



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Metaloproteinasas: Estructura, función y
su papel en la enfermedad periodontal.**

T E S I N A

que para obtener él título de:

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

GUADALUPE IBÁÑEZ DOMÍNGUEZ.

DIRECTORA: C.D SILVIA MALDONADO FRÍAS.

m. 343316

JURADO ASIGNADO.

PRESIDENTE : C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA.
VOCAL : DRA. GLORIA GUTIÉRREZ VENEGAS.
SECRETARIA : C.D. SILVIA MALDONADO FRÍAS.
SUPLENTE : MTO. HÉCTOR GONZÁLEZ AGUILAR
SUPLENTE : C.D. PERLA KAWASAKI CÁRDENAS

La tesis titulada: Metaloproteinasas, estructura, función y su papel en enfermedad periodontal, se realizó en el Laboratorio de Biquímica bajo la dirección de: C.D. Silvia Maldonado Frías.



Directora:
C.D. Silvia Maldonado Frías.



Sustentante
Guadalupe Ibañez Domínguez.

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS por la vida y todas las cosas que con ella han venido, por escucharme y permitir llegar ha este día, por que después de algunos tropiezos, nunca me has abandonado, gracias por guiarme en la vida y mis estudios, por poner en mi camino a personas maravillosas y comprensivas y así haber podido llegar a una de mis metas.

Gracias SEÑOR por darme fortaleza, fe, salud, esperanza y una gran familia en el momento más difícil de mi vida.

A LA VIRGEN DE GUADALUPE Por protegerme en todo momento, pero sobre todo por proteger a mi familia y a todos los que han estado a mi lado hasta esté día de mi carrera.

A MI UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO. Por brindarme una oportunidad de prepararme, y hacerme crecer en la vida

A LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA. Por brindarme los conocimientos y herramientas necesarias para formarme como un profesional.

A DRA SILVIA. Por encontrarla en mí camino en esos momentos, por su comprensión, confianza, su apoyo y motivación para lograr esto

A LOS PROFESORES: Por compartirme sus experiencias y conocimientos e irme formando

DEDICATORIA.

A MI ESPOSO: Por ser un gran ser humano, el hombre más comprensible, por la confianza, esperanza y motivación que me brindaste, gracias por que nunca pusiste obstáculos para que continuara y concluyera mis estudios Al único y gran amor de mi vida. **ABRAHAM**, que fuiste esencial en la decisión de reanudar y concluir mis estudios. Por que juntos soñamos llegar a este gran momento y mira ¡lo logramos!. Pero DIOS lo quiso de esta manera, nosotros aquí y tú a su lado. Este triunfo también es tuyo, sabes que fue por ti y por nuestras hijas y lo que sigue también será por y para ustedes

Es tan inmenso lo que hubo entre nosotros, que sigue viviendo, a sí como tu recuerdo y mientras yo viva, tú vivaras en mí. Ilumíname y protégeme desde el cielo, transmíteme la fortaleza que me demostraste siempre, hasta el último momento, y tus ganas de seguir viviendo, ayúdame para seguir adelante y tomar las decisiones correctas. Y por muy lejano que te encuentres, te sigo sintiendo a mi lado. Siempre te amaré por que sé nunca me vas a abandonar. Y vivo con la esperanza de que un día nos vamos a encontrar.

A TANIA, GABY Y KENIA, mis hijas: Por permitirme ocupar un tiempo en mis estudios y que a ustedes les correspondía. A ustedes que son mi principal motivación para seguir adelante y afrontar la vida, quiero que esto sea para ustedes una muestra de que tenemos que estar preparadas para cualquier circunstancia que nos depare la vida. DIOS las bendiga las AMO

A BICHIS Y YIYITA, a los pilares de mi vida. Los mejores padres del mundo, que han estado a mi lado en todo momento, por que ellos se merecen tantas cosas buenas y gratas, y esto es algo de eso, por eso se los brindo con todo mi corazón. Gracias por darme la mejor de las herencias

A FÉLIX Y FAM: que eres un gran ejemplo por todo el apoyo que me han brindado y por estar a mi lado en todo momento, gracias por creer en mí

A ERIKA Y FAM. que estuviste en el preciso momento y por todo tu apoyo.

DANIEL, MIGUEL, FERNANDO, DIEGO Y MIGUELCITO.

A mis consentidos que fueron muy importantes en la carrera. Espero sea un ejemplo para que, ustedes con su empeño y dedicación en el estudio, se preparen mejor en alguna carrera y en un futuro salgan a afrontar la vida

A todas aquellas personas que en algún momento de mi carrera, me apoyaron, me motivaron y creyeron en mí, como ARGELIA Y OSCAR.

A la Dra. Borja por la gran oportunidad que me dio, la confianza, comprensión, apoyo y esas palabras de motivación para lograr mi meta.

ÍNDICE

1. ABREVIATUAS	8
2. INTRODUCCIÓN.	9
3. JUSTIFICACIÓN.	11
4. OBJETIVOS.	12
5. DESARROLLO.	13
5.1 ESTRUCTURAS PERIODONTALES	
5.1.1 Encía.	13
5.1.2 Ligamento periodontal.	14
5.1.3 Cemento.	16
5.1.4 Hueso.	17
5.2 PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD.	18
5.2.1 Enfermedad Periodontal.	18
5.2.2 Clasificación de la enfermedad periodontal.	22
5.2.3 Patógenos asociados a la placa.	26
5.2.3.1. <i>Actinobacillus Actinomycetem comitans.</i>	27
5.3 MATRIZ EXTRACELULAR.	28
5.3.1 Colágena.	29
5.3.2 Elastina.	30
5.3.3 Fibrilina.	30
5.3.4 Fibrinéctina.	31
5.3.5 Laminina.	31

5.3.6	Proteoglicanos.	31
5.3.7	Remodelación.	32
5.4	METALLOPROTEINASAS.	33
5.4.1	Lipopolisacáridos.	36
5.4.2	Clasificación.	38
5.4.3	Estructura.	40
5.4.4	MMPs en la enfermedad periodontal.	41
6.	CONCLUSIONES.	42
7.	BIBLIOGRAFÍA.	43

1. ABREVIATURAS.

Metaloproteinasas.....	MMPs
Matriz extracelular.....	ECM
Inhibidores tisulares de metaloproteinasas.....	TIMPs
Glicina.....	Gli
Aminoácidos.....	X-Y
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	A.a.
Lipopolisacáridos	Lps
Ácido lipoteicoico.....	LTA
Inmunoglobulina A.....	IgA
Inmunoglobulina G.....	IgG
Inmunoglobulina M.....	IgM
Kilodalton.....	kDa
Glucosaminoglucanos.....	GSG
Leucocitos polimorfosnucleares.....	PMN
Formil, mitionil, feucil fenilalanina	FMLP

2. INTRODUCCIÓN.

Una de las causas principales de la pérdida dental, esta asociada con problemas patológicos en los tejidos de soporte del diente, estos daños dan inicio por infecciones bacterianas que ocasionan desde inflamación de los tejidos periodontales hasta la pérdida de los mismos, con la consecuente pérdida del órgano dentario.

Las reacciones inflamatorias e inmunitarias frente a la placa microbiana constituyen los rasgos predominantes de la gingivitis y periodontitis. Los procesos inflamatorios e inmunes actúan en los tejidos gingivales contra el ataque microbiano y evitan que los microorganismos se extiendan o invadan los tejidos. En algunos casos las reacciones defensivas del huésped pueden ser perjudiciales para el mismo.

Así los procesos defensivos pueden ser paradójicamente, responsables de gran parte de la lesión tisular observada en la gingivitis y periodontitis.

En alguna medida, esto es consecuencia de la anatomía del periodonto, el epitelio de unión singularmente poroso tiene una notable dinámica celular fluida y en todo momento procura preservar la continuidad epitelial a través de la interfase de tejido duro y blando.

Los procesos inflamatorios e inmunitarios en los tejidos periodontales son una respuesta no solo a una especie microbiana, sino a gran cantidad de microorganismos y sus productos que actúan durante un periodo relativamente prolongado.

La destrucción periodontal puede ser el resultado de estas combinaciones de factores bacterianos que varían con el tiempo.

Es probable que los factores de virulencia de los microorganismos estén también relacionados con la capacidad particular de respuesta inflamatoria o inmunitaria del huésped, tanto como para orientar la reacción de la bacterias mismas.

La destrucción periodontal puede deberse tanto a la invasión microbiana que desencadena procesos inflamatorios así como a una reacción

inmunitaria a los productos de desechos y/o componentes bacterianos como el lipopolisacáridos (Lps) de bacterias gramnegativas o bien al ácido lipoteicoico (LTA) de bacterias grampositivas. Estos productos bacterianos desencadenan la síntesis de metaloproteinasas y otras enzimas proteolíticas que promueven la pérdida del tejido periodontal.

3. JUSTIFICACIÓN.

La investigación de los mecanismos celulares a permitido el avance en el estudio y comprensión de la homeostasis y funcionamiento de los diferentes órganos, sistemas y tejidos involucrados en el proceso de la enfermedad periodontal.

El conocimiento de la forma de acción de los microorganismos sobre los tejidos periodontales y la respuesta de estos, permite disponer de una serie de factores que conllevan al desarrollo de tratamientos con mayor efectividad y de técnicas avanzadas para el control de la enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal se inicia y se mantiene por factores producidos por la microflora subgingival. Algunas sustancias pueden dañar directamente a las células y tejidos del huésped. Otros componentes microbianos pueden activar los sistemas inflamatorios o inmunitarios celular y humoral. Esta última vía es la responsable de mayor parte de la lesión periodontal.

Las metaloproteinasas contribuyen significativamente a la destrucción y remodelación tisular, este evento constituye un dato clínico importante diagnóstico en la enfermedad periodontal.

