



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EXPRESIÓN DE RECEPTORES TIPO TOLL EN
PERIODONTITIS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

GETZEMANÍ PÉREZ DEL VALLE

TUTORA: DRA. NORMA REBECA ROJO BOTELLO



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.



Dedico esta tesina a mis padres y hermanos por el apoyo, amor y confianza que me han brindado siempre.

Agradezco a mis amigos por su cariño y apoyo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Odontología y a sus docentes por darme la oportunidad de desarrollarme como profesionista.

A mi tutora por su dedicación y paciencia en la elaboración de este trabajo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. PROPÓSITO.....	6
3. OBJETIVO.....	6
4. PERIODONTO.....	7
4.1 Encía.....	8
4.2 Ligamento periodontal.....	12
4.3 Cemento.....	13
4.4 Hueso alveolar.....	14
5. ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	16
5.1 Prerrequisitos para que se lleve a cabo la enfermedad periodontal.....	17
5.2 Puerta de entrada.....	18
5.3 Factores de virulencia microbianos.....	19
5.3.1 Enzimas extracelulares.....	19
5.3.2 Toxinas bacterianas (exotoxinas y endotoxinas).....	20
5.3.3 Factores antifagocíticos.....	21
5.4 Mecanismos de defensa del hospedero.....	22

6. SISTEMAS DE DEFENSA INNATOS.....	24
6.1 Elementos que componen la inmunidad innata.....	27
6.2 Mecanismos internos del sistema inmune innato.....	29
6.3 Mecanismos inflamatorios.....	32
7. RECEPTORES TIPO TOLL.....	34
7.1 Patrones moleculares asociados a patógenos (PMAPs)...	34
7.2 Expresión celular de receptores tipo toll.....	37
7.3 Interacciones entre receptores tipo toll.....	39
8. RECEPTORES TIPO TOLL Y SU EXPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	41

CONCLUSIONES

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa y multifactorial que afecta los tejidos de soporte del diente, los microorganismos de la microflora gingival son reconocidos como primer agente etiológico de la iniciación y progresión de esta, sin embargo para que se lleve a cabo también intervienen otros factores como el medio local, el cual debe ser apto para que las bacterias colonicen al hospedero y la susceptibilidad local o sistémica de este.

Los microorganismos son esenciales para desencadenarla, ya que al ser reconocidos por el sistema de defensa del hospedero luchan para no ser eliminados, causando indirectamente destrucción en los tejidos periodontales activando componentes de la respuesta inmune por medio de sus factores de virulencia.

El sistema inmune detecta y elimina microorganismos patógenos discriminando entre lo propio y lo ajeno; se divide en respuestas innatas (inespecíficas) que no requiere de un contacto previo con el material ajeno (antígeno), actúa de manera inespecífica por que no reconoce microorganismos de distintas especies y adquiridas (específicas).

Existen proteínas de membrana encargadas de la identificación de algunos patógenos; son los receptores tipo toll los que juegan un papel muy importante en la inmunidad innata, siendo los protagonistas de esta, actúan ligándose a diferentes componentes de los microorganismos y transmiten la información a las células de defensa, iniciando así la respuesta inmune.

2. PROPÓSITO

Tener conocimiento de nuevos conceptos a nivel celular y molecular en la periodontitis y como actúa la respuesta inmune innata del hospedero ante estas.

3. OBJETIVO

Proporcionar información de recientes investigaciones acerca de los receptores tipo toll y su participación en la enfermedad periodontal.

Existen proteínas de membrana encargadas de la identificación de algunos patógenos; son los receptores tipo toll los que juegan un papel muy importante en la inmunidad innata, siendo los protagonistas de esta, actúan ligándose a diferentes componentes de los microorganismos y transmiten la información a las células de defensa, iniciando así la respuesta inmune.

2. PROPÓSITO

Tener conocimiento de nuevos conceptos a nivel celular y molecular en la periodontitis y como actúa la respuesta inmune innata del hospedero ante estas.

3. OBJETIVO

Proporcionar información de recientes investigaciones acerca de los receptores tipo toll y su participación en la enfermedad periodontal.

4. PERIODONTO

Etimológicamente (peri=alrededor, odontos=diente), también llamado “aparato de inserción” o “tejidos de sostén del los dientes” está compuesto por 4 tejidos: cemento radicular, hueso alveolar, encía, ligamento periodontal (Figura 1).¹

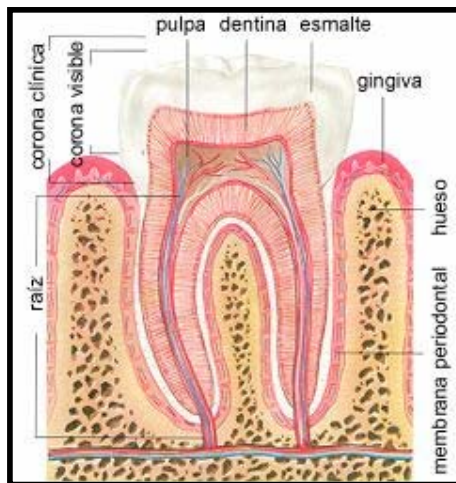


Figura 1. Estructuras que componen el periodonto.²

Su función principal consiste en unir el diente al tejido óseo de los maxilares y mantener la integridad en la superficie mucosa de la cavidad bucal, con la edad experimenta cambios y de igual manera si es sometido a alteraciones del medio bucal o sistémicas.³

4.1 Encía

Macroscópicamente la encía o gingiva es una zona de la mucosa masticatoria, especialmente adaptada para adherirse al diente. De esta manera, participa en la protección de las estructuras profundas representadas por el órgano dentario, con respecto al medio bucal donde existe una gran variedad y cantidad de gérmenes. ⁴

La encía recubre la apófisis alveolar y rodea la porción cervical de los dientes, está compuesta por una capa epitelial y tejido conjuntivo subyacente.

En sentido coronario la encía termina en el margen gingival, que tiene contorno festoneado; en sentido apical se continúa con la mucosa alveolar de color rojo oscuro, de la cual está separada por una línea llamada unión mucogingival. ⁵

Se pueden distinguir 2 partes de la encía:

- Encía libre, es de color rosa coral con superficie opaca y consistencia firme, comprende el tejido gingival de las caras vestibular y lingual/palatina de los dientes y las papilas interdentes; en las caras vestibular y lingual se extiende desde el margen gingival en sentido apical, hasta el surco gingival, ubicado al nivel correspondiente de la unión cemento-esmalte (Figura 2). ¹

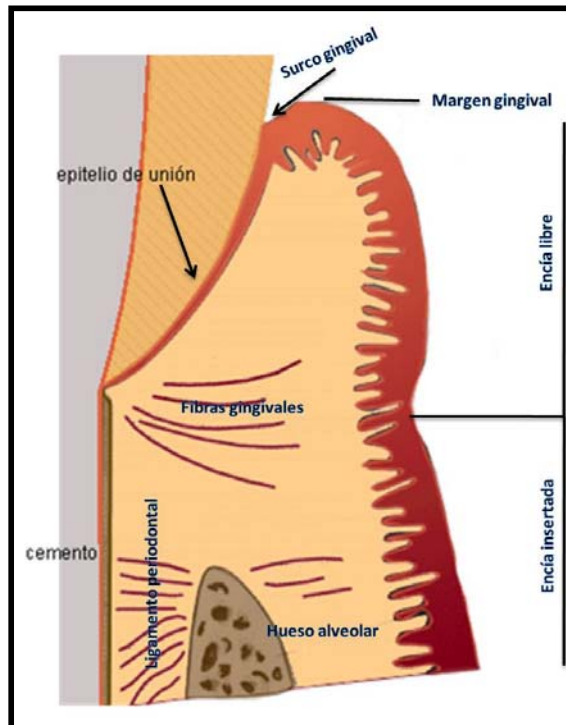


Figura 2. Localización de la encía libre e insertada.⁶

- Encía insertada, es de textura firme, de color rosa coral y presenta pequeñas depresiones en su superficie “punteado”, le dan aspecto de cascara de naranja; está insertada firmemente al hueso alveolar subyacente y al cemento por fibras del tejido conjuntivo, está delimitada en sentido apical por la unión mucogingival (Figura 2).³

El margen gingival a menudo es redondeado, de modo que se forma una pequeña invaginación o surco entre el diente y la encía.

