	↑(125)	↓(125)
Q13217 ^Δ	Homólogo DnaJ subfamilia C miembro 3	↓(91)	↑(91)
Q9BZZ5 ^Δ	Inhibidor de apoptosis 5	↓(125)	↑(125)
P30740 ^Δ	Inhibidor de la elastasa leucocitaria	↑(91)	↓(91), ↑(125)
P01033 ^Δ	Inhibidor de la metaloproteinasa 1	↑(91), √(125)	↓(91,125)
Q9NQ38 ^Δ	Inhibidor de serina proteasa Kazal-tipo 5	√(125)	↓(125)
P58062 ^Δ	Inhibidor de serina proteasa Kazal-tipo 7	√(125)	↑(125)
P50395 ^Δ	Inhibidor β de disociación Rab GDP	√(91), ↓(124)	↑(124,125), √(91)
gi 400044 [○] / P01591 ^Δ	Inmunoglobulina cadena J	√(125), ↑(91), NoD(57)	√(57), ↓(125)
gi 106482 [○]	Inmunoglobulina pesada cadena V-III región	√(57)	↑(57)
P01876 ^Δ	Inmunoglobulina pesada constante α-1	√(125), ND(57), ↓(91)	↓(125), ↑(91)
P01877 ^Δ	Inmunoglobulina pesada constante α-2	√(91,125)	↓(125), √(91)
P01857 ^Δ	Inmunoglobulina pesada constante γ 1	√(125)	↑(125)
P01859 ^Δ	Inmunoglobulina pesada constante γ 2	↓(91), √(125)	↑(91,125)
P01860 ^Δ	Inmunoglobulina pesada constante γ 3	√(91,125)	↑(125), √(91)
P01861 ^Δ	Inmunoglobulina pesada constante γ 4	√(91)	√(91)
P01871 ^Δ	Inmunoglobulina pesada constante μ	√(125), ND(91)	↓(125)
A0A0C4DH29 ^Δ	Inmunoglobulina pesada variable 1-3	√(125)	↑(125)
P01764 ^Δ	Inmunoglobulina pesada variable 3-23	↓%(91)	↑%(91), ↑(125)
P01763 ^Δ	Inmunoglobulina pesada variable 3-48	√(125)	↓(125)
P01767 ^Δ	Inmunoglobulina pesada variable 3-53	√(125)	↓(125)
P01780 ^Δ	Inmunoglobulina pesada variable 3-7	√(125)	↓(125)
P01782 ^Δ	Inmunoglobulina pesada variable 3-9	ND%(91)	ND%(91)
P06331 ^Δ	Inmunoglobulina pesada variable 4-34	√(125)	↓(125)

P01824 ^Δ	Inmunoglobulina pesada variable 4-39	√(125)	↑(125)
P01825 ^Δ	Inmunoglobulina pesada variable 4-59	√(125)	↓(125)
P0DOX7 ^Δ / gi 3169770 [○]	Inmunoglobulina-k cadena ligera	↑(91), NoD(57)	√(57), ↓(91)
P01834 ^Δ	Inmunoglobulina-k constante	√(125), ↓(91)	↓(125), ↑(91)
gi 306958 [○]	Inmunoglobulina-k región de cadena	↑(57)	↓(57)
P04430 ^Δ	Inmunoglobulina-k variable 1-16	√(125)	↓(125)
P01599 ^Δ	Inmunoglobulina-k variable 1-17	√(125)	↓(125)
P01593 ^Δ	Inmunoglobulina-k variable 1D-33	√(125)	↑(125)
P06310 ^Δ	Inmunoglobulina-k variable 2-30	↑(91)	↓(91)
P01615 ^Δ	Inmunoglobulina-k variable 2D-28	√(125)	↑(125)
P04433 ^Δ	Inmunoglobulina-k variable 3-11	√(125)	↓(125)
P01624 ^Δ	Inmunoglobulina-k variable 3-15	√(125)	↑(125)
P01619 ^Δ	Inmunoglobulina-k variable 3-20	√(91)	√(91)
P06312 ^Δ	Inmunoglobulina-k variable 4-1	√(125)	↑(125)
gi 113584 [○]	Inmunoglobulina-α-1 región de la cadena C	↓(57)	↑(57)
P0DOX2 ^Δ	Inmunoglobulina-α-2 cadena pesada	↑(91)	↓(91)
gi 70058 [○]	Inmunoglobulina-α-2 región de la cadena C	NoD(57)	√(57)
P0DOX5 ^Δ / gi 23683338 [○]	Inmunoglobulina-γ1 cadena pesada	√(91), NoD(57)	√(57,91)
P0CG04 ^Δ	Inmunoglobulina-λ constante 1	√(125)	↓(125)
P0DOY2 ^Δ	Inmunoglobulina-λ constante 2	ND%(91)	ND%(91)
P01700 ^Δ	Inmunoglobulina-λ variable 1-47	√(125)	↓(125)
P01715 ^Δ	Inmunoglobulina-λ variable 3-1	√(125)	↓(125)
P80748 ^Δ	Inmunoglobulina-λ variable 3-21	↑(91)	↓(91), ↑(125)
A0A075B6K6 ^Δ	Inmunoglobulina-λ variable 4-3	√(125)	↑(125)
P04211 ^Δ	Inmunoglobulina-λ variable 7-43	√(125)	↓(125)
P0DOX8 ^Δ	Inmunoglobulina-λ1 cadena ligera	ND%(91)	ND%(91)

P23083 ^Δ	Inmunoglobulina pesada variable 1-2	ND(125)	
P07476 ^Δ	Involucrina	↑(91)	↓(91,125)
P00338 ^Δ	L-Lactato deshidrogenasa A cadena	√(125)	↑(125)
P22079 ^Δ	Lactoperoxidasa	√(91,125)	↓(125), √(91)
P02788 ^Δ	Lactotransferrina	↓(91), √(125)	↑(91,125)
P09960 ^Δ	Leucotrieno A-4 hidrolasa	√(91)	↓(91), ↑ (125)
Q8IWW7 ^Δ	Ligasa UBR1 a proteína ubiquitina E3	√(125)	↓(125)
P80188 ^Δ	Lipocalina de neutrófilos asociada con gelatinasa	√(91,125)	√(91)
P31025 ^Δ	Lipocalina-1	√(57), ↑(91)	↓(91)
P61626 ^Δ	Lisozima C	↑(91), √(125)	↑(125), ↓(91)
P40925 ^Δ	Malato deshidrogenasa, citoplásmica	√(125)	↑(125)
P14780 ^Δ	Metaloproteinasa de matriz 9	↑(91)	↓(91), ↑(125)
P24158 ^Δ	Mieloblastina	↑(91), √(125)	↓(91), ↑(125)
P05164 ^Δ	Mieloperoxidasa	√(91)	↓(91), ↑(125)
Q8TDL5 ^Δ	Miembro 1 de la familia B que contiene pliegues BPI	↑(91)	↓(91)
Q96DR5 ^Δ	Miembro 2 de la familia A que contiene pliegues BPI	↑(91,124)	↓(91,124,125)
Q8N4F0 ^Δ	Miembro 2 de la familia B que contiene pliegues BPI	↑(91,125)	↓(91,125)
Q96PR1 ^Δ	Miembro 2 de la subfamilia C del canal dependiente de voltaje de potasio	√(125)	↑(125)
Q96NM4 ^Δ	Miembro 2 del grupo familiar TOX de alta movilidad	√(125)	↓(125)
P60660 ^Δ	Miosina ligera polipéptido-6	√(91)	↓(91), ↑(125)
P35579 ^Δ	Miosina-9	↑(91)	↓(91)
Q6PIF6 ^Δ	Miosina-VIIb inconvensional	√(125)	↓(125)
P26038 ^Δ	Moesina	↑(91)	↓(91), ↑(125)
Q6UXG3 ^Δ	Molécula 9 similar-a-CMF35	↓(125)	↑(125)