La base de una terapéutica adecuada, así como procesos preventivos avanzados se desarrollan gracias al conocimiento molecular del mecanismos de acción parásito-huésped, es por este motivo que es de suma importancia conocer los últimas investigaciones sobre la respuesta celular y los mecanismos proteicos involucrados en procesos inflamatorios e inmunes de la enfermedad periodontal.

4. OBJETIVOS.

Objetivos Generales:

- Determinar la función y estructura de las metaloproteinasas en la enfermedad periodontal, mediante una revisión bibliográfica.

Objetivos específicos.

- Revisar la estructura de la metaloproteinasas.
- Revisar los mecanismos de activación de las metaloproteinasas.
- Determinar el papel de la metaloproteinasas en la enfermedad periodontal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. Desarrollo

5.1 Estructuras periodontales.

Es el complejo soporte del diente, se compone de encía, ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento. Se desarrolla con la erupción del diente y su integridad se mantiene con las fuerzas oclusales de los dientes.

La función principal del periodonto es unir al diente al tejido óseo de los maxilares y conservar la integridad la superficie de la mucosa masticatoria de la cavidad bucal.

5.1.1 Encía.

Mucosa que cubre los procesos alveolares de los maxilares y rodea las zonas cervicales de los dientes, su función es proteger el periodonto subyacente, especialmente el proceso alveolar.

El tejido gingival está dividido anatómicamente en encía marginal, encía adherida y encía interdental según su situación y si está fija o no al diente y al periostio subyacente. La unión entre encía marginal y la encía adherida es el límite de la encía libre (surco marginal). La encía marginal es el borde terminal del encía y distinta a la encía interdental puesto que está consiste en dos papilas, facial y lingual y el cuello, que es una depresión que conecta a las papilas por debajo del área de contacto.

La encía adherida presenta una superficie punteada, una textura de piel de naranja, resultado de la tracción de los haces de fibras que se hallan firmemente sujetos al periostio subyacente. Fig 1. (17)

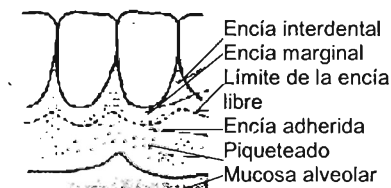


Fig 1. Encía.

Imagen tomada del libro atlas a color de periodoncia Shiro Kinoshita DDS

5.1.2 Ligamento periodontal.

También llamado membrana periodontal es el tejido conectivo blando muy vascularizado y fibroso que rodea las raíces y se inserta en el interior del cemento para conectar con el alvéolo óseo. En sentido coronal se continua con la lámina propia del la encía y está separada de estas por los haces de fibras de colágenas que conecta la cresta del hueso alveolar con la raíz. El ligamento periodontal posibilita la distribución y absorción de las fuerzas generadas durante la masticación y otros contactos dentarios, hacia la apófisis alveolar. Fig 2. (24)

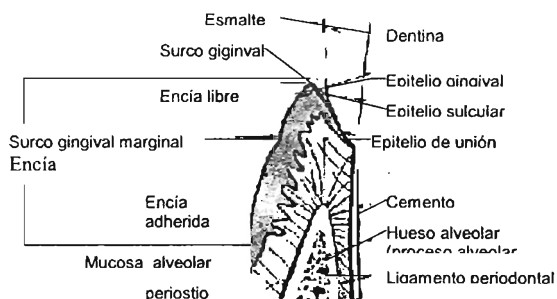


Fig 2. Periodonto.

Imagen tomada del libro atlas a color de periodoncia Shiro Kinoshita DDS

El ligamento periodontal también es esencial para el movimiento de los dientes y por medio de su comunicación vascular nutre al diente. El diente está unido al hueso por haces de fibras de colágena. La inserción de las fibras principales del ligamento periodontal en el cemento, se hace por medio de la incorporación en el cemento de los extremos de fibras principales. Fig 3. Esta porción de la fibra se llama *fibra de Sharpey* y se dividen en los siguientes grupos:

- Fibras de cresta alveolar (ACF)
- Fibras horizontales (HF)
- Fibras oblicuas (OF)
- Fibras apicales (AF)

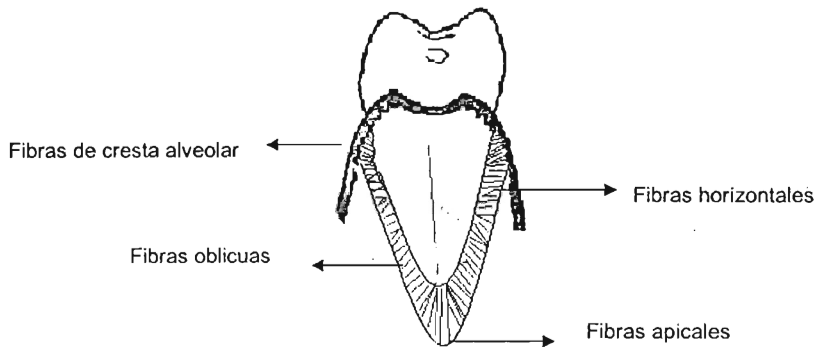


Fig 3. Fibras de Sharpey

En el ligamento periodontal se insertan las fibras periodontales dirigidas a la raíz y contribuye al proceso de reparación consecutivo a un daño en la superficie radicular. (18)

Fibras crestodentales: se extienden desde la cresta ósea, en dirección oblicua hacia la corona. Su función principal es impedir la extrusión del diente.

Fibras oblicuas: ocupan la mayor parte del ligamento periodontal y siguen una dirección oblicua hacia apical de hueso a cemento. Sirven para detener la intrusión del diente.

Fibras apicales: ocupan las zonas apicales en forma radial. No existen en raíces incompletamente formadas.

Fibras horizontales o de transición: son pequeños grupos horizontales entre los haces anteriores.

Estás estructuras colágenas experimentan un remodelado continuo (reabsorben fibras viejas y forman nuevas).

Las células del ligamento periodontal son:

Fibroblastos

Osteoblastos

Osteoclastos

Cementoblastos

Cementoclastos

Células epiteliales (restos epiteliales de Mallessez, restos de la vaina de Hertwig). (3)

5.1.3 Cemento.

Es un tejido mesenquimático calcificado, similar al hueso en sus características fisicoquímicas y estructurales, cubre la raíz del diente y permite que las fibras del ligamento periodontal se adhieran a éste. Su contenido mineral, principalmente hidroxapatita es de 65% en peso más que el hueso.

Hay dos tipos de cementos: el cemento acelular o primario y el cemento celular o secundario.

El cemento acelular cubre los dos tercios coronarios de la raíz, no contiene células se forma simultáneamente a la dentina radicular y en presencia de la vaina epitelial de Hertwig.

El cemento secundario, es más irregular este se deposita sobre el primario a lo largo del periodo funcional del diente. Se presenta sólo en la parte intraalveolar de la raíz.y contiene células llamadas cementocitos.

Ambos tipos de cemento están constituidos por una matriz interfibrilar calcificada y fibrillas colágena.

Ambos cementos son producidos por los cementoblastos que cubren la superficie radicular, algunas de estas células se incorporan al cemento de que posteriormente se mineraliza para formar cemento. Estas células que quedan incorporadas al cemento se denominan cementocitos. (16)

5.1.4 Hueso alveolar.

Es aquella parte de los maxilares, superior e inferior, que forma y sostiene los alvéolos de los dientes. Se desarrolla conjuntamente con el desarrollo y erupción de los dientes, y se reabsorbe gradualmente con la pérdida de estos. Dicho proceso óseo está formado en parte por células del folículo dentario. Junto con el cemento radicular y con el ligamento periodontal, el hueso alveolar constituye el aparato de inserción de los dientes, cuya función principal es distribuir y reabsorber las fuerzas generadas.

El hueso alveolar está constituido por una matriz colágena calcificada, con osteocitos encerrados en espacios denominados lagunas. Los osteocitos tienen prolongaciones que se anastomosan, y traen oxígeno y sustancias nutritivas a las células. Las dos terceras partes de la estructura ósea están formadas por minerales (calcio, fosfato, carbonatos, etc.) en forma de cristales ultramicroscópicos de hidroxiapatita. (18)

5.2 PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD.

5.2.1 Enfermedad Periodontal.

Enfermedad que abarca todos los padecimientos del periodonto, sinónimo de periodontopatía. Las afecciones del periodonto se clasifican en dos categorías enfermedad gingival y periodontal.

La gingivitis incluye los padecimientos que afectan solo a la encía

La periodontitis incluye a los trastornos que afectan los tejidos de soporte.

Periodontitis.- es el tipo de enfermedad periodontal más frecuente y surge de la extensión del proceso inflamatorio iniciado en la encía, hacia los tejidos periodontales de soporte. Se cataloga según la velocidad con que avanza.

Se caracteriza por la presencia de lesiones inflamatorias gingivales, presentando bolsas periodontales y enrojecimiento de las encías, ocasionada por el acumulo de placa dentobacteriana y una higiene insuficiente, que con el paso del tiempo se empieza a perderse la inserción del ligamento periodontal, se presenta movilidad dental y como consecuencia la pérdida dental.

Al persistir la infección bacteriana el proceso inflamatorio se va propagando y afecta de esta forma a las estructuras más profundas. Lo que conlleva a la desintegración de las fibras transeptales, y la inserción epitelial prolifera en sentido apical, se desprende al mismo tiempo del diente a su nivel coronal y así se forma la bolsa periodontal. En el desarrollo de la bolsa el infiltrado inflamatorio se halla concentrado en el tejido conectivo perivascular que envuelve a los vasos sanguíneos interdentarios, el cual se extiende a través de los tabiques óseos interdentarios. La resorción ósea ocurre en la región interdentaria dando lugar a deformaciones en forma de copa. La evolución progresiva de la periodontitis acaba en la resorción generalizada del hueso

alveolar de soporte y destrucción progresiva de la conexión o inserción del ligamento periodontal. (14,15)

El mecanismo exacto de la formación de la bolsa no se conoce por completo, pero Page y Schroeder han clasificado las distintas fases patogénicas de la siguiente manera:

1. Lesión inicial. En donde se produce la vasculitis de los vasos sanguíneos situados en la profundidad del epitelio de unión, aumento del flujo de líquido gingival, el movimiento de leucocitos hacia el epitelio de unión y el surco gingival, presencia de proteínas séricas, especialmente fibrina extravascular, alteraciones de la porción coronaria del epitelio de unión y la pérdida de fibras colágeno alrededor del vaso sanguíneo gingival. Fig 4.