Cuando se inserta apicalmente una sonda periodontal en este surco hacia la unión cemento-esmalte, el tejido gingival es separado del diente, formándose un “surco gingival”, en la encía clínicamente sana no existe, ya que ésta se encuentra en estrecho contacto con la superficie del esmalte.⁴

La forma de la encía interdental o papilas interdentales está determinada en relación al contacto que existe entre los dientes, en la región anterior tienen forma piramidal, en la de molares son más aplanadas en sentido vestibulolingual, el margen gingival sigue un curso festoneado a lo largo de los dientes, debido a su presencia.¹

El epitelio de la cavidad oral se divide en:

- Epitelio bucal, que apunta a la cavidad bucal (es de tipo plano estratificado queratinizado).
- Epitelio del surco, que enfrenta al diente sin entrar en contacto con la superficie del esmalte.
- Epitelio de unión, que provee el contacto entre la encía y el diente.⁵

A su vez el epitelio está constituido por 4 estratos o capas celulares:

- Capa basal (estrato germinativo o basal)
- Capa de células espinosas
- Capa de células granulosa
- Capa de células queratinizadas (estrato corneo)

La separación entre el tejido epitelial y conjuntivo subyacente presenta un trayecto ondulado, existen unas porciones de tejido conjuntivo proyectadas hacia el epitelio que se denominan “papilas coriales”, separadas entre sí por crestas epiteliales llamadas “papilas dérmicas”, cuando no hay inflamación estas están ausentes en el límite del epitelio de unión y tejido conjuntivo subyacente. ³

La población celular está conformada por queratinocitos en un 90%, también existen otros tipos celulares como melanocitos (sintetizan pigmento), células de Langerhans (reaccionan con los antígenos en proceso de penetración del epitelio, en consecuencia se produce una respuesta inmunitaria temprana que inhibe o impide la penetración en los tejidos), células de Merkel (función sensitiva) y células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos). ⁴

El tejido conjuntivo o lámina propia está compuesto por fibras colágenas (60% del volumen del tejido conjuntivo), fibroblastos, vasos y nervios.

Este tejido está poblado por fibroblastos en su mayoría (productores de colágeno), mastocitos (produce sustancias vasoactivas, regulando el flujo sanguíneo en el tejido), macrófagos (fagocitosis), leucocitos polimorfonucleares PMN (fagocitosis y lisis bacteriana).⁵

4.2 Ligamento periodontal

Es un tejido blando, altamente vascularizado y celular que rodea la superficie radicular, uniendo al cemento con las paredes del alvéolo, se continúa en sentido coronal con la lámina propia de la encía y está delimitado respecto de ella por medio de las fibras de colágeno que conectan la cresta ósea alveolar con la raíz.³

El ligamento periodontal está ubicado entre las raíces de los dientes y el hueso alveolar, este rodea al diente hasta un nivel aproximado de 1 mm hacia a apical de la unión cemento esmalte, al borde coronal del hueso se le denomina cresta alveolar.⁴

Su función es distribuir las fuerzas generadas durante la masticación, es esencial en la movilidad de los dientes, ya que esta se determina por el espesor, la altura y la calidad del ligamento periodontal.⁵

Está constituido por un complejo de fibras clasificadas en los siguientes grupos, de acuerdo a su disposición, de la porción coronal hacia el ápice de la raíz.

- Fibras crestalveolares
- Fibras horizontales
- Fibras oblicuas
- Fibras apicales

En su composición celular existen fibroblastos (se alinean paralelamente a las fibras), cementoblastos (recubren la superficie del cemento radicular), osteoblastos y osteoclastos (sobre la superficie del hueso alveolar) y fibras nerviosas.³

4.3 Cemento radicular

Es un tejido mineralizado que recubre las superficies radiculares, es avascular y carece de inervación, su grosor se va incrementando de la región cervical hacia la apical.¹

El contenido mineral principalmente es de hidroxapatita en un 65% en peso, en él se insertan las fibras del ligamento periodontal, las fibras de Sharpey constituyen el sistema de fibras extrínsecas del cemento, que son una continuación de las fibras del ligamento periodontal, son producidas por los fibroblastos en el ligamento periodontal y el sistema de fibras intrínsecas es producido por cementoblastos.⁴

Se describen diferentes formas del cemento radicular:

- Cemento acelular con fibras extrínsecas, localizado en las porciones coronal, media y apical de la raíz.
- Cemento celular mixto estratificado, situado en el ápice radicular y en las furcaciones, contiene fibras extrínsecas e intrínsecas y cementocitos.
- Cemento celular con fibras intrínsecas, contiene cementocitos, la presencia de estos permite el transporte de nutrientes. ⁵

4.4 Hueso alveolar

La apófisis o proceso alveolar se define como la parte de ambos maxilares que forma y sostiene los alvéolos de los dientes, junto con el cemento y el ligamento periodontal distribuyen y absorben las fuerzas generadas durante la masticación. ¹

Está formado por una pared alveolar interna, de hueso compacto y delgado denominado hueso alveolar propio (hueso fasciculado), hueso alveolar de soporte formado por trabeculas (hueso esponjoso) y las placas facial y lingual de tejido compacto, llamadas placas corticales. El tabique interdental está formado por hueso esponjoso. ⁴

Celularmente está constituido por osteoblastos (células formadoras de hueso), osteoclastos (su función es la resorción de hueso) y una matriz intercelular calcificada con osteocitos encerrados en unos espacios denominados lagunas.³

Los tejidos que rodean y dan soporte al diente dentro del alvéolo, están expuestos a patógenos de la cavidad oral, histológicamente en ellos están presentes células de defensa, las cuales van a actuar para proteger al hospedero, desde la encía, siendo esta la primera estructura en tener contacto con los microorganismos de la cavidad oral, hasta el tejido altamente vascularizado subyacente que rodea la raíz del diente.^{1,3}

Tener el conocimiento acerca de la anatomía y composición celular de los tejidos periodontales, nos ayuda a comprender la interacción entre el agente extraño y los sistemas de defensa del hospedero.