P06731 ^Δ	Molécula de adhesión celular 5 relacionada con el antígeno carcinoembrionario	↓(125)	↑(125)
Q9HC84 ^Δ / gi 11275568 [○]	Mucina-5B	↑(91), ↓(57)	↑(57,125), ↓(91)
Q8TAX7 ^Δ	Mucina-7	✓(125)	↓(125)
Q13424 ^Δ	NAD(P) transhidrogenasa, mitocondrial	✓(125)	↑(125)
P43490 ^Δ	Nicotinamida fosforibosiltransferasa	↑(91)	↓(91)
Q02818 ^Δ	Nucleobidina-1	✓(125)	↓(125)
P80303 ^Δ	Nucleobindina-2	✓(91,125)	↓(91,125)
P22392 ^Δ	Nucleosido difosfato quinasa B	✓(91)	↓(91), ↑(125)
Q8WVQ1 ^Δ	Nucleotidasa 1 soluble activada por calcio	↑(125)	↓(125)
Q9NUP1 ^Δ	Organelos relacionados con la biogénesis del lisosoma complejo 1 subunidad 4	✓(125)	↑(125)
P19021 ^Δ	Peptidil-glicina α-amidante monooxigenasa	↑(125)	↓(125)
P23284 ^Δ	Peptidil-prolil-cis-trans isomerasa B	↑(91)	↓(91), ↑(125)
P62937 ^Δ	Peptidil-prolil-cis-trans isomerasa A	↑(91), ✓(125)	↑(125), ↓(91)
O60437 ^Δ	Periplaquina	↑(91)	↓(91), ↑(125)
Q06830 ^Δ	Peroxiredoxin-1	✓(125)	↑(125)
P32119 ^Δ	Peroxiredoxin-2	✓(125)	↑(125)
P30041 ^Δ	Peroxiredoxin-6	✓(125)	↑(125)
P14618 ^Δ	Piruvato quinasa PKM	ND ^o (91)	ND ^o (91)
P13796 ^Δ	Plastina-2	↑(91)	↓(91), ↑(125)
Q9ULL4 ^Δ	Plexina-B3	✓(125)	↓(125)
Q14264 ^Δ	Poliproteína env de retrovirus endógenos grupo 3 miembro 1	✓(125)	↓(125)
P0CG48 ^Δ	Poliubiquitina-C	✓(125)	↑(125)
Q6S8J3 ^Δ	POTE anquirina dominio de familia miembro E	✓(91)	↓(91)
gi 4504963 [○]	Precursor lipocalina 1	NoD(57)	✓(57)
Q9BZJ6 ^Δ	Probable proteína-G en conjunto con el receptor 63	✓(125)	↑(125)

P07711 ^Δ	Procatepsina L	↑(125)	↓(125)
P07737 ^Δ	Profilina-1	↓(91)	↑(91,125)
P07602 ^Δ	Prosaposina	↓(91)	✓(91)
Q16651 ^Δ	Prostasina	✓(125)	↓(125)
O60235 ^Δ	Proteasa serina 11D transmembranal	✓(125)	↑(125)
P62195 ^Δ	Proteasoma 26S reguladora subunidad 8	✓(125)	↓(125)
O75083 ^Δ	Proteína 1 conteniendo repeticiones WD	↑(91)	↓(91)
Q81W2 ^Δ	Proteína 1 conteniendo-dominio homólogo de lipoxigenasa	✓(125)	↑(125)
Q96PZ7 ^Δ	Proteína 1 conteniendo-dominios sushi y CUB	↓(125)	↑(125)
Q8NBJ4 ^Δ	Proteína 1 de la membrana de Golgi	✓(125)	↓(125)
O75594 ^Δ	Proteína 1 de reconocimiento de peptidoglicano	✓(125)	↑(125)
P30086 ^Δ	Proteína 1 de unión a fosfatidiletanolamina	↑(91), ✓(125)	↑(125), ↓(91)
O75717 ^Δ	Proteína 1 de unión a repetición WD y caja-HMG ADN	✓(125)	↓(125)
Q86VP1 ^Δ	Proteína 1 de unión a Tax-1	✓(125)	↓(125)
Q92896 ^Δ	Proteína 1 del aparato de Golgi	✓(125)	↑(125)
O00299 ^Δ	Proteína 1 del canal del cloruro intracelular	↑(91)	↓(91)
Q4G0P3 ^Δ	Proteína 1 homóloga a la inductora de hidrocefalia	✓(125)	↑(125)
P02786 ^Δ	Proteína 1 receptora de transferrina	✓(125)	↑(125)
Q8N7Z2 ^Δ	Proteína 1 similar a golgin subfamilia A miembro 6	✓(125)	↑(125)
Q14515 ^Δ	Proteína 1 similar a SPARC	✓(125)	↓(125)
O95625 ^Δ	Proteína 11 conteniendo-dominio de dedo de zinc y BTB	✓(125)	↑(125)
Q9NVR0 ^Δ	Proteína 14 similar a Kelch	✓(125)	↓(125)
P31946 ^Δ	Proteína 14-3-3 β/α	✓(91), ↓(125)	↓(91), ↑(125)
P61981 ^Δ	Proteína 14-3-3 γ	↑(91)	↓(91)
P62258 ^Δ	Proteína 14-3-3 ε	↑(91)	↓(91)
P63104 ^Δ	Proteína 14-3-3 ζ/Δ	✓(91), ↓(125)	↓(91), ↑(125)

