

## LINFOCITO T Y SU PAPEL EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL REVISIÓN DE LA LITERATURA

*Recibido para arbitraje: 09/10/2006*

*Aceptado para la publicación: 07/05/2007*

**Angélica Burgos \***, **Juliette de Ávila +**, **Jaime Márquez +**, **Jaime Castellanos +**, **Gloria Lafaurie +**, **Maria Consuelo Romero+**.

\*Especialista en Periodoncia y Medicina Oral, Universidad el Bosque, Colombia. Estudiante 3er. año de Doctorado Ciencias Odontológicas, LUZ, Maracaibo, Venezuela. Profesor Agregado del Departamento de Prosthodontia y Oclusión UC.

+Instituto Unidad de Investigación Básica Oral (UIBO), Facultad de Odontología, Universidad el Bosque, Bogota, Colombia.

### RESUMEN

En general es aceptado que la condición inmune innata y/o adaptativa puede afectar la respuesta inmune local, incluyendo al periodonto y dentro de la progresión de la enfermedad es crítico poder determinar la naturaleza de la respuesta inflamatoria generada por el reto microbiano antigénico subgingival. Existen controversias en la literatura a nivel mundial con respecto al papel de los linfocitos T en la enfermedad periodontal, el entendimiento de su naturaleza y la regulación de estas células puede estar asociado a condiciones protectoras o destructivas no estando claro aún los eventos inflamatorios o antiinflamatorios en donde la respuesta inmune celular mediada por células T puede estar ausente o deficiente durante el curso de la infección periodontal. De hecho las opiniones son divididas, algunas señalan que la principal función de estas células es la de proteger al huésped contra los microorganismos periodontopáticos, mientras que otros han demostrado su participación activa en el inicio y progresión de la enfermedad periodontal, por esta razón la presente revisión pretende discutir su participación dentro de la patogenia de la periodontitis para tratar de esclarecer los mecanismos protectores y aquellos que pueden estar relacionados con la destrucción del tejido de soporte del diente; lo cual es importante ya que nos permitiría comprender nuevos enfoques terapéuticos para esta enfermedad.

**Palabras claves:** Linfocitos T, Enfermedad Periodontal, Patogénesis, TCR. Células Th (ayudadoras), células Ts (supresoras)

### ABSTRACT

In general is accepted that the innate or adaptive immunity affect the local immune response including the periodontium and in the progression of the disease is critical determinate the nature of the inflammatory response produced by the subgingival bacterial challenge. There are controversies in the literature about the role of T lymphocytes in the periodontal disease, the nature and regulation of these cells can be associated to protective or destructive conditions, but today is not clear the inflammatory or anti-inflammatory events where the cellular immune response by T cells can be absent or deficient during the course of periodontal infection. In fact the opinions about this subject are divided: some of these indicate that the main function of this cells is to protect the host against the periodontal bacteria while another had demonstrated that them participate in the beginning and progression of periodontal disease, for this reason this reviews pretend to discuss their participation in the pathogenesis of this pathology and to know the protective and destructive mechanisms relate with the destruction of periodontal tissue, this is important because they let us to understand new ways for the treatment of this disease.

**Key words:** T Lymphocytes, periodontal disease, pathogenesis, TCR, Th cells (helper), Ts cells (suppressors)

### INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa destructiva que produce inflamación en los tejidos de soporte del diente, pérdida ósea y de inserción en el tejido conectivo que se caracteriza por la formación de bolsas y/o recesión gingival (1).

Dentro del modelo clásico de la patogénesis de la enfermedad periodontal descrito por Page y Schoeder en 1976 (2), el paso de una lesión gingival inflamatoria a una lesión de Periodontitis ha sido asociado a un aumento significativo de células B y

células plasmáticas. Sin embargo, observaciones guían a Seymour y col en 1979 (3) a sugerir que la gingivitis crónica progresa a periodontitis, por una inducción de las células T que genera un cambio en el infiltrado linfocitario de células T a células B dominante, convirtiendo a la célula T en un modulador de la respuesta protectora y destructiva en el periodonto.

#### ASPECTOS GENERALES DE LOS LINFOCITOS T

El linfocito T es una célula de maduración tímica, que posee en la superficie de su membrana celular un receptor de reconocimiento específico para el antígeno denominado receptor de células T (TCR); el tipo  $\alpha\beta$  es expresado por la mayoría de los linfocitos T periféricos que representa entre 95-98 % de todos los linfocitos y un receptor gama delta expresado en un número reducido de linfocitos que se restringen a los tejidos epiteliales. El TCR esta normalmente asociado de manera no covalente a un complejo molecular llamado CD3 el cual participa en la señalización intracelular al recibir estímulo antigénico.