5. ENFERMEDAD PERIODONTAL

Observaciones histopatológicas de tejidos humanos con enfermedad fueron usados para especular las causas de la periodontitis y poder describir modelos de patogénesis, la realización de estos experimentos demostró que los depósitos de placa bacteriana son el factor primario iniciador de este padecimiento y al mismo tiempo fueron implicadas bacterias específicas y mecanismos inmunoinflamatorios.⁷

La periodontitis es un complejo en el que interactúan la biopelícula y las respuestas inmunoinflamatorias del hospedero ocasionado alteraciones en la homeostasis del tejido conjuntivo y del hueso.⁸

Está asociada al reemplazo de la flora periodontal subgingival normal, constituida por cocos y bacilos Gram positivos por una flora periodontopática conformada por cocos-bacilos Gram negativos anaerobios, el cambio en las características microbianas ocurren durante la transición de salud a enfermedad.⁹

Estos microorganismos son capaces de adherirse, modificar, penetrar e invadir el tejido conjuntivo gingival. El resultado de esta invasión es la destrucción localizada o generalizada del tejido conjuntivo y del hueso alveolar que soportan los dientes. El curso mismo de la enfermedad puede modificarse por condiciones genéticas e inmunológicas del hospedero y por otros factores como el tabaquismo, el estrés y la alimentación.¹⁰

Clínicamente la enfermedad periodontal se caracteriza por la presencia de edema, sangrado y de exudado (fluido crevicular) en las encías. Al progresar, aparecen bolsas periodontales (migración apical patológica del epitelio de unión), producidas por la pérdida de tejido conjuntivo y por la reabsorción ósea inducida por la infección crónica.¹¹

5.1 Prerrequisitos para la iniciación y progresión de la enfermedad periodontal

Una característica común en muchas enfermedades infecciosas es que un patógeno puede colonizar al hospedero y que éste manifieste o no las características clínicas de la enfermedad durante un período variable de semanas, años o nunca. De éste modo parece que la progresión de la enfermedad periodontal depende de la simultaneidad de numerosos factores.¹

Durante los años 70 y 80s, grandes avances fueron enfocados a la naturaleza infecciosa de la periodontitis humana; en 1990 se comienza a hablar de que aunque las bacterias son esenciales, son insuficientes para que ocurra la enfermedad, ya que los factores del hospedero como herencia, fumar tabaco y otros factores de riesgo determinan si la enfermedad ocurre y la severidad del resultado clínico. Estas observaciones guían a mayores cambios en ideas y conceptos acerca de patogénesis, prevención y tratamiento.⁸

El medio local debe proveer condiciones que favorezcan la colonización y crecimiento de las bacterias.¹²

5.2 Puerta de entrada

Al iniciar una infección, un microorganismo penetra en los tejidos del cuerpo por una ruta característica, la puerta de entrada que para la mayor parte de los microorganismos suelen ser las mismas regiones anatómicas que contienen microflora normal: piel, tracto alimentario, tracto respiratorio y tracto genitourinario. La mayor parte de los patógenos se han adaptado a una puerta específica de entrada, aquella que le provee de un hábitat adecuado para crecer y diseminarse.

En la enfermedad periodontal esta puerta sería la superficie epitelial ya que es la primera estructura en tener contacto con el agente y provee un medio apto para la adhesión y colonización bacteriana.¹³

Posteriormente debe ocurrir:

- Establecimiento del patógeno

Una vez que el patógeno ha contactado con el hospedero a través de las vías de entrada, el siguiente paso en la infección requiere que el patógeno se una a él; atravesase el epitelio y se establezca en los tejidos.¹⁴

- Adhesión

Es el proceso mediante el cual los microorganismos consiguen una posición más estable en el portal de entrada, lo que les permite no ser fácilmente eliminados y estar listos para invadir los compartimentos estériles del cuerpo.

Los mecanismos que utilizan los patógenos bacterianos en la adhesión incluyen fimbrias o pilis, flagelos y cápsulas. ¹⁵

5.3 Factores de virulencia

Un microorganismo patógeno es aquel capaz de producir daño en un hospedero (patogenicidad). En este sentido, la virulencia es la capacidad relativa del agente de causar daño, no puede ser considerada variable independiente, ya que solo se expresa en un hospedero susceptible. ¹⁶

Los factores que contribuyen a la penetración e invasión de los tejidos se dividen en exoenzimas, toxinas y factores antifagocíticos. ^{13, 14}

5.3.1 Enzimas extracelulares

Bacterias patógenas secretan exoenzimas que rompen y ocasionan daños en las estructuras epiteliales; éstas disuelven las barreras defensivas del hospedero y promueven la diseminación de los microorganismos en tejidos más profundos:

- Mucinasas: destruye la capa protectora de las membranas mucosas; (*Vibrio cholerae*).
- Queratinasas: digiere el principal componente de la piel y pelo; (hongos dermatofitos).

- Colagenasa: digiere la principal fibra del tejido conjuntivo; (Clostridium).¹⁴

5.3.2 Toxinas bacterianas

Una toxina es un producto químico específico de microorganismos, plantas y algunos animales que es venenoso para otras formas de vida.

Las toxinas se pueden clasificar según su origen en:

- Exotoxinas: toxinas secretadas por una célula bacteriana viva en el tejido infectado.
- Endotoxinas: toxinas que solamente se liberan después de que la célula ha sido dañada, no se secretan.¹³

Tabla 1		
Características de las toxinas		
Característica	Exotoxina	Endotoxina
Toxicidad	Fuerte	Débil
Efectos sobre el cuerpo	Específico de un tejido	Generalizado
Composición química	Polipéptidos	Lipopolisacáridos
Fuente típica	Bacterias Gram (+) y (-)	Bacterias Gram (-)

Tabla 1. Diferencias entre exotoxinas y endotoxinas. ¹⁴

5.3.3 Factores antifagocíticos

Los fagocitos son células que bloquean el avance de los microorganismos en los tejidos, a través de la fagocitosis (proceso por el que células especializadas neutrófilos y macrófagos eliminan microorganismos y grandes partículas insolubles), tras su adhesión, el microorganismo es incorporado en una vesícula fagosómica que se fusiona con un lisosoma. El fagolisosoma resultante contiene enzimas y radicales libres que producen su degradación, el resultado de esta digestión se elimina al exterior o dependiendo del tipo de células, se presenta a células de la inmunidad adquirida. ^{9,13}

Para combatir la fagocitosis muchos microorganismos han adoptado mecanismos que evitan el proceso fagocítico (factores antifagocíticos):

- Matar los fagocitos: especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus* producen leucocidinas, sustancias tóxicas para los glóbulos blancos.
- Producción de una cápsula que dificulta al fagocito la ingestión del microorganismo.¹⁵

5.4 Mecanismos de defensa del hospedero

Los mecanismos de defensa del hospedero son importantes para limitar la cantidad de bacterias en la placa subgingival y prevenir así el daño tisular, una bacteria lucha contra varios obstáculos del hospedero como el flujo salival y el fluido crevicular ricos en proteínas que actúan bloqueando la unión de las células bacterianas a las superficies dentales y periodontales.

El sistema inmune detecta y elimina microorganismos patógenos discriminando entre lo propio y lo ajeno; en mamíferos las reacciones del hospedero pueden dividirse en respuestas innatas (inespecíficas) y adquirida (específicas).¹⁷

La respuesta adquirida requiere de un contacto previo con el antígeno (Ag), el cual selecciona a un anticuerpo (Ac) específico por medio de receptores antigénicos expresados en la superficie de la células B y T, las cuales se multiplican y diferencian hasta dar un clon de células plasmáticas que fabrican y excretan grandes cantidades del Ac específico para el que estaba programado el linfocito original. ¹⁸

La respuesta de formación de Ac provocada tras el primer contacto de cada Ag con el linfocito B se llama primaria. Este primer contacto confiere al individuo una memoria inmunológica, de forma que el cuerpo se encuentra preparado para afrontar la eventualidad de una segunda infección por el mismo agente. ¹⁹

Antes de llegar a la activación de la respuesta celular adquirida, cabe destacar el reciente papel poco estudiado a nivel periodontal, que ejerce la inmunidad innata sobre la inmunidad adquirida, siendo esta respuesta inicial al parecer uno de los principales factores de la forma que adquiere la inmunidad específica. Aquí entran en juego numerosos receptores cuyos ligandos siguen siendo objeto de investigación como los receptores tipo toll, los cuales serán abordados más adelante. ¹