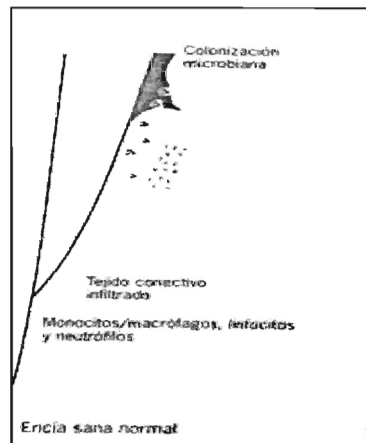


Fig. 4. Lesión inicial.

Imagen tomada de Periodontología Clínica e Implantología. Jan Lindhe, Thorkild Karring, Niklaus P Lang

2. Lesión temprana. La lesión temprana se caracteriza por una exageración de las características de la lesión inicial, la presencia de células linfáticas por debajo del epitelio de unión, a cuyo nivel se concentra la inflamación aguda, las alteraciones fibroblásticas, destrucción de las fibras de colágeno gingival y proliferación de las células basales del epitelio de unión. Fig 5

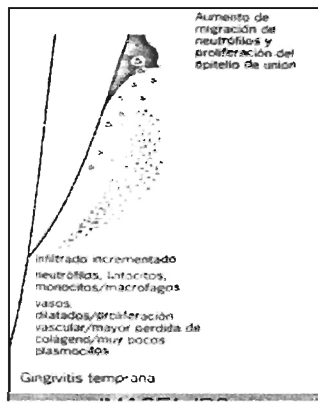


Fig. 5. Lesión Temprana.

Imagen tomada de Periodontología Clínica e Implantología. Jan Lindhe, Thorkild Karring, Niklaus P Lang

3. Lesión establecida. Se presentan manifestaciones inflamatorias agudas, con un predominio de las células plasmáticas; las inmunoglobulinas se acumulan en el espacio extravascular; se observa una destrucción de las fibras de colágeno, una proliferación con migración apical y extensión lateral del epitelio de unión, así como una formación precoz de bolsas periodontales; sin embargo, no se observa una pérdida apreciable de hueso.

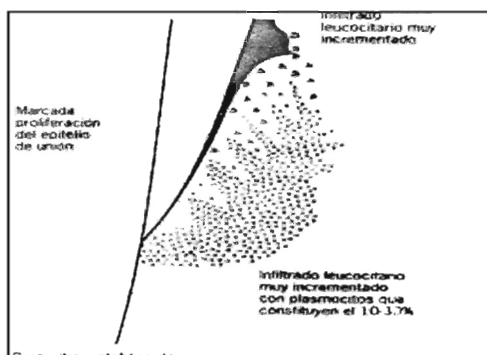


Fig. 6. Lesión establecida.

Imagen tomada de Periodontología Clínica e Implantología. Jan Lindhe, Thorkild Karring, Niklaus P Lang

4. Lesión avanzada. Se caracteriza por la progresión de la lesión establecida, su extensión al hueso alveolar y al ligamento periodontal, con la consiguiente destrucción ósea, pérdida de las fibras de colágeno adyacentes al epitelio de la bolsa, fibrosis de las áreas más periféricas, presencia de células plasmáticas alteradas, formación de bolsas periodontales y signos generalizados inmunopatológicos. La periodontitis avanzada se caracteriza por una profundización de la bolsa periodontal asociada con presencia de exudado y aumento paulatino de la movilidad de los dientes. Fig 7. (20)

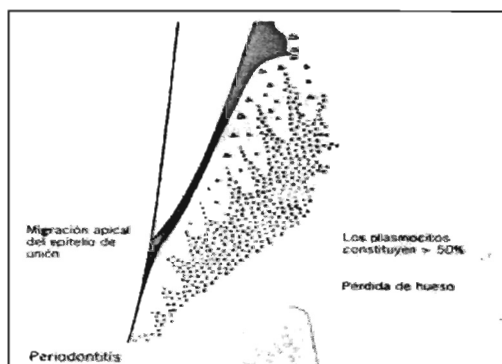


Fig. 7. Lesión avanzada.

Imagen tomada de Periodontología Clínica e Implantología. Jan Lindhe, Thorkild Karring, Niklaus P Lang

5.2.2 Clasificación de la enfermedad periodontal.

La gingivitis o inflamación de la encía se caracteriza clínicamente por cambios en la encía en color, forma y apariencia de la superficie. La periodontitis ocurre por la extensión de la inflamación en estructuras más profundas del periodonto. La formación de la bolsa, pérdida ósea y movilidad son características clínicas usuales. La periodontitis puede ser generalizada o localizada. Es clasificada en formas adultas y formas juveniles dependiendo de factores específicos como los clínicos, microbiológicos del huésped que están presentes al tiempo del diagnóstico. La clasificación de la enfermedad periodontal se basa en factores clínicos, bacteriales y del huésped. La contribución de cada factor determina el curso y tratamiento de una enfermedad en particular. Con el descubrimiento de nuevos agentes etiológicos, permitirá un mayor refinamiento en la clasificación. Tabla I. (349)

Tabla I. Clasificación de enfermedades y lesiones periodontales

Enfermedades gingivales inducidas por placa	
•	Gingivitis relacionada con placa dental solamente
•	Enfermedades gingivales modificadas por factores sistémicas
a)	Relacionadas con sistema endocrino
	1. gingivitis de la pubertad
	2. gingivitis del ciclo menstrual
	3. vinculada con el embarazo
a)	gingivitis
b)	granuloma piogeno
	4. gingivitis de la diabetes mellitus
a)	Relacionadas con discrasias sanguíneas
1.	Gingivitis de la leucemia
2.	Otras
•	Enfermedades gingivales modificadas por desnutrición
A.	Gingivitis por deficiencia de ácido ascórbico
B.	Otros

Enfermedades gingivales no producidas por placa	
•	Enfermedades gingivales de origen bacteriano específico
A.	Neisserias gonorrhoeae
B.	Treponema pallidum
C.	Especies de estreptococos
D.	Otras
•	Enfermedades gingivales de origen viral
A.	Infecciones por herpesvirus
1.	Gingivostomatitis herpética primaria
2.	Herpes bucal recurrente
3.	Varicela-zoster
B.	Otras
•	Enfermedades gingivales de origen micótico
A.	Infecciones por especies de cándida; candidiasis gingival generalizada
B.	Eritema gingival lineal
C.	Histoplasmosis
D.	Otras
•	Lesiones gingivales de enfermedades sistémicas
A.	Lesiones mucocutáneas
1.	liquen plano
2.	penfigoide
3.	penfigo vulgar
4.	eritema multiforme
5.	lupus eritematoso
6.	inducidas por fármacos
7.	otras
•	Reacciones alérgicas
1.	Materiales dentales de restauración
a.	Mercurio
b.	Níquel
c.	Acrílico
d.	Otros
2.	Reacciones atribuibles a
a.	Pastas dentales
b.	Enjuagues bucales
c.	Componentes de goma de mascar

d. Alimentos y agregados
3. Otros
• Lesiones traumáticas (artificiales, yatrogenas o accidentales)
A. lesiones químicas
B. lesiones físicas
C. lesiones térmicas
• Reacciones de cuerpo extraño
• No específicas de otro modo

Enfermedades periodontales

La enfermedad periodontitis puede clasificarse en los siguientes tres tipos con base en características clínicas

Periodontitis crónica

Las siguientes características

- Prevalente en adultos pero no puede ocurrir en niños
- Cantidad de destrucción correlativa con factores locales
- Es frecuente hallar cálculos subgingivales
- Progresión de lenta a moderada con posibles periodos de avance rápido
- Modificada por
 - Enfermedades sistémicas como diabetes mellitus e infecciones por HIV
 - Factores locales
 - Factores ambientales como tabaquismo de cigarro y estrés emocional

La periodontitis crónica se subclasifica en:

1. Localizada
2. Generalizada

Estas a su vez según la pérdida de inserción clínica en:

Leve -- 1 a 2 mm

Moderada --3 a 4 mm

Grave --más de 5mm

Periodontitis agresiva

Características

- Paciente por lo demás sano
- Pérdida de inserción y destrucción ósea rápida
- Cantidad de depositos microbianos sin correlación con la gravedad de la enfermedad

La periodontitis agresiva se clasifica en

1. Localizada
 - Inicio de la enfermedad
 - Afecta a primeros molares o incisivos con pérdida de inserción proximal
2. Generalizada
 - Afecta personas menores de 30 años
 - Pérdida de inserción proximal generalizada
 - Notable destrucción periodontal
 - Deficientes respuestas sérica de anticuerpos a agentes infecciosos

Periodontitis como manifestación de enfermedades

Puede observarse como manifestación de las siguientes enfermedades sistémicas

1. Trastornos hematológicos
 - a. Neutropenia adquirida
 - b. Leucemias
 - c. Otras
2. trastornos genéticos
 - a. Neutropenia familiar y cíclica
 - b. Síndrome de Down
 - c. Síndromes de deficiencia de adhesión de leucocitos
 - d. Síndrome de papillon-lefevre
 - e. Síndrome de Chegiak-Higashi
 - f. Síndrome de histiocitos
 - g. Enfermedad de almacenamiento de glucógeno
 - h. Agranulocitos genética infantil
 - i. Síndrome de Cohen
 - j. Síndrome de Ehles-Danlos
 - k. Hipofosfatasa
 - l. otros

5.2.3 Patógenos asociados a placa dental.

La importancia de las bacterias en la placa dental es un punto de enorme importancia en la etiología de la enfermedad periodontal. En el año de 1963 Socransky y colaboradores demostraron que la placa dentobacteriana humana contiene 1.7×10^{11} organismos de peso fresco por gramo con estos estudios se demostró que la placa estaba compuesta en su mayoría por microorganismos y no por alimentos como se había pensado previamente. Tabla II. (9 y 11)

Al mismo tiempo estudios longitudinales mostraron que el control de placa previene el desarrollo de la enfermedad periodontal.