P27348 ^Δ	Proteína 14-3-3 θ	√(1), ↑(91)	↓(91,125)
P31947 ^Δ	Proteína 14-3-3 ζ	↑(91,125)	↓(91,125)
Q5M9N0 ^Δ	Proteína 158 que contiene dominio en espiral	↓(125)	↑(125)
Q9BRA2 ^Δ	Proteína 17 contenedora de dominio para tiorredoxina	√(125)	↓(125)
O94868 ^Δ	Proteína 2 con dominios F-BAR y sobre SH3	√(125)	↓(125)
Q14508 ^Δ	Proteína 2 con núcleo de dominio WAP cuatro-disulfuro	√(125)	↓(125)
Q8IX01 ^Δ	Proteína 2 contenedora-de-dominios SUPR y Parche-G	√(125)	↑(125)
Q9H160 ^Δ	Proteína 2 de inhibidor de crecimiento	√(125)	↑(125)
Q9Y5Z4 ^Δ	Proteína 2 de unión a Heme	√(125)	↑(125)
P18065 ^Δ	Proteína 2 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina	√(125)	↓(125)
P62993 ^Δ	Proteína 2 del factor de crecimiento receptor-límite	√(125)	↑(125)
P61160 ^Δ	Proteína 2 relacionada con actina	√(91)	↓(91)
Q9UL36 ^Δ	Proteína 236 dedo de zinc	√(125)	↓(125)
P35325 ^Δ	Proteína 2B pequeña rica en prolina	√(125)	↓(125)
Q8N130 ^Δ	Proteína 2C dependiente-de-sodio para transporte de fosfato	√(125)	↓(125)
O95274 ^Δ	Proteína 3 conteniendo-dominio Ly6/PLAUR	√(125)	↓(125)
Q9UBC9 ^Δ	Proteína 3 pequeña rica en prolina	↑(91), √(125)	↓(91,125)
P61158 ^Δ	Proteína 3 relacionada con actina	↑(91)	↓(91)
P54108 ^Δ	Proteína 3 secretora rica en cisteína	↓(125), √(91)	↓(91), ↑(125)
P27482 ^Δ	Proteína 3 similar a la calmodulina	↓(125), ↑(91)	↑(125), ↓(91)
Q99856 ^Δ	Proteína 3A contenedora de dominio interactivo rico-en-AT	↓(125)	↑(125)
Q5XG99 ^Δ	Proteína 4 conteniendo-dominio de unión-a-péptidoglicano putativo y LysM	√(125)	↓(125)
Q8TAQ5 ^Δ	Proteína 420 dedo de zinc	√(125)	↑(125)
Q14008 ^Δ	Proteína 5 asociada con el citoesqueleto	↑(125)	↓(125)
Q01469 ^Δ	Proteína 5 de unión a ácidos grasos	√(91,125)	↓(125), √(91)

Q99459 ^Δ	Proteína 5 similar al ciclo de división celular	↓(125)	↑(125)
Q6ZN66 ^Δ	Proteína 6 de unión a guanilato	√(125), ↑(91)	↓(91,125)
Q96NY7 ^Δ	Proteína 6 del canal de cloruro intracelular	↑(125)	↓(125)
Q6ZV73 ^Δ	Proteína 6 que contiene dominios FYVE, RhoGEF y PH	√(125)	↓(125)
Q6YI46 ^Δ	Proteína 64 transmembranal	√(125)	↑(125)
Q9HCJ0 ^Δ	Proteína 6C trinucleótido conteniendo-repetición gen	√(125)	↑(125)
Q9BT49 ^Δ	Proteína 7 contenedora-de-dominio THAP	√(125)	↑(125)
Q99497 ^Δ	Proteína 7 de la enfermedad de Parkinson	√(125)	↑(125)
P85298 ^Δ	Proteína 8 activadora de GTPasa Rho	√(125)	↑(125)
P18510 ^Δ	Proteína antagonista del receptor de interleucina-1	(91,125)	↓(125), √(91)
Q9NVM4 ^Δ	Proteína arginina N-metiltransferasa 7	↑(125)	↓(125)
Q01518 ^Δ	Proteína asociada con adenilil-ciclasa 1	↓(91,125)	↑(91,125)
Q8TEP8 ^Δ	Proteína centrosomal de 192 kDa	↑(125)	↓(125)
P0DMV9 ^Δ	Proteína de choque térmico 1B 70kDa	↑(91)	↓(91)
P11142 ^Δ	Proteína de choque térmico cognado 71 kDa	√(91)	√(91), ↑(125)
P08238 ^Δ	Proteína de choque térmico HSP 90-β	↑(91)	↓(91)
P04792 ^Δ	Proteína de choque térmico β-1	√(125), ↑(91)	↑(125), ↓(91)
Q6ZN30 ^Δ	Proteína de dedo se zinc basonuclina-2	↑(125)	↓(125)
Q16610 ^Δ	Proteína de matriz extracelular 1	√(125)	↑(125)
A7V1Q1 ^Δ	Proteína de membrana externa unida-a-TonB, SusC/familia RagA	√(91)	↓(91)
P52907 ^Δ	Proteína de revestimiento de F-actina subunidad α	↑(91)	↓(91)
P47756 ^Δ	Proteína de revestimiento de F-actina subunidad β	↓(125)	↑(125)
Q6UQ28 ^Δ	Proteína de transcripción expresada-en-placenta 1	√(125)	↑(125)
NR	Proteína de unión a ácidos grasos	√(91)	↑(91)
P07108 ^Δ	Proteína de unión a Acyl-CoA	↓(125)	↑(125)

Q08380 ^Δ	Proteína de unión a galectina-3	√(1), ↑(91)	↓(91,125)
Q9Y6R7 ^Δ	Proteína de unión a IgGFc	↑(91)	↓(91,125)
P02774 ^Δ	Proteína de unión a vitamina-D	√(91,125)	↓(91),↑(125)
P01024 ^Δ	Proteína del complemento C3	↓(125), ↑(91)	↑(125), ↓(91)
P0C0L5 ^Δ	Proteína del complemento C4-B	↓(125), √(91)	√(91), ↑(125)
P07237 ^Δ	Proteína disulfido isomerasa	√(1), ↑(91)	↑(125)
P30101 ^Δ	Proteína disulfido isomerasa A3	√(125)	↑(125)
Q9UGM3 ^Δ	Proteína eliminada de tumores cerebrales malignos tipo 1	↑(125), ND%(91)	↓(125), ND%(91)
Q49AJ0 ^Δ	Proteína FAM135B	√(125)	↓(125)
Q8NB25 ^Δ	Proteína FAM184A	√(125)	↑(125)
P12273 ^Δ / gij4505821 [○]	Proteína inducida por prolactina	↓(91,124), ↑(57,124)	↑(2), ↓(57,124,125)
NR	Proteína inhibidora de la metaloproteínasa 1	√(91)	↓(91)
P46940 ^Δ	Proteína IQGAP1similar a Ras activadora de GTPasa	↓(91)	↑(91)
O15516 ^Δ	Proteína kaput de ciclos de producción locomotora circadiana	↓(125)	↑(125)
Q8N1A0 ^Δ	Proteína KRT222 similar a la queratina	√(125)	↑(125)
Q6P5S2 ^Δ	Proteína LEG1 homóloga	↑(91)	↓(91)
P40121 ^Δ	Proteína limitante de macrófagos	↓(125)	↑(125)
Q96HA8 ^Δ	Proteína N-terminal glutamina amidohidrolasa	√(125)	↓(125)
P62826 ^Δ	Proteína nuclear de unión-a-GTP Ran	√(125)	↑(125)
O43293 ^Δ	Proteína quinasa 3 asociada con muerte	↓(125)	↑(125)
Q8IXL6 ^Δ	Proteína quinasa extracelular serina/treonina FAM20C	↑(125)	↓(125)
Q99759 ^Δ	Proteína quinasa quinasa quinasa 3 activada-por-mitógenos	√(125)	↑(125)
P02814 ^Δ	Proteína regulada por andrógenos de la glándula submaxilar 3B	√(3), ↓(91)	↑(80,91)
Q6IQ22 ^Δ	Proteína relacionada con Ras Rab-12	√(125)	↑(125)
P51149 ^Δ	Proteína relacionada con Ras Rab-7a	√(125)	↑(125)