6 SISTEMAS DE DEFENSA INNATOS

Desde que nace, el humano convive con los microorganismos que habitan en la cavidad oral, muchos de éstos constituyen la flora normal, pero otros tantos pueden ocasionar daño, como bacterias, virus, hongos y parásitos, suelen provocar infecciones cuando ingresan al cuerpo y los efectos de estas dependen de la capacidad de los microbios para multiplicarse y diseminarse, ya que pueden permanecer como compañeros inocuos o penetrar en el organismo, adherirse a sus células y comenzar a proliferar, desencadenando una respuesta inmune.²⁰

Las defensas del sistema inmune innato no son específicas, lo cual significa que estos sistemas reconocen y responden a los patógenos en una forma genérica, este sistema no confiere una inmunidad duradera contra el patógeno, es el sistema dominante de protección en la gran mayoría de los organismos.²¹

Estos mecanismos actúan sin algún contacto previo con el microorganismo que causa la enfermedad; se incluyen dentro de estos las barreras físicas de las superficies epiteliales de la mucosa bucal y los aspectos vascular y celular de las respuestas inflamatorias.²²

La defensa innata del hospedero es diferente en condiciones de salud y la enfermedad, el tejido periodontal sano es protegido de la infección por el tránsito continuo de neutrófilos de un tejido altamente vascularizado alrededor de la superficie de la raíz del diente dentro del surco gingival.⁹

Un sistema inmune innato funcional es esencial para la protección contra la exposición bacteriana en el entorno del hospedero, defectos en el sistema inmune innato modifican la susceptibilidad y la severidad de la periodontitis.²³

Para establecer salud, una constante expresión innata de moléculas efectoras y receptores están presentes y facilitan el reconocimiento a través del diálogo con la bacteria y sus productos en el tejido gingival.¹⁸

La superficie epitelial es la primera región del periodonto que entra en contacto con las bacterias y responde a la adhesión y colonización microbiana.

El surco gingival y epitelio de unión han sido pensados para representar el aparente vínculo débil, hacia el medio externo, sin embargo en realidad actúa más como portero, selectivamente permitiendo el paso de antígenos y células así como la producción de moléculas de defensa.^{12, 21}

Prevenir la adhesión y la colonización de las bacterias es un factor importante para la defensa del hospedero y este se logra a través de mecanismos innatos múltiples que incluyen el efecto de limpieza que realizan la saliva y el fluido crevicular, cuyos componentes destruyen las bacterias directamente o junto con los anticuerpos atrayendo más linfocitos polimorfonucleares (PMN) a la región vía quimiotaxis, agentes antibacterianos salivales como la lactoferrina (ejerce efectos en la unión y restricción del hierro en el medio evitando el crecimiento bacteriano).¹

Las células epiteliales son activadas por las sustancias microbianas a producir citocinas inflamatorias (mensajeros intercelulares, producidas por linfocitos, macrófagos y células dendríticas y representan un mecanismo participando en comunicar la respuesta inmune), estos mediadores inducen una respuesta inflamatoria en los tejidos gingivales, así la encía se torna edematosa a medida que se acumula el líquido y comienza la infiltración celular, apareciendo los signos clínicos de la gingivitis.²³

El hospedero responde con su primera línea de defensa, caracterizada por el aumento de leucocitos polimorfonucleares (PMN) acumulándose dentro del surco gingival. Su acción defensiva de lisis bacteriana, por adhesión, fagocitosis y destrucción intralisosomal de las bacterias, se ve ayudada por la acción de la cascada del complemento (acción opsonizante), las cuales atraen neutrófilos al sitio de la infección, sin embargo parece cierto que cuando la respuesta a nivel del surco pierde el control de la infección, va a parar a manos del leucocitos PMN del tejido, ello puede en teoría defender al hospedero, pero por otro lado puede ser parte importante del proceso de destrucción, dada la gran cantidad de enzimas contenidas en sus gránulos.^{18, 24}

6.1 Elementos que componen la inmunidad innata

Para que se lleve a cabo una respuesta ante un agente ajeno al hospedero se requiere de un mecanismo de defensa el cual está compuesto por:

1. Barreras físicas: piel y mucosas (el moco o mucinas que las recubre impide la adhesión microbianas a las células epiteliales y evita el acceso hacia su interior)
2. Factores solubles: saliva y fluido crevicular
3. Células: incluyendo, las células fagocíticas, tanto polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), como mononucleares (macrófagos y células dendríticas), y células asesinas: NK (natural killer).¹³

Los leucocitos (glóbulos blancos), son los efectores celulares de la respuesta inmune, intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos). Se originan en la médula ósea y en el tejido linfático.

Se clasifican en:

- Polimorfonucleares, son los granulocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

- Mononucleares, monocito que en los tejidos se diferencia a macrófago.
- Linfocitos: T y B. ¹¹

Los neutrófilos, se encargan de la destrucción de bacterias, su función microbicida se describe a continuación:

- Adherencia y marginación, los leucocitos se disponen en la periferia del vaso, se adhieren al endotelio por intermedio de las llamadas "moléculas de adhesión".
- Migración, atraviesan el endotelio valiéndose de sus pseudópodos (diapédesis).
- Quimiotaxis es la movilización de los neutrófilos por atracción de sustancias químicas.
- Endocitosis, el neutrófilo endocita solo a los elementos que se encuentran debidamente opsonizados, esto quiere decir elementos (microbios, partículas de desecho, etc) que están cubiertos por opsoninas (sustancias solubles que se unen químicamente con los microbios a fin de prepararlos para ser fagocitados), entonces, todos los elementos opsonizados son rodeados por pseudópodos y endocitados.

- Digestión, de esta manera se forman los fagosomas que luego se fusionan con los lisosomas y se digiere el contenido lisosomal.²²

Los eosinófilos y basófilos, además de ser células fagocitarias, producen mediadores inflamatorios como la histamina (vasodilatador).¹⁷

Las células dendríticas, después de fagocitar a los cuerpos extraños, los rompen y se movilizan, viajan al bazo por la sangre o hacia los ganglios linfáticos por la linfa, ahí maduran y presentan los trozos del cuerpo extraño en la superficie de sus membranas a los linfocitos B y T.⁵

Las células asesinas NK (natural killer), no son células fagocíticas, destruyen las otras células a través del ataque a su membrana plasmática causando difusión de iones y agua para el interior de la célula aumentando su volumen interno hasta un punto de ruptura en el cual ocurre la lisis.¹³

6.2 Mecanismos internos del sistema inmune innato

Los mecanismos internos consisten en:

- La activación del complemento.
- El proceso de fagocitosis y la generación de una respuesta inflamatoria.

Su acción suele comenzar con la activación y fijación del complemento a los agentes exógenos, inmediatamente se inicia el proceso de fagocitosis, por el que se destruyen y eliminan los agentes extraños.⁹

El sistema del complemento se activa, liberando moléculas que, además de producir la lisis de los agentes patógenos, tienen otras funciones, tales como la de opsonizar a los microorganismos, para que sean fagocitados más fácilmente y el reclutamiento de células inflamatorias.