Después de la erupción dental, depósitos orgánicos se quedan sobre las superficies dentales formando la placa, la materia alba, película y cálculos. La placa dental se define como un agregado bacteriano que se desarrolla sobre las superficies bucales. La placa supragingival directa o indirectamente influye en el establecimiento de la placa subgingival. La maduración y acumulación de la placa supragingival provoca cambios inflamatorios que modifican la relación anatómica entre el margen gingival y la superficie de los dientes. Cuando este cambio inflamatorio ocurre se incrementa la capacidad de la colonización bacteriana. Al mismo tiempo se produce un aumento en el flujo del fluido crevicular y el recambio celular en la bolsa periodontal, lo que promueve un nuevo ambiente ecológico protegido de la placa supragingival.

Muchos de los microorganismos que no se adhieren utilizan bacterias supragingivales para la adhesión. El microorganismo *Capnocytophaga* se asocia a la superficie del cemento radicular y *Eikenella corrodens* se asocia específicamente a células epiteliales. (9)

Uno de los microorganismos más encontrados en la periodontitis es el *Actinobacillus actinomyceticomitans*. Los enfermos con periodontitis juvenil suelen mostrar títulos elevados de IgG, IgA y/o IgM contra este microorganismo.

Tabla II. Especies bacterianas que se localizan en la placa dentobacteriana.

Gram negativos.
<i>Porphyromonas gingivalis.</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella loescheii, P. Intermedia</i>
<i>Treponema denticola, T. Oralis.</i>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
Gram positivos
<i>Streptococcus mitis,</i>
<i>Streptococcus oralis.</i>
<i>Streptococcus sobrinus.</i>
<i>Streptococcus parasanguis.</i>
<i>Streptococcus gordonii.</i>
<i>Streptococcus sanguis.</i>
<i>Actinomyces israelii.</i>
<i>Actinomyces naeslundii.</i>
<i>Actinomyces viscosus.</i>
<i>Peptococcus.</i>

4.2.3.1 *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

Una de las asociaciones más fuertes entre un patógeno sospechado y la enfermedad periodontal destructiva es la aportada por *actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Es un bacilo pequeño, no móvil gramnegativo, sacarolítico, capnofílico, de extremos redondeados y forma pequeñas colonias convexas en forma de estrella.

Esta especie fue reconocida por primera vez como posible patógeno periodontal por su mayor frecuencia de detección y su mayor concentración en lesiones de periodontitis juvenil localizada comparada.

Recientemente se demostró que el *A. Actinomycetemcomitans*, tiene capacidad de invadir la células epiteliales gingivales humanas.

La presencia de dos microorganismos capaces de producir una destrucción rápida del tejido periodontal es frecuente: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Capnocytophaga sputigena*. En los pacientes con periodontitis juvenil se observa gran número de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* en los sitios de lesión, pero no en sitios adyacentes sanos. (11, 17)

5.3 MATRIZ EXTRACELULAR.

Una estructura que sufre cambios significativos en la dinámica funcional en la enfermedad periodontal es la matriz extracelular (ECM).

La matriz es el medio en el cual están incluidas las células del tejido conectivo y es esencial para el mantenimiento y función del mismo.

La matriz del tejido conectivo se produce primero por los fibroblastos y otros componentes por los mastocitos y otros provienen de la sangre. En la matriz se lleva acabo el transporte de electrolitos, agua, nutrientes, metabolitos, etc.

La ECM desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad estructural de los organismos multicelulares. Esta matriz esta constituida por complejos macromoleculares finamente organizados, funcionando no solo como sustancia de soporte, sino además como un regulador activo y complejo de los procesos de respuesta celular que desencadenan la activación o inactivación de factores de crecimiento, quimocinas y citocinas.

Una característica importante de la constitución de la ECM es la gama de proteínas que la constituyen y entre ellas se encuentran: colagena, elastina, fibronectina, fibrilina, etc. (30)

5.3.1 Colágena.

Principal constituyente de los tejidos conjuntivos, representa aproximadamente 25% de la proteína total de los mamíferos. La colágena proporciona un sistema estructural de sostén extracelular. Existen 19 tipos de colágena constituidos por casi 30 cadenas polipeptídicas diferentes entre sí, estos tipos pueden llegar a subdividirse en un gran número de clases según las estructuras que llegan a constituir.

Una característica sobresaliente de colágena es la presencia de residuos de glicina en cada tercera posición de la triple hélice de cadena alfa. Esto es necesario, porque la glicina es un aminoácido lo suficientemente pequeño para proporcionarse en un limitado espacio disponible a lo largo del hueco central de la triple hélice. Esta estructura repetida representada como (Gli-X-Y) es un requisito absoluto para la formación de la triple hélice. Mientras la X y la Y pueden ser cualesquiera aminoácidos, casi 100 de las X son ocupados por hidroxiprolina. La prolina y la hidroxiprolina le confieren rigidez a la molécula de colágena. La hidroxiprolina se forma por la hidroxilación postraducciona de residuos de prolina unidos al péptido, catalizada por la enzima prolihidroxiasa cuyos factores son el ácido ascórbico (Vitamina C)

La biosíntesis de colágena ocurre dentro de los fibroblastos para formar moléculas de tropocolágena. Estas se agregan en microfibrillas que empaquetan unas junto a otras para constituir fibrillas. En el tipo I y III de colágena las fibrillas se juntan para formar fibras, en la colágena I, las fibras se reúnen para constituir fascículos.

Los fibroblastos, los condoblastos, osteoblastos, odontoblastos y otras células sintetizan colágena. Son varios tipos de colágena todos diferentes por su composición química, distribución, función y morfología. Las fibras principales están compuestas de colágena tipo I, en tanto que las reticulares de colágena tipo III, la colágena tipo IV aparece en la lámina

basal. En consecuencia, la colágena aporta una combinación peculiar de flexibilidad y resistencia a los tejidos donde se localiza.

Los tipos de colágena que forman largas fibras semejantes a varillas en los tejidos, son ensamblados mediante la asociación lateral de estas unidades de triple hélice a manera de cuartos alternados alineados de tal forma que cada unidad se desplaza longitudinalmente, con respecto a la unidad vecina por menos de un cuarto de su longitud. Tal acomodamiento es el responsable de la apariencia en bandas de estas fibras en los tejidos conjuntivos. Las fibras de colágena son estabilizadas posteriormente mediante la formación de enlaces cruzados covalentes dentro y entre cada unidad de la triple hélice. (22 .7)

5.3.2 Elastina

Es una proteína del tejido conjuntivo responsable de las características de expansibilidad y resistencia elastina de los tejidos, presente en tejidos que requieren esta característica como el pulmón, arterias de gran calibre y algunos ligamentos elásticos. La elastina se sintetiza como un monómero soluble de 70kDa llamado tropoelastina. Muestran una gran variedad de conformaciones en espiral formadas al azar que le permiten tener una mayor extensión y resistencia durante el desempeño de sus funciones fisiológicas. (4)

5.3.3 Fibrilina.

Es una glucoproteína muy grande (casi 350 kDa) y es un componente estructural de las microfibrillas (fibras de 10 a 12 nm halladas en muchos tejidos). La fibrilina es secretada hacia la matriz extracelular por medio de los fibroblastos, para después ser incorporada a las microfibrillas insolubles, las cuales funcionan como un almacén para el depósito de elastina. (6)

5.3.4 Fibronectina.

Es una glucoproteína muy importante en la matriz extracelular que también se encuentra en forma soluble en el plasma. El gen que modifica la fibronectina es muy grande, puesto que posee alrededor de 50 exones. La fibronectina contiene tres tipos de motivo repetitivo (I, II, III) los cuales están organizados en dominios funcionales, las funciones de estos incluyen a la unión de heparina y fibrina, la unión de colágena. DNA y las superficies celulares. (6)

5.3.5 Laminina.

Las láminas basales son áreas especializadas de la matriz extracelular que rodea las células epiteliales y otras células. Uno de los componentes principales de la lámina basal es la laminina.

Se compone de tres cadenas polipeptídicas alargadas (A, B₁ Y B₂), unidas para formar una estructura cruciforme elongada. La laminina posee sitios de unión para la colágena tipo IV, la heparina y las integrinas de la superficie celular. La colágena interactúa con la laminina, la cual a su vez interactúa con las integrinas o con otros receptores de laminina, de esta manera se ancla la lámina a las células (6)

5.3.6 Proteoglucanos.

Son proteínas que poseen glucosaminoglucanos, unidos en forma covalente entre si. Estos compuestos pueden variar en cuanto a su distribución tisular, naturaleza de la proteína central, su función y los glucosaminoglucanos fijados a ellos. Las proteínas que se unen a los glucosaminoglucanos se llaman proteínas centrales. Tanto los GSG como los proteoglucanos han demostrado gran dificultad para su estudio, debido a su complejidad. No obstante son componentes fundamentales del

histoplasma sinónimo de matriz extracelular que desempeñan una gran variedad de funciones fisiológicas. (6)

5.3.7. Remodelación.

Las células del ligamento periodontal intervienen en la formación y resorción del cemento y hueso que ocurre en el movimiento dental fisiológico, en el acomodo del periodonto ante las fuerzas oclusales y en la reparación de las lesiones. Las variaciones en la actividad enzimática celular se relacionan con el proceso de remodelación. El ligamento periodontal experimenta remodelación constante. Las fibras viejas se descomponen y son sustituidas por otras nuevas, y es posible observar actividad mitótica en los fibroblastos y las células endoteliales. Los fibroblastos elaboran las fibras colágenas y también pueden convertirse en osteoblastos y cementoblastos. En consecuencia la velocidad de la formación y la diferenciación de los fibroblastos afectan la velocidad con que se forma la colágena, el cemento y el hueso. (8)

Miembros de la familia de las metaloproteinasas son la llave enzimática en la remodelación del tejido sano y patológico.