Q9H299 ^Δ	Proteína rica en ácido glutámico 3 con dominio-de-unión SH3	√(125)	↑(125)
O75368 ^Δ	Proteína rica en ácido glutámico con dominio-de-unión SH3	√(125)	↑(125)
Q6MZM9 ^Δ	Proteína rica en prolina 27	↑(91)	↓(91)
gi 21264497 [○]	Proteína rica en prolina 3	↑(57)	↓(57)
P04280 ^Δ	Proteína rica en prolina básica salival 1	↑(80)	√(80)
P02812 ^Δ	Proteína rica en prolina básica salival 2	↓(91),↑(80)	↑(91)
Q04118 ^Δ	Proteína rica en prolina básica salival 3	√(80)	↑(80)
P10163 ^Δ	Proteína rica en prolina básica salival 4	↑(80)	√(80)
P31949 ^Δ	Proteína S100-A11	↑(91)	↓(91), ↑(125)
Q9HCY8 ^Δ	Proteína S100-A14	↑(91)	↓(91)
P06703 ^Δ	Proteína S100-A6	↓(124)	↑(91,124)
P31151 ^Δ	Proteína S100-A7	↑(91)	↓(91)
P05109 ^Δ	Proteína S100-A8	√(125), ↑(91), ↓(124)	↑(124,125), ↓(91)
P06702 ^Δ / gi 4506773 [○]	Proteína S100-A9	√(57), ↑(91), ↓(124)	↑(124,125), ↓(91), NoD(57)
Q96FQ6 ^Δ	Proteína S100-A16	↑(91)	↓(91)
P25815 ^Δ	Proteína S100-P	√(125)	↑(125)
Q9BRF8 ^Δ	Proteína serina/treonina fosfatasa CPPED1	↓(125)	↑(125)
Q96GX5 ^Δ	Proteína serina/treonina quinasa de pared grande	√(125)	↓(125)
Q9H4B4 ^Δ	Proteína serina/treonina quinasa PLK3	√(80)	NoD(80)
Q8IYT8 ^Δ	Proteína serina/tronina quinasa ULK2	√(125)	↑(125)
P27482 ^Δ	Proteína similar a calmodulina-3	√(91)	↓(91)
A8K2U0 ^Δ	Proteína similar a α-2-macroglobulina 1	↑(91,125)	↓(91,125)
Q562R1 ^Δ	Proteína similar a β-actina 2	√(91)	√(91)
O75037 ^Δ	Proteína similar-a-quinesina KIF21B	√(125)	↓(125)
Q96HE7 ^Δ	Proteína α similar a ERO1	√(125)	↓(125)

Q08188 ^Δ	Proteína-glutamina γ-glutamyltransferasa E	↑(91)	↓(91), ↑(125)
Q14517 ^Δ	Protocadherina grasa 1	√(125)	↓(125)
P13645 ^Δ / gij 25175713 [○]	Queratina, tipo I citoesqueletal 10	NoD(4), ↑(91)	√(57), ↓(91)
P13646 ^Δ	Queratina, tipo I citoesqueletal 13	↑(91)	↓(91)
P02533 ^Δ	Queratina, tipo I citoesqueletal 14	↑(91)	↓(91), ↑(125)
P08779 ^Δ	Queratina, tipo I citoesqueletal 16	↑(91)	↓(91)
Q04695 ^Δ	Queratina, tipo I citoesqueletal 17	↑(91)	↓(91)
P08727 ^Δ	Queratina, tipo I citoesqueletal 19	↑(91)	↓(91)
Q2M215 ^Δ	Queratina, tipo I citoesqueletal 24	√(91)	√(91)
P35527 ^Δ	Queratina, tipo I citoesqueletal 9	↑(91)	↓(91)
O76013 ^Δ	Queratina, tipo I cuticular Ha6	√(91)	√(91)
P04264 ^Δ / gij 1346343 [○]	Queratina, tipo II citoesqueletal 1	√(1), ↑(91), NoD(57)	↓(91,125), √(57)
P35908 ^Δ	Queratina, tipo II citoesqueletal 2 epidermal	↑(91)	↓(91)
Q01546 ^Δ	Queratina, tipo II citoesqueletal 2 oral	↑(91)	↓(91)
P12035 ^Δ	Queratina, tipo II citoesqueletal 3	↑(91)	↓(91)
P19013 ^Δ	Queratina, tipo II citoesqueletal 4	↑(91)	↓(91)
P13647 ^Δ	Queratina, tipo II citoesqueletal 5	↑(91)	↓(91)
P02538 ^Δ	Queratina, tipo II citoesqueletal 6A	√(91)	√(91)
P04259 ^Δ	Queratina, tipo II citoesqueletal 6B	↓(91)	↑(91)
P48668 ^Δ	Queratina, tipo II citoesqueletal 6C	√(91)	√(91)
P05787 ^Δ	Queratina, tipo II citoesqueletal 8	√(125)	↓(125)
Q8N1N4 ^Δ	Queratina, tipo II citoesqueletal 78	↑(91)	↓(91)
Q9NSB2 ^Δ	Queratina, tipo II cuticular Hb4	↑(91)	↓(91)
O075829 ^Δ	Quimotaxina 1 derivada de células leucocitarias	√(125)	↓(125)
Q96RR4 ^Δ	Quinasa 2 proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina	√(125)	↑(125)

P31751 ^Δ	RAC-β proteína serina/treonina quinasa	↓(125)	↑(125)
P01833 ^Δ / gi 514366 [○]	Receptor polimérico de inmunoglobulina	↑(80,125), ↓(91), NoD(57)	↑(2), ↓(125), ✓(57)
Q9HBA0 ^Δ	Receptor transiente potencial canal catiónico sub familia V miembro 4	✓(125)	↑(125)
Q8IZJ1 ^Δ	Receptor UNC5B de netrina	✓(125)	↓(125)
Q9BWK5 ^Δ	Regulador del ciclo celular de final no-homólogos uniéndose	✓(125)	↑(125)
Q9HD89 ^Δ	Resistina	✓(125)	↑(125)
P11021 ^Δ	Retículo endoplásmico chaperone BiP	↑(91)	↓(91)
P52566 ^Δ	Rho inhibidor de la disociación-GDP 2	↑(91)	↓(91), ↑(125)
O00584 ^Δ	Ribonucleasa T2	✓(125)	↓(125)
P22626 ^Δ	Ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas A2/B1	ND(125)	
Q14563 ^Δ	Semaforina-3A	✓(125)	↓(125)
Q9BQR3 ^Δ	Serina proteasa 27	✓(125)	↓(125)
P02787 ^Δ	Serotransferina	↑(91), ✓(125)	↑(125), ↓(91)
Q9UIV8 ^Δ	Serpin B13	✓(1), ↑(91)	↓(91,125)
P29508 ^Δ	Serpin B3	✓(91,125)	↓(91,125)
P48594 ^Δ	Serpin B4	✓(91,125)	↑(125), ✓(91)
P36952 ^Δ	Serpin B5	↑(91)	↑(125), ↓(91)
Q6UWP8 ^Δ	Suprabasina	↑(91), ✓(125)	↓(91,125)
P68371 ^Δ	Tabulina cadena β-4B	✓(91)	↓(91)
Q9NT68 ^Δ	Teneurina-2	✓(125)	↓(125)
gi 55957946 [○] / P10599 ^Δ	Tiorredoxina	NoD(4), ↑(91)	✓(4), ↓(91,125)
P37837 ^Δ	Transaldolasa	↑(91), ↓(124)	↑(124,125), ↓(91)
P20061 ^Δ	Transcobalamina-1	↑(91), ✓(125)	↓(91,125)
gi 553788 [○]	Transferrina/serotransferrina	↓(57)	↑(57)
P37802 ^Δ	Transgelina-2	✓(91)	↓(91),↑(125)