- El complemento es un conjunto de más de 20 proteínas plasmáticas que forman un sistema enzimático en cascada.
- Está siempre presente de forma inactiva, se activa secuencialmente ante la presencia de complejos Ag-Ac o directamente por Ag.
- Estas proteínas reciben el nombre de complemento porque ayudan y complementan los mecanismos de respuesta inmune.
- Las principales son los componentes C1 a C9.¹²

La activación en cascada de sus componentes puede tener las siguientes consecuencias finales:

- Inicio de un proceso inflamatorio agudo, pues sus componentes C3a y C5a provocan vasodilatación al activar a mastocitos y basófilos, desencadenando la liberación de los mediadores que contienen (histamina).
- Oponización de los patógenos por el fragmento C3b, haciéndoles más "atractivos" a los macrófagos, pues poseen receptores para el C3b.
- Función de quimiotaxis: El fragmento C5a atrae a los neutrófilos y macrófagos hacia el foco infeccioso. ^{13, 21}

6.3 Mecanismos inflamatorios

La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico a invasores extraños tales como virus y bacterias. Como respuesta a la infección o la lesión, diversas clases de glóbulos blancos se transportan por el torrente sanguíneo hasta el lugar de la lesión, liberando citocinas para atraer más glóbulos blancos y combatir la infección (Figura 3).^{10, 21}

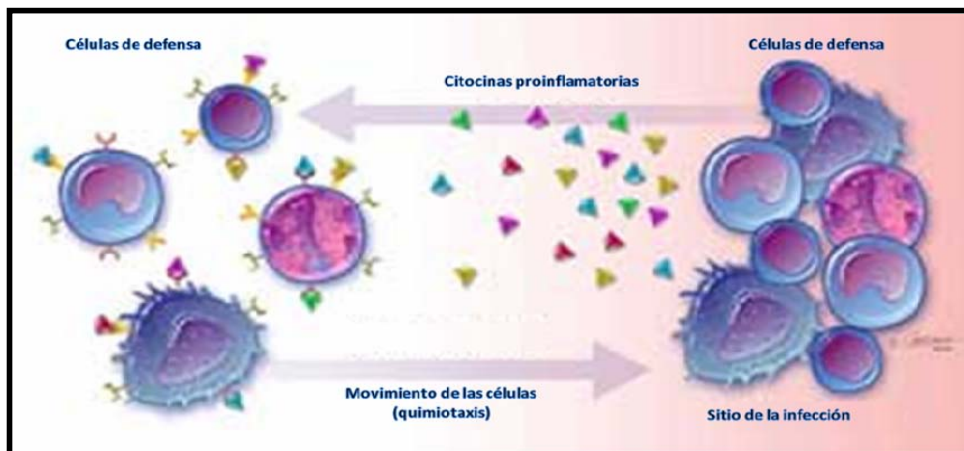


Figura 3. Leucocitos liberando citocinas proinflamatorias para atraer más células de defensa al sitio de la infección.²⁵

Las respuestas del hospedero ante un ataque bacteriano suelen ser eficaces o no; una respuesta ineficaz puede traducirse como una lesión crónica que no se resuelve o si es excesiva contribuye a la destrucción significativa de tejido.¹¹

La descripción clásica del proceso inflamatorio nos presenta un área con aspecto eritematoso, edematizado, caliente, doloroso y con posible pérdida de la función en sitios específicos; el eritema y el calor se deben a la vasodilatación y al aumento de flujo sanguíneo; el edema al resultado del aumento de la permeabilidad vascular y filtración de proteínas plasmáticas, que crean un potencial osmótico que atrae líquido hacia los tejidos inflamados y en relación con los cambios vasculares existe una acumulación de infiltrado celular inflamatorio en la lesión. ¹

7 RECEPTORES TIPO TOLL (RTT)

7.1 Patrones moleculares asociados a patógenos (PMAPs)

Ante la presencia de agentes extraños, el sistema inmune innato siendo la primera línea de defensa del organismo es activado a través del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PMAPs), los cuales están presentes en la superficie de los microorganismo, no se encuentran presentes en células del hospedero, característica que le permite al sistema inmune distinguir entre lo propio y lo ajeno, entre ellos se encuentran: el lipopolisacárido de las bacterias Gram negativas, ácido teicoico para las bacterias Gram positivas, lipoarabinomanano para micobacterias, peptidoglucano, ADN (ácido desoxirribunucleico) y ARN (ácido ribonucleico) bacteriano (Tabla 2).^{22, 23}

Los PMAPs son reconocidos por una gran variedad de receptores reconocedores de patrones (PRR), entre los más importantes, hay que destacar una familia de proteínas transmembrana conocidos con el nombre de “receptores tipo Toll” (RTT), dichos receptores se encargan de reconocerlos y ligarse a ellos, para después expresarse en células del sistema inmune innato, transmitiéndoles la información del microorganismo, provocando así la producción de citocinas proinflamatorias, las cuales facilitan el reclutamiento de células de defensa al sitio de la infección para que se encarguen de fagocitar y eliminar a los causantes de esta.²⁴

Tabla 2
Expresión de los receptores tipo toll

RTT	Ligando	Expresión celular
RTT 1	Lipopéptidos de Gram (+)	Monocitos, neutrófilos, NK y LB
RTT 2	Lipoproteínas, peptidoglucano y ácido teicoico de Gram (+) Lipopolisacáridos de Gram (-)	Monocitos, neutrófilos y células dendríticas
RTT 3	ARN bacteriano	Células dendríticas
RTT 4	Lipopolisacáridos de Gram (-)	Monocitos, neutrófilos, células endoteliales y dendríticas
RTT 5	Flagelina	Monocitos y células dendríticas
RTT 6	Lipoproteínas	Monocitos y células dendríticas
RTT 9	ADN bacteriano	Monocitos, LB y células dendríticas

Tabla 2. Expresión celular y ligandos de receptores tipo toll.²⁴

En estado de salud en el periodonto están presentes bacterias Gram positivas en la biopelícula, cuando ya existe enfermedad periodontal, bacterias patógenas Gram negativas colonizan la superficie dental subgingival, estas últimas contienen en su pared celular lipopolisacáridos (LPS) Figura 4.¹⁹

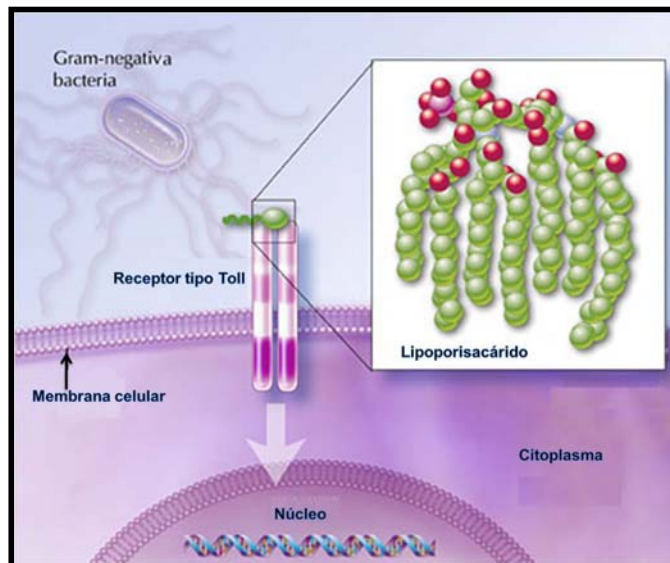


Figura 4. Lipopolisacárido, endotoxina producida por bacterias Gram negativas.²⁵

Los LPS son endotoxinas producidas por microorganismos Gram negativos capaces de provocar una respuesta inflamatoria e inmune, activan los mediadores químicos de la inflamación, para producir permeabilidad vascular, estimulando por medio de quimiotaxis a las células inflamatorias para movilizarlas hacia los tejidos y convocar a las células de defensa para liberar citocinas; es reconocido por un complejo de receptores (CD 14, RTT 4 y MD – 2).²⁶

7.2 Expresión celular de receptores tipo toll

Se encuentran en todo el organismo, se expresan fundamentalmente en la superficie de las células que primero entran en contacto con el patógeno durante la infección (células de la superficie epitelial) y en CPA (células dendríticas y monocitos/macrófagos); también se encuentran presentes en compartimentos intracelulares, en el torrente circulatorio y en fluidos tisulares, estas células a su vez expresan diferentes receptores (Tabla 3) permitiendo que estos induzcan una respuesta inmune distinta para patógenos específicos.¹⁷