La degradación que de los tejido esta asociada con el inicio de la expresión de las MMP activadas durante el proceso patológico, como en la cicatrización de herida o en procesos como el desarrollo embrionario, remodelación ósea y la invasión y metastasis de tumores.

Existe un equilibrio dinámico entre la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz, la cuál se encuentra sometida a un recambio continuo que depende de las diferentes condiciones fisiológicas en distintos órganos. Los componentes de la ECM son procesados o degradados por enzimas proteolíticas que actúan tanto a nivel de la membrana como extracelularmente, y son sintetizados y secretados localmente por diferentes tipos celulares. Numerosos estudios sugieren que la familia de

MMPs son los mediadores fisiológicos más importantes en la remodelación de la ECM. (7 y 18)

5.4 METALLOPROTEINASAS

Las metaloproteinasas (MMP) son un tipo de metaloenzimas del grupo de las endopeptidasas y pertenecen a una gran subfamilia de enzimas proteolíticas dependientes del calcio y del zinc (proteínas que remodelan y degradan componentes de la matriz extracelular), estas proteínas tienden a estar implicadas en la degradación de colágena, gelatina y elastina.

La homeostasis de la matriz extracelular está regulada por la liberación de MMP por diferentes células, como fibroblastos y macrófagos, y por la presencia de inhibidores hísticos de MMP que están distribuidos en tejidos y líquidos.

Las MMP se liberan en una forma inactiva (latente). La activación de la enzima latente y el nivel de inhibidores enzimáticos presente controlan en parte a la activada enzimática de los tejidos

Se consideran que las metaloproteinasas de la matriz son las proteínas principales que intervienen en la destrucción del tejido periodontal mediante la degradación de las moléculas de la matriz extracelular. (33)

La acumulación de placa bacteriana en la superficie dentaria adyacente a los tejidos gingivales pone a las células epiteliales sulculares bucales y de inserción en contacto con los productos de desecho, enzimas y componentes superficiales de las bacterias colonizantes. Al aumentar la irrigación de los tejidos del huésped por estas sustancias.

Las sustancias microbianas estimulan a las células epiteliales para que produzcan citoquinas proinflamatorias y otros mediadores químicos de la inflamación. Estos mediadores inician en el seno de los tejidos una respuesta inflamatoria que corresponde a la respuesta inflamatoria clásica.

Se produce una tumefacción de los tejidos al acumularse líquido y generan gingivitis. Clínicamente en las primeras etapas los neutrófilos (leucocitos polimorfonucleares) PMN predominan debido a movilidad y flexibilidad de estas células y a los efectos de las moléculas de adhesión sobre los vasos sanguíneos a los que preferentemente se unen los PMN, en las etapas iniciales de la inflamación. Además se genera un gradiente quimiotáctico desde la hendidura gingival. Los factores quimiotácticos son proteínas y péptidos como la potente formil, metionil, feucil fenilalanina (FMLP) y los factores quimiotácticos del huésped como las quimioquinas (IL8), moléculas producidas por neutrófilos, como leucotrieno B4.

Los PMN son atraídos a la zona junto con otros leucocitos, como monocitos y linfocitos. Los macrófagos son probablemente el único tipo de célula aparte del neutrófilo, que tiene una función útil en la hendidura, fagocitar PMN muertos y agonizantes a así retirarlos en la zona. La función de la limpieza del macrófago es útil para bajar la inflamación. El papel de los macrófagos de presentación de los antígenos y las funciones inmunitarias de los linfocitos T y B tienen lugar dentro del tejido conectivo.

Cualquier reducción en el número o función de los PMN será perjudicial para el periodonto.

La acumulación de PMN y su actividad en la hendidura gingival tiene como resultado la liberación de muchas enzimas y ocasionan efectos perjudiciales para los tejidos del huésped igual que para los microorganismos. (31)

La enfermedad periodontal se inicia y se mantiene por factores producidos por la microflora subgingival. Algunas sustancias pueden dañar directamente a las células y tejidos del huésped. Otros componentes microbianos pueden activar los sistemas inflamatorios o inmunitarios celular y humoral. Esta última vía es la responsable de mayor parte de la lesión periodontal.

La patogénia de la enfermedad periodontal origina la destrucción de los tejidos de soporte del diente y es consecuencia de las acciones fallidas e

ineficaces de los sistemas de defensa del huésped en respuesta a la acumulación de la placa. Este proceso patogénico difiere en la extensión y gravedad de un individuo a otro y en el mismo individuo y las razones son multifactoriales sin embargo se reconoce cada vez más que existe un fuerte componente genético en la susceptibilidad a la enfermedad periodontal. La placa microbiana desarrolla un papel fundamental en el proceso patogénico, de modo que el único método universalmente aceptado para detener la destrucción periodontal es por medio de una estrategia antimicrobiana, para lo que suelen ser eficaces el alisado radicular y el escrupuloso mantenimiento de la higiene bucal. (27)

Los microorganismos de la placa pueden alterar los componentes celulares y estructurales del periodonto por medio de la liberación de sus productos proteo-líticos y de desecho.

Los microorganismos producen una gran variedad de enzimas solubles con el fin de digerir las proteínas extracelulares del huésped y otras moléculas y así producir nutrientes para su desarrollo. También liberan numerosos productos metabólicos, como amoníaco, indol, anhídrido sulfúrico y ácido butírico. Entre las enzimas liberadas por las bacterias hay proteasas capaces de digerir colágeno, elastina, fibronectina, fibrina y otros componentes de la matriz intercelular de los tejidos epitelial y conectivo. Una proteinaza que ha suscitado mucha la atención es Arg- 1 proteasa (gingivaina y gingipaina) producida por *P. gingivalis*, la cual tiene gran potencia y capacidad para inducir una fuerte respuesta inmunitaria humoral. Aunque los microorganismos pueden producir múltiples proteasas, la principal actividad de las enzimas en la hendidura gingival procede del huésped.

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) de los neutrófilos y células tipo fibroblastos están activas en la hendidura gingival. Los fragmentos de colágeno predominantes hallados en la hendidura son el resultado de la

acción de la proteasa microbiana más que de la del huésped y esto destaca la contribución del huésped a la actividad proteasa crevicular. (21)

5.4.1 Lipopolisacáridos y metaloproteinasas

Los lipopolisacáridos (LPS) (endotoxinas) de los microorganismos gramnegativos son capaces de provocar la respuesta inflamatoria e inmunitaria como de interactuar con las células del huésped. Muchas de las funciones atribuidas a los LPS son estimulantes de las citoquinas y tienen efectos profundos sobre el sistema de coagulación sanguíneo y el sistema de complemento produciendo una alteración de homeostasis y formación de polipéptidos proinflamatorios. Las propiedades de los LPS y de los ácido lipoteicoicos (LTA) de los microorganismos grampositivos son numerosos. Los LPS, LTA y proteínas y polisacáridos específicos producidos y liberados por los microorganismos subgingivales activan a los mediadores químicos de la inflamación para que produzcan permeabilidad e induzcan, mediante acciones quimiotácticas, a las células inflamatorias a que se muevan hacia los tejidos y provoquen que las células defensivas liberen sustancias proinflamatorias y citoquinas. Las respuestas inmunitarias frente a los microorganismos estarán dirigidas principalmente con las proteínas y polisacáridos de la membrana externa y contra las enzimas y toxinas liberadas extracelularmente. Estas reacciones inmunitarias tendrán como resultado una mayor liberación de citoquinas y mediadores proinflamatorios que a su vez aumentarán la inflamación y así serán más nocivos para el huésped. Finalmente si no se les reprime, los microorganismos continuarán generando productos perjudiciales para el huésped, este continuará dando una respuesta fallida, la bolsa profundizará, el tejido de granulación se extenderá, se perderá el hueso y ligamento y, finalmente desaparecerán bastantes estructuras de sostén del diente originándose la exfoliación. Fig 8 La patología de la enfermedad periodontal origina la destrucción de los tejidos de soporte del diente y es consecuencia de las acciones fallidas e

ineficaces de los sistemas de defensa del huésped en respuesta a la acumulación de la placa. Este proceso patológico difiere en la extensión y gravedad de un individuo a otro y en el mismo individuo y las razones son multifactoriales sin embargo se reconoce cada vez más que existe un fuerte componente genético en la susceptibilidad a la enfermedad periodontal. La placa microbiana desarrolla un papel fundamental en el proceso patológico, de modo que el único método universalmente aceptado para detener la destrucción periodontal es por medio de una estrategia antimicrobiana, para lo que suelen ser eficaces el alisado radicular y el escrupuloso mantenimiento de la higiene bucal. (1 y 19)

Es conocido que el LPS es un potente estimulador de la expresión de las MMP en células mononucleares, por lo cuál las bacterias grámnegativas son los mejores patógenos involucrados en la enfermedad periodontal.

Se ha reportado previamente que los LPS regulan la expresión de MMP 1 en monocitos a través de ERK1/2 y activación de p38.