Q6NW3 ^Δ	Transportador de magnesio NIPA3	√(125)	↓(125)
Q96N87 ^Δ	Transportador inactivo dependiente de sodio B(0)AT3 de aminoácidos neutrales	√(125)	↑(125)
P29401 ^Δ	Transquetolasa	ND ^{%(91)} , √(125), ↓(124)	↑(124,125), ND ^{%(91)}
P02766 ^Δ	Transtiretina	↑(91)	↓(91),↑(125)
P60174 ^Δ	Triosefosfatoisomerasa	↑ ^{%(91)}	↓ ^{%(91)} , ↑(125)
O14773 ^Δ	Tripeptidil-peptidasa 1	√(91)	↓(91)
P07951 ^Δ	Tropomiosina cadena β	√(125)	↑(125)
P68363 ^Δ	Tubulina cadena α-1B	√(91)	↓(91)
P14923 ^Δ	Unión placoglobina	↑(91)	↓(91)
P01011 ^Δ	α-1-antiquimotripsina	↓(91,125)	↑(91,125)
P01009 ^Δ	α-1-antitripsina	↓(125), ↑(91)	↑(125), ↓(91)
P04217 ^Δ	α-1B-glucoproteína	↓(91,125)	↑(57,91,125)
P01023 ^Δ / gi 112911 [○]	α-2-macroglobulina	√(4), ↑(91), ↓(125)	↑(57,91,125)
O43707 ^Δ	α-actina 4	↓(91,125)	↑(91,125)
P12814 ^Δ	α-actinina 1	√(91), ↓(125)	↓(91), ↑(125)
P17654 ^Δ / gi 178585 [○]	α-amilasa	√(57)	↑(57)
P04745 ^Δ / P0DUB6 ^Δ	α-amilasa 1A	↑(91,125)	↓(91,125)
P19961 ^Δ	α-amilasa 2B	↑(80)	√(80)
P06733 ^Δ	α-enolasa	√(125), ↑(91)	↑(125), ↓(91)
Q14697 ^Δ	α-glucosidasa neutral AB	√(125)	↓(125)
P02749 ^Δ	β-2 glucoproteína 1	↓(125)	↑(125)
P61769 ^Δ	β-2 microglobulina	↑(91,125)	↓(91,125)
P07686 ^Δ	β-hexosaminidasa subunidad β	√(125)	↓(125)
O00462 ^Δ	β-mannosidasa	√(125)	↓(125)
O75223 ^Δ	γ-glutamilciclotransferasa	√(125)	↑(125)

↑: Representa un aumento de la concentración proteica en sujetos pertenecientes a ese grupo de estudio, sin importar si hubo una diferencia estadísticamente significativa o no; ↑%: representa un mayor porcentaje de sujetos identificados con la proteína; ↓: representa una disminución de la concentración proteica en sujetos pertenecientes a ese grupo de estudio, sin importar si hubo una diferencia estadísticamente significativa o no; ↓%: representa un menor porcentaje de sujetos identificados con la proteína **ND**: no se reportaron diferencias entre los grupos de estudios, abarca tanto valores porcentuales como de concentraciones; **ND**%; No existen diferencias en el porcentaje de sujetos donde la proteína fue detectada; **NR**: no reportado; ✓: detección de la proteína en dicho grupo de estudio; *:proteínas no caracterizadas fueron excluidas. **NoD**: No detectada

Perspectivas de los biomarcadores identificados en el PS para el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad periodontal

Como hemos visto, la saliva contiene una abundancia de proteínas y otras biomoléculas que pueden reflejar el estado fisiopatológico de los tejidos periodontales durante la periodontitis, por lo que cada vez ha sido más claro que el diagnóstico salival podría ofrecer un enfoque seguro y no invasivo para la detección y monitoreo de la enfermedad, y que además posee un alto potencial para revolucionar el diagnóstico de la periodontitis (131)

La comunidad científica sigue enfocada en generar evidencia de las más alta calidad sobre la precisión diagnóstica de los biomarcadores salivales, para que estos puedan ser utilizados de forma rutinaria en un futuro cercano (132,133). Actualmente, la evidencia disponible indica que MMP-8, MMP-9, IL-1 β muestran además una buena capacidad para discernir entre casos de no-periodontitis. Otras moléculas como cisteína, proteína inflamatoria de macrófago 1 α (MIP-1 α) y óxido nítrico (y sus metabolitos relacionados), también se han identificado como biomarcadores salivales prometedores según lo reportado en un reciente meta-análisis (132), sin embargo, se requieren estudios adicionales para confirmar estos hallazgos.

La era proteómica ha permitido que la identificación de múltiples biomarcadores potenciales en ST sea una meta alcanzable, esto aunado a la reciente creación del Consorcio Internacional de Biomarcadores Salivales de

Periodontitis que pretende asegurar la implementación de protocolos estandarizados para la investigación clínica (134), además de que los avances en las tecnologías diagnósticas hacen suponer que el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad periodontal utilizando herramientas moleculares sea una propuesta realista, hoy más cercana que nunca (135).

Conclusión

La comprensión incrementada de los componentes del proteoma salival, sus modificaciones y dinámicas en salud y enfermedad permitirán que la saliva ingrese a la práctica clínica como fluido biológico alternativo para el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad periodontal, fungiendo como un complemento del sondeo periodontal, el cual actualmente continúa siendo el componente fundamental en la examinación odontológica completa.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM, Clave: IA208220, por el apoyo proporcionado para la realización del presente trabajo.

Referencias bibliográficas

1. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu WH, *et al.* The Human Oral Microbiome. *JB.* 2010;192(19):5002-17.
2. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, *et al.* Bacterial Diversity in Human Subgingival Plaque. *J Bacteriol.* 2001;183(12):3770-83.
3. Krishnan K, Chen T, Paster B. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis.* 2017;23(3):276-86.
4. Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AML, *et al.* The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J.* 2016;221(10):657-66.
5. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc.* 1989;119(2):298-304.