Los linfocitos T representan aproximadamente el 70% del total de los linfocitos periféricos, son células de larga vida y se pueden encontrar circulando en la sangre o colonizando órganos linfoides periféricos. Pueden estar en estado de reposo o activación bajo dos formas fenotípicas y funcionalmente diferentes de gran importancia en la acción inmunorreguladora: LT CD4 y LT CD8 (4). Las funciones de los linfocitos T CD4 y CD8 son llevadas a cabo luego del reconocimiento del antígeno. El LT ayudador (CD4) reconoce solamente péptidos de bacterias extracelulares y esta activación esta asociada a moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), mientras que los linfocitos CD8 reconocen principalmente péptidos derivados de bacterias intracelulares y están asociados con moléculas clase I del CMH; a este evento se le llama restricción del reconocimiento antigénico.

Los LT CD8 o citotóxicos, cumplen una función citolítica específica directa, la cual es ejercida por contacto con la célula blanco y por la acción al mismo tiempo de moléculas efectoras de naturaleza proteica denominadas perforinas y granzimas. Las granzimas están encargadas de la destrucción de patógenos bacterianos intracitoplasmáticos: virales, bacterianos, parasitario, además de participar en la defensa antitumoral. Las células T CD4 también llamados LT ayudadores cumplen una función moduladora a razón de sus características funcionales y obedeciendo al perfil de citocinas que producen, lo que induce la producción de citocinas que de acuerdo a su perfil llevaran a la activación de otras células del sistema inmune para inducir funciones como la fagocitosis o la producción de anticuerpos por las células B. De acuerdo a su perfil de citocinas pueden dividirse en tres grandes subpoblaciones; LTh1, LTh2 y LTh3; la primera secreta principalmente IL-2, INF, IL-12 y TNF; la segunda secreta IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 y la tercera secreta fundamentalmente TGF $\beta$ . Estas subpoblaciones se originan a partir de un precursor denominado Th0 (4,5,6,7).

La respuesta inmune mediada por células está regulada principalmente por LTh1, los cuales cooperan en la activación de neutrófilos, células NK, linfocitos B, linfocitos T CD8 y macrófagos. Esta respuesta es responsable de fenómenos inflamatorios agudos y crónicos, reacciones de hipersensibilidad retardada y reacciones de citotoxicidad celular directa (específica y no específica) importantes en la defensa antibacteriana, antiviral, antifúngica y antiprotozoarios. Los LTh2 favorecen la producción de anticuerpos de clase IgE e IgG por parte de las células B y en la maduración y regulación de las funciones de los neutrófilos, mastocitos y basófilos. Interviene en el desarrollo de reacciones inflamatorias agudas y crónicas, defensa antihelmíntica, y en la regulación de la respuesta alérgica. Los LTh3 se encuentran en mucosas (10-15%) y en el compartimiento vascular, secretan TGF $\beta$  e IL-10 y ejercen una importante función para la producción de IgA secretora por los linfocitos B presentes en las mucosas.

#### LINFOCITOS T Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

En las pasadas dos décadas, ha sido de gran interés el estudio del papel de las diferentes células de la inmunidad involucradas en la enfermedad periodontal, de hecho varias investigaciones han demostrado no solo su importancia en combatir los patógenos periodontales virulentos sino también su papel en el desarrollo y/o progresión de la enfermedad periodontal (9,10,11).

El numero y función de linfocitos T circulantes incluyendo sus subpoblaciones en individuos susceptibles o no a periodontitis como ya ha sido comentado puede ser un indicativo de una regulación inmune alterada en la enfermedad periodontal, sin embargo, en el estudio realizado por Loos y col en 2004 (12) no se observaron diferencias en el numero y proporción de células T CD4 y CD8 circulantes entre pacientes con periodontitis moderada o avanzada y el grupo control.

Martínez y col (14) se interesaron en evaluar la localización de las células CD4, CD8 y CD3 en diferentes sitios en tejido epitelial y conectivo tratando de establecer el comportamiento de estos marcadores entre sitios del mismo paciente y entre sitios entre pacientes con periodontitis de moderada a avanzada, analizados por inmunohistoquímica e histomorfometría. El comportamiento de los marcadores CD3, CD4 y CD8 en tejido epitelial y tejido conectivo, mostró ser uniforme entre pacientes, entre sitios del mismo paciente y entre sitios entre pacientes, sin embargo el tejido conectivo mostró un número mayor de células T estadísticamente significativa comparado con el tejido epitelial. Aunque los marcadores para CD4 y CD8 presentaron un comportamiento similar, hubo un número mayor de células positiva para CD8 y aunque el papel citotóxico en la periodontitis crónica severa no esta bien definido, la disminución de CD4 frente a la respuesta proliferativa a ciertos microorganismos orales como *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* entre otros sugiere actividad de la función supresora (15).