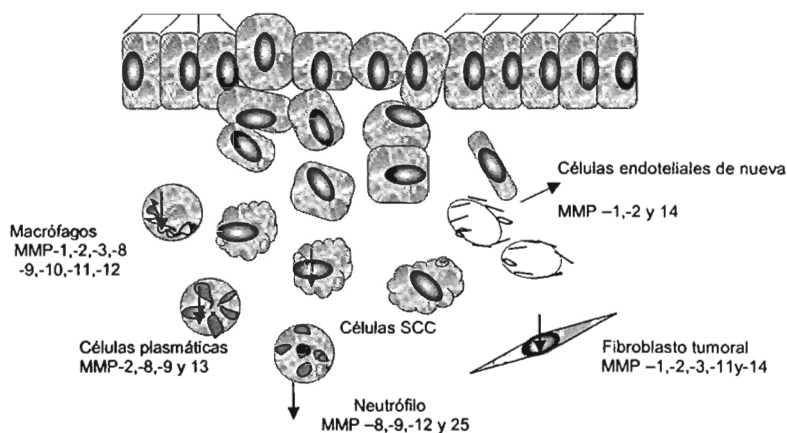


Fig 8. Transformación de células epiteliales

Las MMPs son secretadas ya sea por (SCC) o por ellas mismas, por fibroblastos tumorales que están alrededor del mesenquima, por diferentes células inflamatorias o por células endoteliales

Por otra parte los LPS se han visto involucrados en la activación de MMP-13 y la adición de LPS a cultivos de macrófagos incrementa la secreción de colagenasa mediada a través de las vías de ciclooxigenasa y lipoxigenasa. (3 y 10)

5.4.2 Clasificación de metaloproteinasas.

Las metaloproteinasas son una familia de enzimas que degradan matriz extracelular y los componentes de la membrana basal.

Dependiendo de la estructura de dominio y de la afinidad por el sustrato, se han clasificado a las MMP en cinco diferentes subfamilias:

Colagenasas. Estas enzimas degradan preferentemente colágenas fibrilares tipo I, II y III. El grupo reúne tres distintos miembros:

La Colágenas-1I (MMP-1), expresada en un gran número de células, entre las que se encuentran fibroblastos, macrófagos y células epiteliales.

La Colagenasa-2 se expresa fundamentalmente en neutrófilos (MMP-8) y

La colagenasa-3 (MMP-3) derivada originalmente del carcinoma de mama.

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

Estromelisin. Estas enzimas presentan una especificidad por sustratos variados, entre otros la fibronéctina, laminina y la región no triple helicoidal de la colágena tipo IV. A esta familia pertenecen las estromelisin 1,2,3 (MMP-3, MMP-10 y MMP-11).

Metaloproteinasas de membrana. (MT- MMP). Estas proteínas ancladas a la membrana tienen un dominio membranal y una pequeña región

citoplásmica. Adicionalmente presentan un dominio de furina, que es el sitio de reconocimiento para su activación intracelular. Comprende seis miembros diferentes que tienen nomenclatura de MT-MMPs, que son las: MT1-MMPs, MT2-MMPs, MT3-MMPs, MT4-MMPs, MT5-MMPs y MT6-MMPs. Estas son capaces de activar a otras metaloproteinasas como la MMP-2 y MMP-13. Pueden degradar numerosas proteínas de la ECM y se ha demostrado *in vitro* que pueden activar citocinas.

Otras metaloproteinasas. Reune a un grupo de enzimas cuyas propiedades estructurales o funcionales no permiten clasificarlas en las subfamilias anteriores. En este grupo se encuentran la metaloelastasa de macrófagos, (MMP-12, MMP-19, MMP-21, MMP-23, MMP-27 y MMP-28). (23,24,25)

La clasificación de las metaloproteinasas (Tabla III) ha ido evolucionando, anteriormente existían seis subfamilias y la clasificación estaba determinada por el tipo de sustrato, actualmente la clasificación se reduce a cinco subfamilias y dependiendo del orden de descubrimiento se les da un número progresivo.

Tabla III. Clasificación de las metaloproteinasas. (2, 12,32,33)

NOMBRE	NUMERO MMP	PESO MOLECULAR Latente/activo (kDa)	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	SUSTRATOS
COLAGENAZA INTERTISIAL				
Colagenasa-1	MMP-1	52/41	11q22-q23	I,II,III,VII,VIII,X, agregan, gelatina, proMMP-2,9
Colagenaza-2	MMP-8	85/64	11q21-q22	I,II,III,VII,VIII,X, agregan gelatina
Colagenasa-3	MMP-13	65755	11q22.3	I,II,III, agregan gelatina
Colagenaza-4	MMP-18	53/42	No aplicable	I
GELATINAZAS				
Gelatinasa A	MMP-2	72/66	16q13	I,II,III,IV,V,VII,X,XI,XVI, gelatina, elastina,fibronectina, agregan
Galatinasa B	MMP-9	92/82.65	20q11.2-q13.1	IV,V,VII,X,XIV, gelatinasa, pro-MMP-9,-13,elastina, agregan
ESTROMIELISINAS				
Estromielisina-1	MMP-3	57/45.28	11q23	II,III,IV,IX,X,XI, elastina, pro-MMP-1,-7,-8,-9,-13, fibronectina agregan, laminina,gelatina
Estramielisina-2	MMP-10	56/47.24	11q22.3-q23	II,IV,V,gelatina, fibronectina
Estromielisina-3	MMP-11	58/28	22q11.2	Fibronectina, laminina, gelatina, agregan
MMP TIPO MEMBRANA				
MT1-MMP	MMP-14	66/60	14q11-q12	pro-MMP-2,-13,I,II,III, gelatina, agregan, laminina, fibronectina
MT2-MMP	MMP-15	68/62	16q13-q21	pro-MMP-2, gelatina, laminina, fibronectina
MT3-MMP	MMP-16	64/55		pro-MMP-2
MT4-MMP	MMP-17	57/53	12q24.3	
MT5-MMP	MMP-24	63/45	20q11.2-q12	pro-MMP-2
MT6-MMP	MMP-25		No aplicable	gelatina
OTROS				
Matrilisin-2(PUMP-1)	MMP-7	28/19	11q21-q22	II,III,IV,IX,X,XI, elastina,pro-MMP-1,-7,-8,-9,-13, fibronectina, agrcan, laminina, gelatina
Matrilisin	MMP-26	287	no aplicable	IV,gelatina, fibronectina
Metaloeelastasa	MMP-12	54/45,22	11q22.2-22.3	elastina
Sin nombre	MMP-19	57/45	12q14	tenascina, gelatina, agregan
enamelisina	MMP-20	54/22	11q22.3	enamel,gelatina
Sin nombre	MMP-21	70/53	no aplicable	
Sin nombre	MMP-23		no aplicable	
Sin nombre	MMP-27		no aplicable	
Epilisina	MMP-28	/58,55	no aplicable	

5.4.3. Estructura.

El dominio catalítico de las metaloproteinasas consiste en cinco cadenas beta y tres alfa hélice, formas altamente conservadas en la topología de los miembros de la familia de las metaloproteinasas. Sin embargo el sitio de unión del sustrato de cada MMP varía en los residuos catalíticos distinguiendo a una MMP de la otra.

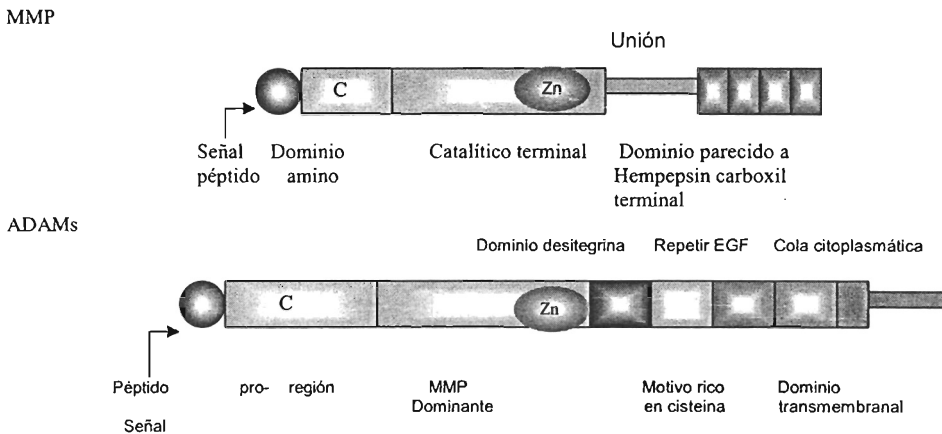


Fig. 9. Dominio estructural de las metaloproteinasas.

La estructura genérica de MMPs que se muestra, se describe a varios miembros de la familia de las MMPs , obsérvese que la gelatinasa MMP-2 y 9, tiene un único tipo de dominio insertado en el sitio catalítico, mientras MTMMP, tienen dominios transmembranales con extremos carboxilos.

Las MMPs pueden degradar a las sustancias de la ECM de acuerdo a sus dominios catalíticos.

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

Pro-dominio; de 8-10 kDa, es responsable de la latencia de las proenzimas lo que mantiene la proteína inactiva. Este dominio contiene un residuo de cisterna, presente en una secuencia altamente conservada, que forma un enlace coordinado con el átomo zinc presente en el sitio activo. La activación de la proenzima requiere la remoción de este fragmento, lo cual transforma al zimógeno en proteína activa.

Dominio catalítico presenta una secuencia conservadora (-His-Glu-x-Gli-His), que incluye un dominio de unión al zinc en donde se lleva a cabo la actividad proteolítica para los diferentes sustratos.

Dominio carboxil terminal, este contiene 3 ó 4 secuencias repetitivas similares a la hemopexina/vitronectina, y conectadas por un puente disulfuro entre residuos de cisteína, lo que ayuda a la unión del sustrato y de los inhibidores.