Tabla 3 Expresión celular de RTT	
Célula	Receptores tipo toll
Neutrófilos	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10
Células dendríticas	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 y 10
Macrófagos	1, 2, 4, 5, 6, 7 y 8

Tabla 3. Diferentes receptores tipo toll que expresan los neutrófilos, células dendríticas y macrófagos.²⁹

La interacción de los RTT a través de los PMAPs conlleva una doble función:

1. Activar distintos procesos característicos del sistema inmune innato, (fagocitosis, opsonización, producción de mediadores de la inflamación), con el fin de impedir la diseminación del patógeno antes de que se desarrolle la inmunidad adquirida.^{17, 25}
2. Establecer una conexión entre la inmunidad innata y la adquirida, las células inmunitarias necesitan de los RTT y otros RRP para detectar algunas estructuras de los microorganismos, de esta forma la información sobre alguno en particular es enviada a la CPA, permitiendo respuesta una con alto grado de especificidad, la activación de los RTT propicia no solo la inducción de respuestas inflamatorias también provoca una inmunitaria adquirida antígeno-específica.^{27, 28}

En resumen, la importancia de los receptores tipo toll radica en su capacidad para reconocer patrones moleculares asociados a patógenos, transmitiendo la información de los microorganismos a las células provocando así la activación de citocinas proinflamatorias como respuesta del sistema inmune innato como primera línea de defensa y servir de puente para la inmunidad adquirida.

7.3 Interacciones entre receptores tipo toll

Determinados RTT son capaces de detectar características individuales que son comunes a diferentes tipos de microorganismos, el RTT 4 y 5 detectan un organismo flagelado Gram negativo mientras que el RTT 5 junto con RTT 2 y 6 detectan un microorganismo Gram positivo.²⁷

Existe interacción de los RTT con otros receptores de membrana por ejemplo CD 14, una proteína que se une a la membrana celular sin tener dominio intracelular, se expresa en monocitos y macrófagos. Tiene gran afinidad por el LPS aunque también interactúa con otros productos microbianos como el lipoarabinomano, componentes de la pared celular, péptidoglucanos y lipoproteínas de espiroquetas. Los receptores CD 14 son fundamentales para el reconocimiento de LPS, pero al no tener dominio intracelular tienen que interactuar con un receptor que lo tenga para poder enviar información transmembrana. Es así como CD 14 se une al RTT 2 y 4 formando los complejos: CD 14 - RTT 2 y 4 que son de gran importancia en la inmunidad innata y en la generación de la respuesta inflamatoria.²⁸

Las integrinas B2 y CD 11 / 18 son una familia de moléculas de adhesión leucocitaria, se expresan en la superficie de monocitos, neutrófilos y células natural killer, forman complejos con el RTT 4 cuya función es la señalización transmembrana aumentando la respuesta al LPS, la interacción entre ambos requiere de una proteína accesoria llamada MD - 2, una glicoproteína que también carece de dominio intracelular, es decir que no tiene la capacidad de atravesar la membrana por sí misma, la cual

a semejanza de CD 14 presenta la endotoxina al dominio extracelular de RTT 4.²⁶

8. RECEPTORES TIPO TOLL Y SU EXPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Estos receptores se localizan en todo el organismo, en el periodonto histológicamente están presentes un gran número de células inmunitarias, entre ellas macrófagos células de Langerhans, células dendríticas y neutrófilos migratorios en el fluido crevicular y en el epitelio, éstas expresan sobre su superficie a estos receptores desde la encía siendo esta la primera en tener contacto con las bacterias hasta el tejido conjuntivo subyacente que rodea la raíz del diente (Figura 5).²⁷

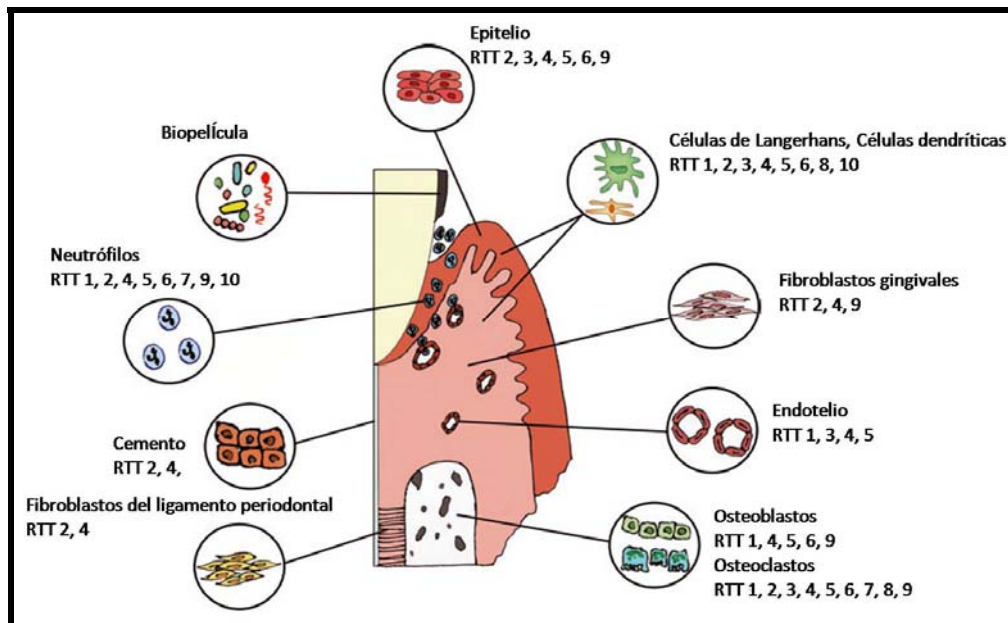


Figura 5. Expresión de RTT en el periodonto sano.²⁹

La expresión de estos receptores en células del epitelio gingival ha sido investigada por medio de biopsias obtenidas de tejido gingival, estas células expresan principalmente RTT 2, 4, 6 y 9.

En el caso del RTT 2, su expresión es más densa en el estrato espinoso que en el estrato basal epitelial, también se encuentra en abundancia en el tejido conjuntivo subyacente a la bolsa periodontal. Así, puede ser especialmente importante dado a su estratégica localización, en las capas más superficiales donde ocurre contacto continuo con las bacterias orales.

En esta investigación los ligandos de este receptor al LPS de *P. gingivalis* y el peptidoglucano del *S. aureus*, activaron a las células del tejido epitelial sano derivado de las biopsias gingivales para que produzcan IL-8, confirmando así su participación en la respuesta inmune innata.

También las células epiteliales expresan al receptor 3 y 9, la presencia de estos proporciona la habilidad de las células epiteliales para responder a ácidos nucleídos de bacterias y de virus.

Los fibroblastos son el mayor componente del tejido conjuntivo, mantienen la integridad del tejido gingival mediante la regulación del metabolismo del colágeno y los proteoglicanos, ellos también producen citocinas como IL-1, 6 y 8 a la estimulación de los componentes bacterianos. Constitutivamente expresan ARNm del receptor tipo toll 2, 4 y 9.

Los fibroblastos son el mayor componente celular del ligamento periodontal, expresan ARNm para RTT 2, 4, CD 14 y MD-2.

Se aislaron fibroblastos del ligamento periodontal y fibroblastos del tejido conjuntivo, del mismo donador, para hacer un estudio comparativo, encontrando en fibroblastos del ligamento periodontal una expresión débil de CD 14 y niveles más fuertes de RTT 2 que en fibroblastos del tejido conjuntivo, esta expresión diferencial de CD 14 y RTT 2 puede sugerir distintas funciones de ambas en la respuesta ante la placa dentobacteriana.