6. Marsh PD, Do T, Beighton D, Devine DA. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):80-92.
7. Belibasakis GN, Bostanci N, Marsh PD, Zaura E. Applications of the oral microbiome in personalized dentistry. *Arch Oral Biol*. 2019;104:7-12.
8. Martínez-Hernández M, Reda B, Hannig M. Chlorhexidine rinsing inhibits biofilm formation and causes biofilm disruption on dental enamel *in situ*. *Clin Oral Invest*. 2020; 24(11):3843-53.
9. Marsh PD, Head DA, Devine DA. Prospects of oral disease control in the future – an opinion. *J Oral Microbiol*. 2014;6(1):26176.
10. Wu J, Peters BA, Dominianni C, Zhang Y, Pei Z, Yang L, *et al*. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. *ISME J*. 2016;10(10):2435-46.
11. Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, *et al*. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol*. 2015;60(6):863-74.
12. Yamashita Y, Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci*. 2017;59(2):201-6.
13. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13(4):260-70.
14. Zhang Y, Sun J, Lin CC, Abemayor E, Wang MB, Wong DT. The emerging landscape of salivary diagnostics. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):38-52.
15. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *J Clin Periodontol*. 2017;44:S94-105.
16. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-53.
17. Eke PI, Wei L, Borgnakke WS, Thornton-Evans G, Zhang X, Lu H, *et al*. Periodontitis prevalence in adults \geq 65 years of age, in the USA. *Periodontol 2000*. 2016;72(1):76-95.
18. Armitage GC. The complete periodontal examination. *Periodontol 2000*. 2004;34(1):22-33.
19. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, *et al*. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45:S1-8.
20. Katsani KR, Sakellari D. Saliva proteomics updates in biomedicine. *J of Biol Res (Thessalon)*. 2019;26(1):1-17.
21. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics – Current views and directions. *Exp Biol Med*. 2017;242(5):459-72.
22. Roblegg E, Coughran A, Sirjani D. Saliva: An all-rounder of our body. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019;142:133-41.
23. Al-Tarawneh SK, Border MB, Dibble CF, Bencharit S. Defining Salivary Biomarkers Using Mass Spectrometry-Based Proteomics: A Systematic Review. *OMICS*. 2011;15(6):353-61.
24. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, *et al*.

Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2018;45:S162-70.

25. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Clin Periodontol*. 2018;45:S9-16.
26. Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, Batra P, Gupta M. Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients. *Chin J Dent Res*. 2017;20(1):43-51.
27. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):164-83.
28. Ebersole JL, Nagarajan R, Akers D, Miller CS. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:1-12.
29. Simonton F. Examination of the mouth - with special reference to pyorrhea. *J Am Dent Assoc*. 1925;12:287-95.
30. Box H. Treatment of periodontal pocket. University of Toronto Press. 1928;83.
31. Armitage GC. Manual periodontal probing in supportive periodontal treatment. *Periodontol 2000*. 1996;12(1):33-9.
32. Ramfjord SP. Indices for Prevalence and Incidence of Periodontal Disease. *J Periodontol*. 1959;30(1):51-9.
33. Massler M, Rosenberg HM, Carter W, Schour I. Gingivitis in Young Adult Males: Lack of Effectiveness of a Permissive Program of Toothbrushing. *J Periodontol*. 1957;28(2):111-24.
34. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45:S149-61.
35. Korte DL, Kinney J. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):26-37.
36. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol 2000*. 2009;50(1):52-64.
37. Garnick JJ, Silverstein L. Periodontal Probing: Probe Tip Diameter. *J Periodontol*. 2000;71(1):96-103.
38. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018;89:S46-73.
39. Lang NP, Nyman S, Senn C, Joss A. Bleeding on probing as it relates to probing pressure and gingival health. *J Clin Periodontol*. 1991;18(4):257-61.
40. Karayiannis A, Lang NP, Joss A, Nyman S. Bleeding on probing as it relates to probing pressure and gingival health in patients with a reduced but healthy periodontium. A clinical study. *J Clin Periodontol*. 1992;19(7):471-5.
41. Listgarten MA. Periodontal probing: What does it mean? *J Clin Periodontol*. 1980;7(3):165-76.
42. Papapanou PN, Susin C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontol 2000*. 2017;75(1):45-51.
43. Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic Potential of Saliva: Current State and Future Applications. *Clin Chem*. 2011;57(5):675-87.

44. Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol*. 1972;220(3):529-45.
45. Masoudi Rad H, Rabiei M, Sobhani A, Sadegh Khanjani M, Rahbar Taramsar M, Kazemnezhad Leili E. Free amino acids in stimulated and unstimulated whole saliva: advantages or disadvantages. *J Oral Rehabil*. 2014;41(10):759-67.
46. Navazesh M, Kumar SKS. Measuring salivary flow. *J American Dent Assoc*. 2008;139:35S-40S.
47. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001;85(2):162-9.
48. Navazesh M. Methods for Collecting Saliva. *Ann NY Acad Sci*. 1993;694:72-7.
49. Lee YH, Wong DT. Saliva: An emerging biofluid for early detection of diseases. *Am J Dent*. 2010;22:241-48.
50. Siqueira WL, Dawes C. The salivary proteome: Challenges and perspectives. *Prot Clin Appl*. 2011;5(11-12):575-9.
51. Muddugangadhar B, Sangur R, Rudraprasad I, Nandeeshwar D, Dhanya Kumar B. A clinical study to compare between resting and stimulated whole salivary flow rate and pH before and after complete denture placement in different age groups. *J Indian Prosthodont Soc*. 2015;15(4):356-66.
52. Carpenter GH. The Secretion, Components, and Properties of Saliva. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2013;4(1):267-76.
53. Ruhl S. The scientific exploration of saliva in the post-proteomic era: from database back to basic function. *Expert Rev Proteom*. 2012;9(1):85-96.
54. Larsen T, Fiehn NE. Dental biofilm infections - an update. *APMIS*. 2017;125(4):376-84.
55. Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, Yan JX, Gooley AA, Wilkins MR, et al. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: *Mycoplasma genitalium*. *Electrophoresis*. 1995;16(7):1090-4.
56. Lederberg J, McCray AT. «Ome Sweet» Omics-- A Genealogical Treasury of Words. *The Scientist*. 2001;15(7):8-9.
57. Gonçalves LDR, Soares MR, Nogueira FCS, Garcia C, Camisasca DR, Domont G, et al. Comparative proteomic analysis of whole saliva from chronic periodontitis patients. *J Proteomics*. 2010;73(7):1334-41.
58. National Institute of Dental and Craniofacial Research. https://salivaryproteome.nidcr.nih.gov/public/index.php/Main_Page. [Citado el 30 Agosto del 2020]
59. Oppenheim FG, Salih E, Siqueira WL, Zhang W, Helmerhorst EJ. Salivary Proteome and Its Genetic Polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1098(1):22-50.
60. Figueira J, Gouveia-Figueira S, Öhman C, Lif Holgersson P, Nording ML, Öhman A. Metabolite quantification by NMR and LC-MS/MS reveals differences between unstimulated, stimulated, and pure parotid saliva. *J Pharm Biom*. 2017;140:295-300.
61. Liukkonen J, Gürsoy UK, Pussinen PJ, Suominen AL, Könönen E. Salivary Concentrations of Interleukin (IL)-1 β , IL-17A, and IL-23 Vary in Relation to Periodontal Status. *J Periodontol*. 2016;87(12):1484-91.
62. Mertens B, Orti V, Vialaret J, Gibert P, Relaño-Ginés A, Lehmann S, et al. Assessing a multiplex-targeted proteomics approach for the clinical diagnosis of