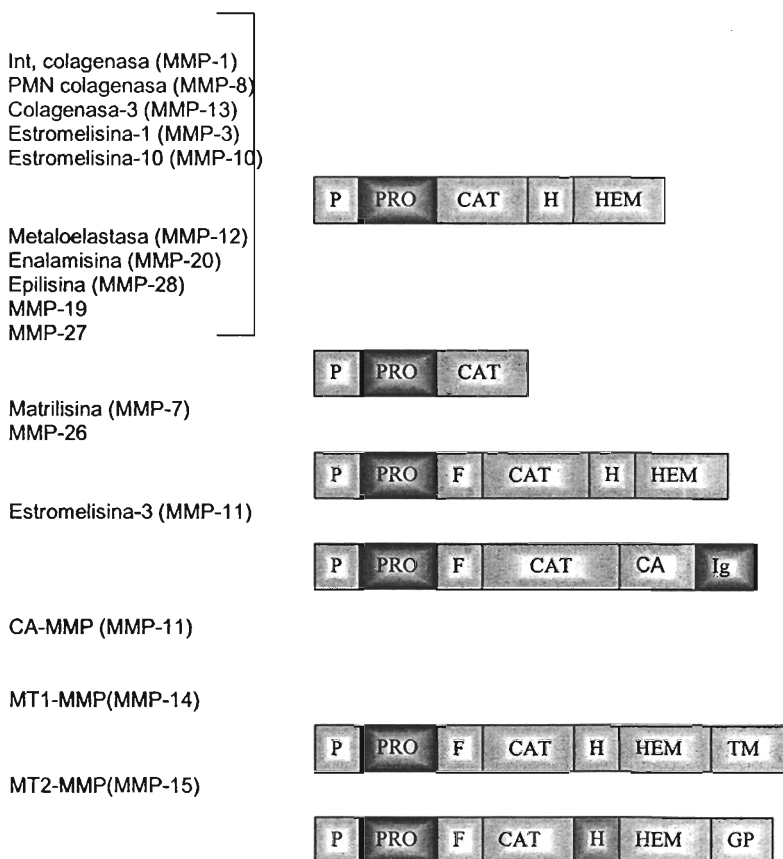
Existen otros dominios estructurales que se encuentran solo en algunas enzimas, que son los siguientes.

Dominio tipo furina, que es un sitio que permite la activación intracelular mediante la hidrólisis de un enlace péptido. Algunas enzimas como 8MT-MMP).

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

Dominio tipo fibronectina, presente en el subgrupo de gelatinasas.

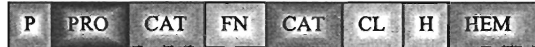
Dominio similar a la colágena tipo V, se presenta solo en gelatinasa B. (12, 31)



MT3-MMP(MMP-16)
MT5-MMP(MMP-24)
MT4-MMP(MMP-17)



MT6-MMP(MMP-25)



Gelatinasa A (MMP-2)

Gelatinasa B (MMP-9)

Fig. 10 Familia de metaloproteinasas.

La MMPs se agrupan por su estructura dominante, CA dispone cisteína; CAT dominio catalítico, CL colágena como dominante; F secuencia consenso de unión al furin, FN Fibronectina repetida, GPI, fosfatodinisol glycisil señal unión, H señal de bisagra, HEM,hemoepexin dominante; Ig Inmunoglobulina como dominante; P secuencia líder,PRO,pro- dominante; TM, dominio transmembranal. En cada fuente hay una perspectiva para cada enzima, y especificos detalles de cada fuente. (5)

5.4.4 Metaloproteinasas en la enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal origina degradación tisular, por lo cual las proteasas del huésped y microbianas son elementales en los procesos destructivos, las proteinasa como su nombre lo indica, son aquellas moléculas que dividen las proteínas por hidrólisis de las uniones peptídicas. Estas enzimas proteolíticas pueden dividirse en dos clases principales

- a) endopeptidasas (proteinasas)
- b) exopeptidasas, de acuerdo con la localización dela actividad de la enzima del sustrato.

Las enzimas de la primera categoría dividen las uniones en su sustrato dentro de la cadena polipeptica y la segunda categoría divide su sustrato en uno o dos residuos del extremo de la cadena de polipepticos.

La liberación de las proteinasas en las encías y en la zona de la hendidura promueve reacciones inflamatorias y contribuyen al daño de tejido conectivo por distintas vías. Por el contrario los inhibidores de proteasas sirven como moduladores de la función proteasa. (2)

Muchas enzimas del huésped y microbianas pueden estar presentes en la hendidura en cualquier momento, al considerar los rasgos potencialmente destructivos de las enzimas creviculares, se debe prestar consideración a la fuente de esas enzimas, las proporciones relativas y los mecanismos inhibitorios que se producen dentro de la hendidura. La principal actividad enzimática deriva del huésped y abundan los inhibidores específicos e inespecíficos dentro de la hendidura; por esto, la actividad enzimática será localizada y tendrá vida corta. (26, 28)

Una de las metaloproteinasas de la matriz que fueron objeto de mucha atención es la colagenasa de neutrófilos (PMN), que se encuentran en concentraciones más elevadas en muestras gingivales inflamadas que en las encías clínicamente sanas. Las MMP participan en la degradación del tejido periodontal. Entre las MMP, tanto la colagenasa fibroblástica como la PMN tiene la singular capacidad, no compartida por los otros miembros de la familia, de dividir la triple hélice de los colágenos de tipo I, II y III, iniciando así la degradación de la matriz extracelular. Se piensa que la colagenasa de PMN llega a la hendidura en los PMN que migran y las evaluaciones de esta enzima en la hendidura pueden reflejar el número de PMN emigrantes en la hendidura más que el potencial destructor de los tejidos. FIG 11.(9)

La función de los productos estructurales, enzimáticos y de desecho es la de estimular de forma perjudicial, la producción de citoquina celular del huésped. Las citoquinas así producidas son predominantes proinflamatorias y poseen efectos múltiples que sirven para reforzar la respuesta inflamatoria. También alientan la actividad de la metaloproteinasas de la matriz a partir de reclutar leucocitos a esta zona

Las MMP-8 y MMP-1 son colagenasas; los neutrófilos del infiltrado liberan a la MMP-8 en tanto que la MMP-1 es expresada por las células residentes, como fibroblastos, monocitos, macrófagos y células epiteliales. (2)

Patogénesis de las MMPs en periodontitis y peri-implantes

Solamente 4 años después de los descubrimientos Gross y Lapiere en 1962, de la MMP-1 de colagenasa del renacuajo. Fue identificada la colagenasa gingival humana por Fullmer 1966. Ahora a más de 35 años existen evidencias significativas de colagenasas que junto con otras MMPs, en la destrucción periodontal.

Cultivando extractos y explantes de tejido gingival inflamado que nos muestra más actividad colagenasa que en extractos y explantes de tejido sano. La actividad de colagenasa en GCF, también incrementa y se relaciona con la enfermedad periodontal severa. Se experimenta que en gingivitis y periodontitis también se incrementa la actividad colágena en enfermedad gingival y GCF. Puesto que las bacterias periodontopatógenas, siempre están presentes en periodontitis es lógico asumir que la colagenasa en la enfermedad periodontal es originada por fuentes microbiales.

Sin embargo los extractos de tejido gingival y GCF y otros productos simples de colágena tipo I, patrón de división de colagenasa no bacteriana. Colagenasa de mamífero (MMP-1, -8, y 13) y otras MMPs colagenolíticas, resultando la formación de 2 fragmentos distintos.

Las proteasas bacterianas colagenolíticas, atacan múltiples sitios activos de colagenasa, produciendo muchos fragmentos de péptidos cortos. Demuestro que en la periodontitis la mejor colagenasa humana es colagenasa-2 MMP-8 acompañada por MMP-9. Estos resultados han sido confirmados y extendidos por los estudios utilizando una amplia gama de RNA y proteínas analizando técnicas específicas para MMP y TIMP.

Previamente se pensó que la expresión y liberación de MMP-8, era limitada a neutrófilos, pero actualmente es claro que muchos tipos de células, no PMN, están presentes en periodonto normal y enfermo, (células epiteliales del surco gingival, células endoteliales, monocitos, macrófagos y células plasmáticas), puede que expresen distintas MMPs incluyendo MMP-8.

Patológicamente es evidente que TIMP no es suficiente regulador patológico para MMPs. Por lo tanto la responsabilidad del inhibidor selectivo de MMPs por inhibidores sintéticos es como un método para evitar o limitar la destrucción avanzada de tejido periodontal. En la serie de estudios de colaboración por el Prof. Lome M. Y grupo Golubs, nos demuestran que MMP-8,-9,-13 y 14, se consideran importantes en la periodontitis (potencialmente) y el menos sensible a la inhibición por doxiciclina y tetraciclina, químicamente modificadas no antimicrobianas derivados de MMP-1,-2.

El tiempo de Inhibición de MMP es un acercamiento prometedor en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Incluyendo otros trabajos aproximados necesitan ser evaluados.

El diagnostico clásico periodontal determina previa destrucción, ante la significante destrucción del tejido periodontal, se evalúa la medida eficaz de un tratamiento exitoso para detener la enfermedad y dejar un tratamiento directo y justo. De esta manera es necesaria para el diagnostico y supervisión de enfermedades periodontales. MMP-8 es un candidato potencial a tal prueba. Con esa meta en mente hemos desarrollado los anticuerpos monoclonal para MMP-8. (31 y 33)

MMPs en caries, pulpa y patogénesis periapical.

La desmineralización en caries es una lesión causada por ácidos microbiales, es progresiva y va acompañada con degradación de matriz orgánica en dentina, este es el punto más allá de la remineralización

Tradicionalmente las enzimas microbiales y las MMPs tienen la responsabilidad de la degradación de la matriz de dentina, el registro nos guía por la evidencia a mediados de los 90s. Verdaderamente la presencia de ambas formas son capaces de demostrar activas las MMP-8, -2, -9 en lesiones de caries dental humana.

Desde entonces la presencia activa de MMPs en la degradación de la matriz de dentina, indica que las formas activas son de vida corta en sitios activos.

Sugiriendo su papel activo en la degradación de la matriz de dentina, estas serán soportadas por el atractivo cambio de Ph, encontrados en la lesión de caries y son extremadamente poderosos activadores por MMP.

Teóricamente los resultados formaron una base de la degradación y desmineralización de matriz de dentina y la secuencia actividad MMPs es un lugar atractivo para la lesión dental La importancia de MMPs en lesión progresiva será soportada por los estudios en vivo, significativa inhibición de MMP, regulada bajo la progresión de la lesión en caries dental.