El cemento es un tejido celular mineralizado que cubre la superficie de la raíz, en periodontitis, puede ser invado por varias colonias de bacterias patógenas Gram negativas. El estudio de estas células demostró que expresan ARNm para RTT 2 y 4.

Los osteoblastos son células formadoras de hueso, expresan a los RTT 1, 4, 5, 6 y 9, modulan la diferenciación y actividad de los osteoclastos, los cuales expresan a los RTT 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 .

La remodelación del hueso es regulada por el balance de ambos, la presencia de RTTs en estas células sugiere que pueden responder directamente a productos bacterianos, inhibiendo la formación de hueso y estimulando la actividad de los osteoclastos, conduciendo a la resorción ósea.

El periodonto es tejido altamente vascularizado alrededor de la raíz del diente, las células endoteliales revisten los vasos sanguíneos, regulan respuestas inmunes e inflamatorias, expresan ARNm para RTT 1, 3, 4, 5, pero expresan poco o nada ARNm para RTT 2, la activación del endotelio vascular induce la producción de citocinas proinflamatorias.²⁹

En la transición de salud a enfermedad hay un cambio en la composición y localización de la microflora subgingival, en ella encontramos colonias de bacterias Gram negativas siendo más patógenas por la complejidad de su estructura, ya que poseen lipopolisacáridos (endotoxinas capaces de provocar una respuesta inflamatoria e inmune), el RTT 4 es el encargado de reconocerlo, suprimiendo la función de estos y estimulando la producción de citocinas para iniciar una respuesta de defensa.³⁰

Las bacterias Gram positivas predominantes en la biopelícula supragingival estimulan la respuesta inmune desde su pared celular, teniendo como factores de virulencia al ácido lipoteicoico y al peptidoglucano los cuales son reconocidos por el RTT 2, interactuando con RTT 1 y 6 encargados de diferenciar la porción lipídica.³¹

La propiedad proinflamatoria de la placa supragingival en la enfermedad periodontal ha sido poco estudiada. Yoshioka y cols, realizaron un estudio con el objetivo de determinar la relevancia del RTT 2 y 4 estimulando la actividad de la placa supragingival, aislándola del diente y midiendo la actividad que inducen estos receptores, sugiriendo que la placa supragingival está asociada con gingivitis y periodontitis.³³

La expresión de receptores tipo toll en periodontitis crónica estimula a los tejidos del periodonto e induce una producción excesiva de mediadores proinflamatorios provocando así la destrucción tisular.³¹ Mori y cols. utilizando métodos inmunohistoquímicos analizaron la maduración y diferenciación de los receptores tipo toll en pacientes con periodontitis crónica, así por primera vez reportaron la diferencia de estos en el periodonto humano y que la proporción de la expresión del RTT 2 es considerablemente mayor en zonas con enfermedad periodontal severa, en relación con otros RTTs.³⁰

En otros estudios también con inmunohistoquímica se ha observado la expresión celular y distribución de estos receptores en tejido epitelial y conjuntivo en pacientes sanos y con periodontitis, en los cuales los resultados indicaron que del RTT 1 al 9 se expresan en ambos tejidos; excepto para el RTT 7 y 8, los otros RTT mostraron diferencias estadísticamente significantes entre pacientes con periodontitis y controles sanos, sugiriendo su involucramiento en la enfermedad periodontal. En pacientes con periodontitis células epiteliales mostraron incremento de RTT hacia la capa basal.³²

Los lipopolisacáridos regulan varias actividades biológicas, como producción de citocinas y reabsorción de hueso, es reconocido por un complejo de receptores: CD 14, RTT 4 y el MD-2. Sin embargo, pocos estudios *in vivo* han demostrado que RTT 4 es indispensable para la inducción de reabsorción de hueso. Nakara y cols. observaron que la reabsorción de hueso gradualmente aumento con un incremento de lipopolisacáridos.²⁶

El RTT 4 es un importante receptor reconocedor de patógenos que principalmente reconoce LPS de bacterias Gram negativas pero también estructuras de los hongos y micobacterias así como ligandos endógenos.

Sin embargo el RTT 2 también reconoce al lipopolisacárido, Kikkert y cols. realizaron un estudio con el objetivo de observar la interacción de la microflora Gram negativa con ambos receptores, como resultado no se encontraron diferencias en la activación o producción de citocinas, es decir, que tanto el RTT 2 y el 4 al interactuar con bacterias Gram negativas tienen la misma capacidad de respuesta.³⁴

Ferwerda y cols. han estudiado dos polimorfismos de RTT 4, los cuales han sido sugeridos para modificar la función del receptor. Algunos estudios, han propuesto que estos polimorfismos dirigen a una respuesta reducida de citocinas e incrementan la susceptibilidad a infecciones por bacterias Gram negativas, es decir que la presencia de estos polimorfismos aumentan el riesgo de periodontis.³⁵

Para estudiar si existe una asociación entre la frecuencia de polimorfismos funcionales en genes de los RTT 4 y de CD 14 y su relación con la periodontitis, James y cols. realizaron una investigación, llegando a la conclusión que en caucásicos de Europa occidental, el polimorfismo Asp299Gly del RTT 4 está asociado con la disminución del riesgo de periodontitis agresiva pero no con la periodontitis crónica.³⁶

También Emingil y cols. estudiaron la relación de los polimorfismos del RTT 2 y 4 con la susceptibilidad en periodontitis agresiva generalizada (GAgP), 245 individuos fueron incluidos en el estudio, se obtuvo ADN de la sangre de 90 pacientes con GAgP y de 155 periodontalmente sanos, no se encontró alguna asociación significativa entre los polimorfismos de estos receptores y la periodontitis agresiva generalizada, por que el tamaño de las muestras sanguíneas era muy pequeña, este fue el primer estudio realizado para examinar la prevalencia de estos polimorfismos en la población Turka con periodontitis agresiva.³⁷

En la población Japonesa Fukusaki y cols. investigaron la relevancia de las variaciones genéticas de los recetores tipo toll 2 y 4 en la susceptibilidad de periodontitis, se eligieron 97 pacientes con periodontitis crónica y 100 periodontalmente sanos, los resultados no revelaron alguna asociación significativa en la severidad de la enfermedad, en conclusión una variación genética del RTT 4 puede estar asociada con la periodontitis moderada y severa.³⁸

En el 2007, con el objetivo de encontrar una relación entre la severidad de la periodontitis y los polimorfismos del gen del RTT4, Izakovicova y cols. realizaron un estudio en la población Checa, concluyendo que no está significativamente asociado con la susceptibilidad o la severidad de periodontitis crónica en esta población.³⁹

Así mismo estos receptores han sido analizados también en la pulpa dental, sin embargo esto ha sido poco estudiado, Mutoh y cols. investigaron la expresión de RTT 2 y 4 experimentalmente en pulpa inflamada, aislaron ARN de tejido pulpar de 0 a 72 horas después de la infección bacteriana de la dentina, el nivel de expresión del RTT 2 fue más alto que el del RTT 4, ya que el RTT 2 fue el primero en expresarse, a las 3 horas después de la infección, en cambio se detectó un poco de RTT 4 hasta las 9 horas posteriores a la infección, los resultados sugirieron que el RTT 2 puede principalmente ser regulado durante el estado inicial de la inflamación de la pulpa desencadenado por la infección bacteriana.