- periodontitis using saliva samples. *Bioanalysis*. 2018;10(1):35-45.
63. Fábíán TK, Hermann P, Beck A, Fejérdy P, Fábíán G. Salivary Defense Proteins: Their Network and Role in Innate and Acquired Oral Immunity. *IJMS*. 2012;13(4):4295-320.
 64. Jia Z, Hasnain S, Hiram T, Lee X, S. Mort J, To R, *et al.* Crystal Structures of Recombinant Rat Chatepsin B and a Cathepsin B-Inhibitor Complex. *J Biol Chem*. 1995;270(10):5527-33.
 65. Manconi B, Liori B, Cabras T, Vincenzoni F, Iavarone F, Castagnola M, *et al.* Salivary Cystatins: Exploring New Post-Translational Modifications and Polymorphisms by Top-Down High-Resolution Mass Spectrometry. *J Proteome Res*. 2017;16(11):4196-207.
 66. Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: The ancient arm of the human immune system. *Virulence*. 2010;1(5):440-64.
 67. Yilmaz D, Topcu AO, Akcay EU, Altındis M, Gursoy UK. Salivary human beta-defensins and cathelicidin levels in relation to periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *Acta Odontol*. 2020;78(5):327-31.
 68. Goebel C, Mackay LG, Vickers ER, Mather LE. Determination of defensin HNP-1, HNP-2, and HNP-3 in human saliva by using LC/MS. *Peptides*. 2000;21(6):757-65.
 69. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(9):710-20.
 70. Wang G. Human Antimicrobial Peptides and Proteins. *Pharmaceuticals*. 2014;7(5):545-94.
 71. Inzitari R, Cabras T, Rossetti DV, Fanali C, Vitali A, Pellegrini M, *et al.* Detection in human saliva of different statherin and P-B fragments and derivatives. *Proteomics*. 2006;6(23):6370-9.
 72. Schlesinger H, Hay I. Complete Covalent Structure of Statherin, a Tyrosine-rich Acidic Peptide Which Inhibits Calcium Phosphate Precipitation from Human Parotid Saliva. *J Biol Chem*. 1977;252(5):1689-95.
 73. Oppenheim F, Xu T, McMillian F, Levitz S, Diamond R, Offner G, *et al.* Histatins, a Novel Family of Histidine-rich Proteins in Human Parotid Secretion. *J Biol Chem*. 1988;263:7472-7.
 74. Campese M, Sun X, Bosch JA, Oppenheim FG, Helmerhorst EJ. Concentration and fate of histatins and acidic proline-rich proteins in the oral environment. *Arch Oral Biol*. 2009;54(4):345-53.
 75. Torres P, Castro M, Reyes M, Torres V. Histatins, wound healing, and cell migration. *Oral Dis*. 2018;24(7):1150-60.
 76. Roussel P, Lamblin G, Lhermitte M, Houdret N, Lafitte JJ, Perini JM, *et al.* The complexity of mucins. *Biochimie*. 1988;70(11):1471-82.
 77. Bielawski K. Mucin levels in saliva of adolescents with dental caries. *Med Sci Monit*. 2014;20:72-7.
 78. Sánchez G, Miozza V, Delgado A, Busch L. Relationship between salivary mucin or amylase and the periodontal status. *Oral Dis*. 2013;19(6):585-91.
 79. Bennick A. Salivary proline-rich proteins. *Mol Cell Biochem*. 1982;45(2):83-99.
 80. Trindade F, Amado F, Oliveira-Silva RP, Daniel-da-Silva AL, Ferreira R, Klein J, *et al.* Toward the definition of a peptidome signature and protease profile in

- chronic periodontitis. *Prot Clin Appl*. 2015;9(9-10):917-27.
81. Isemura S, Saitoh E, Sanada K. Isolation and Amino Acid Sequences of Proline-rich Peptides of Human Whole Saliva. *J Biochem*. 1979;86(1):79-86.
 82. Gorr SU. Antimicrobial peptides of the oral cavity. *Periodontol 2000*. 2009;51(1):152-80.
 83. Ihalin R, Loimaranta V, Tenovu J. Origin, structure, and biological activities of peroxidases in human saliva. *Arch Biochem Biophys*. 2006;445(2):261-8.
 84. Thomas EL, Jefferson MM, Joyner RE, Cook GS, King CC. Leukocyte Myeloperoxidase and Salivary Lactoperoxidase: Identification and Quantitation in Human Mixed Saliva. *J Dent Res*. 1994;73(2):544-55.
 85. Castagnola M, Cabras T, Vitali A, Sanna MT, Messina I. Biotechnological implications of the salivary proteome. *Trends Biotechnol*. 2011;29(8):409-18.
 86. Schenkels LCPM, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Biochemical Composition of Human Saliva in Relation To Other Mucosal Fluids. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6(2):161-75.
 87. Reynolds TM. How do we measure amylase? *Br J Hosp Med*. 2009;70(1):8-9.
 88. Scannapieco FA, Torres GI, Levine MJ. Salivary Amylase Promotes Adhesion of Oral Streptococci to Hydroxyapatite. *J Dent Res*. 1995;74(7):1360-6.
 89. Dickinson DP. Salivary (SD-Type) Cystatins: Over One Billion Years In The Making—But to What Purpose? *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(6):485-508.
 90. Blankenvoorde M, van't Hof W, Walgreen-Weterings E, van Steenberg T, Brand H, Veerman E, et al. Cystatin and cystatin-derived peptides have antibacterial activity against the pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Biol Chem*. 1998;379(11):1371-5.
 91. Hartenbach FARR, Velasquez É, Nogueira FCS, Domont GB, Ferreira E, Colombo APV. Proteomic analysis of whole saliva in chronic periodontitis. *J Proteomics*. 2020;213:1-8.
 92. Vitorino R, Lobo MJC, Ferrer-Correira AJ, Dubin JR, Tomer KB, Domingues PM, et al. Identification of human whole saliva protein components using proteomics. *Proteomics*. 2004;4(4):1109-15.
 93. Konopka K, Dorocka-Bobkowska B, Gebremedhin S, Düzgüneş N. Susceptibility of *Candida* biofilms to histatin 5 and fluconazole. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2010;97(4):413-7.
 94. Xu Y, Ambudkar I, Yamagishi H, Swaim W, Walsh TJ, O'Connell BC. Histatin 3-Mediated Killing of *Candida albicans*: Effect of Extracellular Salt Concentration on Binding and Internalization. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(9):2256-62.
 95. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(3):238-50.
 96. Grogan J, McKnight CJ, Troxler RF, Oppenheim FG. Zinc and copper bind to unique sites of histatin 5. *FEBS*. 2001;491(1-2):76-80.
 97. Gusman H, Travis J, Helmerhorst EJ, Potempa J, Troxler RF, Oppenheim FG. Salivary Histatin 5 Is an Inhibitor of Both Host and Bacterial Enzymes Implicated in Periodontal Disease. *Infect Immun*. 2001;69(3):1402-8.
 98. Li XS, Reddy MS, Baev D, Edgerton M. *Candida albicans* Ssa1/2p Is the Cell Envelope Binding Protein for Human Salivary Histatin 5. *J Biol Chem*. 2003;278(31):28553-61.