Estos son dos posibles orígenes de las MMP en caries dental, salival y MMP de GCF, son reservados en placa, el cual es también sitio potencial por activación ácida de las MMPs, son también producidas por odontoblastos y están presentes en la dentina mineralizada humana.

Proteína -1 de matriz dental, osteopontin y hueso sialoproteínico. Son membranas de la familia de proteínas presentes en dentina, pueden ser subjetivas al tener un papel en la actividad funcional en MMP sacando preformas.

Verdaderamente los estudios han identificado MMP en la dentina desmineralizada y muestran actividad enzimática después de la extracción De todos modos esto va hacia la formación completa con proteínas, induciendo la actividad funcional de proMMP. Aunque fisiológicamente de odontoblastos derivan MMP, en su mayor parte los estudios muestran que de la patogénesis de caries dental.

Recientemente ha incrementado el número de estudios in vitro y en vivo han demostrado unas pérdidas de ácido hidrolítico de fibras de colágena y usando el adhesivo de composición restauradora y MMP presentes en dentina han sido indicadas como responsables de la degradación

La demostración del trabajo del futuro si la inhibición de MMP se puede utilizar a la prevención de la perdida de adhesión subjetiva. como en otros tejidos inflamados las MMPs está presente en tejido inflamado de la pulpa dental y lesiones periapical. El nivel de MMP-8 en exudados periapicales decrece durante el tratamiento exitoso del conducto de la raíz. En algunos casos con inflamación persistente, los niveles de MMP-8 siguen altos y es indicado el análisis el exudado periapical dip-stick, puede ser usado para regular la actividad inflamatoria y los sucesos del tratamiento en dientes con lesiones periapicales. (34)

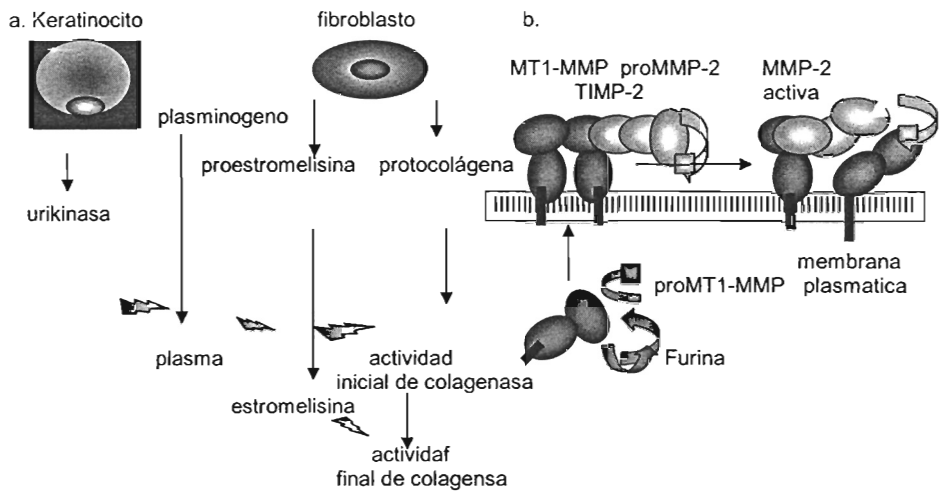


FIG. 11 Cascadas preteolítica en actividad del MMP

6. CONCLUSIONES.

Los eventos que se ven involucrados en la enfermedad periodontal juegan un papel importante en el desarrollo de esta. Uno de los mecanismos de suma importancia es la activación de las metaloproteinasas, ya que como efecto de su acción se desencadena la pérdida de la inserción epitelio por la remodelación que presenta el tejido, propiciando un ambiente favorable para la invasión bacteriana.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Alejandro Maldonado, Lin He Bryan A. Game, Alena Nareika, John J.Sanders.Steve D. London, Maria F. Lopez- Virella, Yan Huang. (2004) *Journal of Periodontal Research*. 39, 4115-423.
2. Alex J. Chase, Andreww C. Newby, (2003) *Journal of Vascular Research*. 40: 329-3342.
3. Chris R. Irwin, Theofilod T. Myrollas, Patrick Traynor, Nicola Leadbetter, and T IMOTHY e. Cawston. (2002). *January Periodontol* 73,(7) 741-746.
4. Christopher K, Mathews K. E van Holden, Kevin G Ahern. Editorial Addison Wesley. 2003.
5. Constance E. Brinckerhoff and Linn M. Matrisian. (2002) *Nature Reviews Molecular Cell Biology* . 3 207-212
6. Dong-Seok Nahm, Hee- Jeong Kim, James Mah and Seung- Hak Baek (2004), *European Journal of Ortodontics* . 26 129-135.
- Emilio Herrera. *Bioquímica*, tomo I y II. Editorial Interamericana 1991.
7. Fermin A Carranza, Jr, Dr Odont (1998) Editorial, Mc, Gram. Hill Intramericana
8. Gustavo P. Garlet, Walter Martins Jr, Benedito A. L. Fonseca, Beatriz R. Ferreira and Joao S. Silva. (2004) *Journal of Clinical Periodontology*.31: 671-679.
9. Glenn P. Ladwih, JD, Maartin C. Robson , MD; Ran Liu. MD, M. Ann Kuhn, MD; David F. Muir, Phd; Gregory S. S chultz, PhD. 82002). *Wound Repair and Regeneration* .10 (1) 26-37.
10. Gulay Tuter, Burlent Kurtis, and Muhittin Serdar(2002), *January Periodontol* 73, (5) 487-493
11. Gulay Tuter, Muhittin A. Serdar, Mehmet Yalim, Ismet S, Gurhan, and Kooksal Balos (2002), *January Periodontol* 73(11) 1273-1278
12. H.C.C.R.Silva, R.D. Coletta, J. Jorge, G. Bolzani, O.P. de Almeida, E. Graner. (2001), *Archives of Oral Biology*. 46 , 875-879.
13. Hiroyuki Ohbayashi (2002) *Current Protein and Peptide Science*. 3, 409-4221
14. Jan Lindhe (2000) *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*, 3ª edición , editorial Médica Panamericana
15. Maurice Dahan, Beeatrice Nawrocki, René Elkaim, Martine Soell, Anne-Laure Bolcato-Bellemin,, Phillippe Birembaut and Henri Tenenbaum. (2001) *Journal of Clinical Periodontology*. 28: 128-136.
16. M.C.L.G.Santos, A.P. de Souza, R.F.Gerlach, P.C.Trevilatto,R.M.Scaler- Caminaga & S.R.P. Line. (2004) . 311; 660-664.
17. M. Soell, R. Elkaim, and H. Tenenbaum. (2002) . *Journal of Dental Research* , 81 (3) 174-1178.

18. L-Izakovicova Holla, M Jurajda, A. Fassmann, N. Dvorakova, V. Znojil and Vacha (2004) *Journal of Clinical Periodontology*.31: 685-690.
19. Manami Itagaki, Takehiko Kubota Hideaki Tai, Yasuko Shimada, Kazuhisa Yamazaki. (2004) *Journal of Clinical Periodontology*.31: 764-769.
20. Mikala Egeblad and Zena Werb. (2002). *Nature Reviews Cancer*. 2, 161- 172.
21. Nungavvaram S. Ramamurthy, Jing-wen Xu, John Bird, Andrew Baxter, Ranjev Bhogal, Ruth Wills, Bob Watson, David Owen, Mark Wolff, Robert A. Greenwald. (2002). *Journal of Periodontal Research*. 37 1-7.
22. Nungavarum S. Ramamurthy, Barry R. Rifkin, Robert A. Greenwald, Jing-wen Xu, Yu LIU, Gloria Turner, Lorne M. Golub, and Anthony T. Vernillo (2002) *Jornual Periodontol* 73. (7), 726-734.
23. Nurcan Buduneli, Saynur Vardar, Gul Atilla, Timo Sorsa, Hanne Luoto and Baylas.(2002) *Jornual Periodontol* 73. (1) 103-109.
24. P.Cotrim, C.R. de Andrade, H. Martelli- Jr, E. Graner, J.J. Sauk, ahn R.D. Coletta (2002) *Jornual Periodontol* 73. (11) 1313-1319.
25. R.Grayson, C.W.I Douglas, J. Heart, A. Rawlinson, and G.S. Evans. (2003) *Journal of Clinical Periodontology*.30: 542-550.
26. Sarah Elliott and Tim Cawston (2001) 18: (2) 87-99
27. Shirp Kinoshita, DDS. *Atlas a color de periodoncia*.(2001), Editorial Espax Publicaciones Medicas , Barcelona
28. Sylvie Segulier, Bruni Gogly, Agnes Bodineau, Gaston Godeau, AND Nicole Brousse. (2001) *Jornual Periodontol*. 72, (10) 1398-1403
29. S. Schafer-Somi, O Ali Aksoy, M Patzi, M Findik, N Erunal-Maral, HB Beceriklisoy, B Polat and S Aslan. (2005) *Reprod Dom Anim*, 40, 46-50
30. Sze-Kwan Lin, Sang-Heng Kok Mark, Jeng-Tzung Wang, Flora Tzu-Chin Ten, Michael Hsiao, Wan-Hong Lan, Chi - Yuan Hong. (2002) *European Journal of Oral Sciences*. 110, 245-253.
31. Takahisa Takino, Naohiko Koshikawa, Hisashi Miyamori, Motohiro Tanaka, Takuma Sasaki, Yasunori Okada, Motoharu Se iki and Hiroshi Sato. (2003) *Oncogene* 22: 4617-4626.
32. T Sorsa, L Tjaderhane, T Salo. (2004). *Oral Diseaser*. 10, 311-318
33. V .Wee Yong, Christopher Power, Peter Forsyth and Dylan r. Edwards. (2001), *Nature Reviews Neurosciencie*. 2: 502-511.