El estudio de estos receptores también se ha considerado en patologías bucales como la candidiasis, debido a que el primer paso en la defensa del hospedero contra la candidiasis oral es el reconocimiento de *Cándida albicans* a través de un grupo de receptores reconocedores de patógenos, de los RTTs reconocidos en el hombre solo el RTT 2, 4 y 6 han sido vinculados con este hongo.⁴⁰

Ali y cols. realizaron en pacientes con candidiasis, un análisis del epitelio, dividiéndolo en 3 capas: basal, media y superficial, 2 de las 5 secciones con candidiasis hiperplásica crónica mostraron altos números de hifas comparado con las levaduras, las cuales paralelo a una disminución en la expresión de RTT 2 y aumento en la intensidad de la tinción de RTT 4.

Leucoplasias y secciones de tejido sano demostraron una inmunotinción mas fuerte en los RTTs excepto en el RTT 9 en cual mostró una tinción más débil. ⁴¹

Se han realizado varias investigaciones sobre la participación de los receptores tipo toll en la inmunidad innata del hospedero, sin embargo los resultados han sido diferentes en la expresión de las células del periodonto, ya que la respuesta o variaciones genéticas de estos receptores influyen en la susceptibilidad o severidad de la enfermedad periodontal.



CONCLUSIONES

La periodontitis es una enfermedad altamente compleja y multifactorial, la expresión de receptores tipo toll en tejido periodontal provee una nueva visión de la importancia del sistema inmune innato en el mantenimiento de la salud del periodonto así como en otros tejidos.

Son de gran importancia en el inicio y evolución de la enfermedad periodontal, pues la respuesta o variaciones genéticas de estos receptores va a influir en la severidad o cronicidad de la periodontitis.

Tener conocimiento acerca de la interacción de los microorganismos con nuestro sistema de defensa en la enfermedad periodontal nos permitirá realizar un buen diagnóstico y por tanto un mejor plan de tratamiento.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológicas. 4a. ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2005. Pp. 5-26, 110-111, 136-146, 157-158, 171-176, 183.
2. Odontología avanzada. Enfermedad periodontal.
www.abadentistas.com/t7.htm
3. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. Histología y embriología bucodental. 1a. ed. México: Editorial Panamericana, 2000. Pp. 302-313.
4. Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. Atlas en color y texto de anatomía oral: Histología y Embriología. 2a. ed. España: Editorial Elsevier, 1995. Pp. 190-197.
5. Avery J, Chiego DJ. Principios de histología y embriología bucal. 3a. ed. España: Editorial Elsevier, 2007. Pp. 145-156.
6. <http://www.iqb.es/odonto/atlas/glosario/encia.htm>
7. Kenneth S. Komman DDS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: A new look. J Periodontol. 2008; 79: 1560-1568.
8. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol 2000. 1997; 14: 9-11.

9. Douglas DR, Bainbridge BW, Darveau RP. Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontol 2000*. 2004; 35: 53-74.
10. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008; 79: 1601-1608.
11. Carranza FA, Newman MG, Takei HH. *Periodontología clínica*. 9a. ed. México: McGraw Interamericana, 2004. Pp. 120-129, 142-160
12. Seymour GJ, Taylor J. Shouts and whispers: an introduction to immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2004; 35: 9-13.
13. Abbas AK, Lichtman AH. *Inmunología celular y molecular*. 5a. ed. España: Editorial Elsevier, 2004. Pp. 275-278.
14. Ishikawa I. Host responses in periodontal disease: a preview. *Periodontol 2000*. 2007; 43: 9-13.
15. Liébana Ureña J. *Microbiología oral*. 2a. ed. Mexico: Editorial McGraw Hill Interamericana, 2002. Pp. 145-156.
16. Takeda K, Akira S. Roles of toll like receptors in innate immune responses. *Genes to Cell*. 2001; 6 :733-742.
17. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*. 2001; 2: 675-680.

18. Isao I, Keisuke N, Takeyoshi K, Toshiyuki N, Hisashi W, Shinichi A, Hiroshi N, Tatsuji N. Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997; 14: 79-111.
19. Akira S, Takeda K. Toll like receptor signalling. *Nat Immunol*. 2004; 4: 499-511.
20. Roderick IM. Gingival defensins: linking the innate and adaptative immune responses to dental plaque. *Periodontol 2000*. 2004; 35: 14-20.
21. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008; 79: 1585-1591.
22. Anderson KV. Toll signaling pathways in the innate immune response. *Curr Opin Immunol*. 2000; 12: 13-19.
23. Nisengard RJ. The role of immunology in periodontal disease. *J Periodontol*. 1997; 48: 505-516.
24. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll like receptor control of the adaptative immune responses. *Nat Immunol*. 2004; 5: 987-995.
25. www.gluegrant.org/molecules.htm
26. Nakamura H, Fukusaki Y, Yoshimura A, Shiraishi C, Kishimoto M, Kaneko T, Hara Y. Lack of toll-like receptor 4 decreases lipopolysaccharide induce bone resorption in C3H/HeJ mice in vivo. *Oral Microbiol Immunol*. 2008; 23: 190-195.

27. Medzhitov R, Janeway Ch. Innate immunity: impact on the immune response. *Curr. Opin. Immunol.* 1997; 9: 4-9.
28. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingival. *Periodontol 2000.* 2000; 24: 28-55.
29. Rangsin M, Sathit P. Toll like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontol 2000.* 2007; 43: 41-55.
30. Mori Y, Yoshimura A, Ukai T, Lien E, Espevik T, Hara Y. Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 2 and 4 in gingival tissue from patients with periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2003; 18: 54-58.
31. Yoshimura A, Kaneko T, Kato Y, Golenbock DT, Hara Y. Lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria *Porphyromonas gingivalis* and *Capnocytophaga ochracea* are antagonists for human toll like receptor 4. *Infect Immun.* 2002; 70(1): 218-255.
32. Beklen A, Hukkanen M, Richardson R, Konttinen YT. Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 1-10 in periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2008; 23: 425-431.
33. Yoshioka H, Yoshimura A, Kaneko T, Golenbock DT, Hara Y. Analisis of the activity to induce toll like receptor (TLR) 2 y TLR4 mediated stimulation of supragingival plaque. *J Periodontol.* 2008; 79: 920-928.

34. Kikkert R, Laine ML, Aarden LA, Winkelhoff AJ, Activation of toll-like receptors 2 and 4 by gram-negative periodontal bacteria. *Oral Microbiol Immunol.* 2007; 22: 145-151.
35. Ferwerda B, McCall MB, Verheijen K, Van der Ven AJ, Van der Meer JW, Netea MG. Functional consequences of toll like receptor 4 polymorphisms. *Mol Med.* 2008; 14(5-6): 346-52.
36. James JA, Poulton KV, Haworth SE, Payne D, McKay IJ, Clarke FM, Hughes FJ, Linden GJ. Polymorphisms of TLR4 but not CD14 are associated with a decreased risk of aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2007; 34: 112-117.
37. Emingil G, Berdeli A, Baylas H, Han Saygan B, Gurkan A, Kose T and Atilla G. Toll like receptor 2 and 4 gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2007; 78: 1968-1977.
38. Fukusaki T, Ohara N, Hara Y, Yoshimura A, Yoshiura K. Evidence for association between a Toll-like receptor 4 gene polymorphism and moderate/severe periodontitis in the Japanese population. *J Periodontol.* 2007; 42: 541-545.
39. Izakovicova L, Buckova D, Fassmann A, Roubalikova L, Vanek J. Lack of association between chronic periodontitis and the Toll-like receptor 4 gene polymorphisms in a Czech population. *J Periodontol Res.* 2007; 42: 340-344.
40. Mutoh N, Tani-Ishii N, Tsukinoki K, Chieda K. Expression of toll like receptor 2 and 4 in dental pulp. *JOE.* 2007; 33; 10: 1183-1186.