99. Li XS, Sun JN, Okamoto-Shibayama K, Edgerton M. Candida albicans Cell Wall Ssa Proteins Bind and Facilitate Import of Salivary Histatin 5 Required for Toxicity. *J Biol Chem*. 2006;281(32):22453-63.
100. Oudhoff MJ, Bolscher JGM, Nazmi K, Kalay H, Hof W, Amerongen AVN, *et al*. Histatins are the major wound-closure stimulating factors in human saliva as identified in a cell culture assay. *FASEB J*. 2008;22(11):3805-12.
101. Lu Y, Bennick A. Interaction of tannin with human salivary proline-rich proteins. *Arch Oral Biol*. 1998;43(9):717-28.
102. Cabras T, Pisano E, Mastinu A, Denotti G, Pusceddu PP, Inzitari R, *et al*. Alterations of the Salivary Secretory Peptidome Profile in Children Affected by Type 1 Diabetes. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9(10):2099-108.
103. Li J, Helmerhorst EJ, Yao Y, Nunn ME, Troxler RF, Oppenheim FG. Statherin is an *in vivo* pellicle constituent: identification and immuno-quantification. *Arch Oral Biol*. 2004;49(5):379-85.
104. Chang WI, Chang JY, Kim YY, Lee G, Kho HS. MUC1 expression in the oral mucosal epithelial cells of the elderly. *Arch Oral Biol*. 2011;56(9):885-90.
105. Bhatia R, Gautam SK, Cannon A, Thompson C, Hall BR, Aithal A, *et al*. Cancer-associated mucins: role in immune modulation and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(1-2):223-36.
106. Diamond DL, Kimball JR, Krisanaprakornkit S, Ganz T, Dale BA. Detection of b-defensins secreted by human oral epithelial cells. *J Immunol Methods*. 2001;256:65-76.
107. Vylkova S, Li XS, Berner JC, Edgerton M. Distinct Antifungal Mechanisms: beta-Defensins Require Candida albicans Ssa1 Protein, while Trk1p Mediates Activity of Cysteine-Free Cationic Peptides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):324-31.
108. Wiesner J, Vilcinskis A. Antimicrobial peptides: The ancient arm of the human immune system. *Virulence*. 2010;1(5):440-64.
109. Herrero ER, Boon N, Bernaerts K, Slomka V, Verspecht T, Quirynen M, *et al*. Clinical Concentrations of Peroxidases Cause Dysbiosis in *in vitro* Oral Biofilms. *J Periodont Res*. 2018;53(3):457-66.
110. Leppilähti JM, Hernández-Ríos PA, Gamonal JA, Tervahartiala T, Brignardello-Petersen R, Mantyla P, *et al*. Matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid provide site-specific diagnostic value for chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2014;41(4):348-56.
111. Olayanju O, Rahamon S, Joseph I, Arinola O. Salivary Immunoglobulin Classes in Nigerians with Periodontitis. *J Contemp Dent Pract*. 2012;13(2):163-6.
112. Liu YCG, Lerner UH, Teng YTA. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles: Cytokine effects on periodontal infection. *Periodontol 2000*. 2010;52(1):163-206.
113. Sánchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L. Salivary IL-1 β and PGE2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol*. 2013;40(12):1112-7.
114. Greenstein G, Hart TC. A Critical Assessment of Interleukin-1 (IL-1) Genotyping When Used in a Genetic Susceptibility Test for Severe Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2002;73(2):231-47.
115. Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gürkan C, Sorsa T, Konttinen YT. MMPs,

- IL-1, and TNF are Regulated by IL-17 in Periodontitis. *J Dent Res*. 2007;86(4):347-51.
116. Özçaka Ö, Nalbantsoy A, Buduneli N. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis: Interleukin-17, interleukin-18 and chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2011;46:592-598.
117. Prakasam S, Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Dis*. 2014;20(2):171-7.
118. Hasturk H, Kantarci A, Van Dyke TE. Paradigm Shift in the Pharmacological Management of Periodontal Diseases. *Front Oral Biol*. 2012;15:160-76.
119. Hasan F, Ikram R, Simjee SU, Iftakhar K, Asadullah K, Usman M. The effects of aspirin gel and mouthwash on levels of salivary biomarkers PGE2, TNF- α and nitric oxide in patients with periodontal diseases. *Pak J Pharm Sci*. 2019;32(5):2019-23.
120. Bertolini D, Nedwin G, Bringman T, Smith D, Mundy G. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation *in vitro* by human tumour necrosis factors. *Nature*. 1986;319(6053):516-8.
121. Frodge BD, Ebersole JL, Kryscio RJ, Thomas MV, Miller CS. Bone Remodeling Biomarkers of Periodontal Disease in Saliva. *J Periodontol*. 2008;79(10):1913-9.
122. Visse R, Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function, and Biochemistry. *Circ Res*. 2003;92(8):827-39.
123. Huang CM. Comparative proteomic analysis of human whole saliva. *Arch Oral Biol*. 2004;49(12):951-62.
124. Haigh BJ, Stewart KW, Whelan JRK, Barnett MPG, Smolenski GA, Wheeler TT. Alterations in the salivary proteome associated with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010;37(3):241-7.
125. Salazar MG, Jehmlich N, Murr A, Dhople VM, Holtfreter B, Hammer E, *et al*. Identification of periodontitis associated changes in the proteome of whole human saliva by mass spectrometric analysis. *J Clin Periodontol*. 2013;40(9):825-32.
126. Chaiyarit P, Taweekhaisupapong S, Jaresitthikunchai J, Phaonakrop N, Roytrakul S. Comparative evaluation of 5–15-kDa salivary proteins from patients with different oral diseases by MALDI-TOF/TOF mass spectrometry. *Clin Oral Invest*. 2015;19(3):729-37.
127. Orti V, Mertens B, Vialaret J, Gibert P, Relaño-Ginés A, Lehmann S, *et al*. Data from a targeted proteomics approach to discover biomarkers in saliva for the clinical diagnosis of periodontitis. *Data in Brief*. 2018;18:294-9.
128. Shin MS, Kim YG, Shin YJ, Ko BJ, Kim S, Kim HD. Deep sequencing salivary proteins for periodontitis using proteomics. *Clin Oral Invest*. 2019;23(9):3571-80.
129. Tang H, Yuan C, Ma Z, Zhu C, Tong P, Gallagher JE, *et al*. The potentiality of salivary peptide biomarkers for screening patients with periodontal diseases by mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta*. 2019;495:278-86.
130. Salazar MG, Jehmlich N, Murr A, Dhople VM, Holtfreter B, Hammer E, *et al*. Identification of periodontitis associated changes in the proteome of whole human saliva by mass spectrometric analysis. *J Clin Periodontol*. 2013;40(9):825-32.
131. Srivastava N, Anand Nayak P, Rana S. Point of Care- A Novel Approach to Periodontal Diagnosis-A Review. *JCDR*. 2017;11(8):ZE01-6.

132. Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2020;47(1):2-18.
133. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, *et al*. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-73.
134. Ji S, Choi Y. Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: technically feasible but still a challenge. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5(65):1-9.
135. Chapple ILC. Periodontal diagnosis and treatment - where does the future lie? *Periodontol 2000*. 2009;51(1):9-24.

ANEXOS