Zafiropoulos y col (13) realizaron un estudio cuyo propósito principal fue investigar las subpoblaciones de linfocitos en las diferentes formas y etapas de periodontitis, para esto se examinaron linfocitos de sangre periférica de 36 pacientes con periodontitis avanzada y 34 pacientes sanos utilizando un panel de anticuerpos monoclonales y citometría de flujo. Se midió la cantidad absoluta y relativa de células B, células T, células Th, células Ts, células T activadas y natural killers y se calculó la proporción Th/Ts. En los pacientes con periodontitis la proporción Th/Ts fue de  $1.56 \pm 0.62$  y en los controles  $1.35 \pm 0.55$ , lo cual no fue estadísticamente significativo. Las células B y las T activadas estaban ligeramente aumentadas en el grupo de periodontitis, sin embargo, todas las subpoblaciones de linfocitos determinadas no mostraron diferencias significativas entre los grupos; estos resultados indican que las reacciones inflamatorias locales y la disfunción inmunoregulatoria se limitan al periodonto en pacientes con periodontitis avanzada sin efectos cuantitativos significativos en las subpoblaciones de linfocitos sanguíneos.

En 2004 Suárez y col (16) compararon subpoblaciones de células T CD3+, CD4+ y CD8+ por técnica inmunohistoquímica, caracterizando RNAm de las citocinas involucradas en la respuesta inmune adaptativa mediante RT-PCR, en un grupo de individuos con diagnóstico de gingivitis y periodontitis agresiva. Se encontraron diferencias significativas en el número de células CD4+ y CD3+ entre ambos grupos: El porcentaje de CD3, CD3/CD4 y CD3/CD8 en tejido conectivo fue significativamente diferente en ambos grupos, siendo el porcentaje de CD3 mucho menor en pacientes con periodontitis agresiva frente al grupo de gingivitis (33% vs. 61.1%), al igual que la expresión de CD3/CD4 (8.5% vs. 29.2%), con respecto al número de CD8+, este fue similar en ambos grupos. La relación CD4/CD8 fue menor en pacientes que en controles. El análisis de las subpoblaciones de células T revela que la disminución del total en periodontitis agresiva es causada por la reducción de CD4 y la población CD8 puede no tener un papel tan importante ya que permaneció estable. La presencia de células T y los productos de su activación actúan como guías de la enfermedad periodontal y son importantes dentro de los modelos propuestos. La reducción de CD3 podría indicar que otras poblaciones de linfocitos, probablemente células B pueden jugar un papel importante en la respuesta inmune de la periodontitis agresiva, pero esto aun no puede ser confirmado. También podría sugerirse que las células T en estados avanzados de la periodontitis agresiva no son las células más relevantes, asociadas con la destrucción tisular.

En el 2005 Berglundh y Donati (17) realizaron un estudio con el fin de revisar la respuesta del huésped en la periodontitis con respecto a la composición celular de las lesiones, la expresión del TCR, las células Th y los componentes de autoinmunidad. Este estudio incluyó biopsias, fluido crevicular gingival y sangre periférica. Los resultados demostraron similitud en la composición celular en lesiones de periodontitis crónica y agresiva. La cantidad de células B fue mayor que las células T y las células Th están en mayor proporción que las citotóxicas. Además la severidad de la enfermedad puede verse reflejado en el incremento de la densidad de las células plasmáticas y células B, dándole relevancia al papel de estas últimas como presentadoras de antígeno.

Las células T llegan a la lesión periodontal a través de la circulación, y es importante explorar las diferencias potenciales dadas por el número, subpoblación y reactividad de estas en sujetos susceptibles y no susceptibles. Es concebible que diferencias en el número y proporción de células CD4, CD8 y CD3 entre sujetos pueda ser un indicativo de una alteración en la regulación inmune de estos pacientes (14), sin embargo, parece ser que los linfocitos T CD8 están involucrados en la eliminación y remoción de células infectadas o afectadas, pero no median directamente la destrucción del periodonto *in situ*. De otra manera las células T CD4 junto con otros linajes de inmunidad natural parecen ser críticos en la construcción de una respuesta efectiva para erradicar la invasión de periodontopáticos y participar activamente en la reacción inflamatoria y de destrucción ósea alveolar, en particular dado por sus productos solubles.

En la circulación periférica las células T reconocen antígenos a través de las cadenas  $\alpha\beta$  del receptor del linfocito T (TCR); la mayoría de las células T infiltradas en la encía expresan el TCR  $\alpha\beta$  y son principalmente células de memoria; probablemente algunos subgrupos de células T habitan en los tejidos gingivales y la variedad de TCR en la encía es generalmente diferente del de sangre periférica (18). De esta manera, las lesiones con periodontitis expresan un repertorio de genes de TCR únicos diferentes a los sanguíneos. La respuesta al reto antigénico incluye reacciones en las cuales la respuesta inmune específica basada en el TCR interactúan con el antígeno procesado por las células presentadoras de antígeno. Existe un grupo diferente de antígenos denominados "*superantígenos*", los cuales se unen a la superficie de las moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y la región variable del gen  $\beta$  del TCR (familias TCR-V $\beta$ ), pudiendo activar de manera considerable una proporción mayor de clones de linfocitos T frente a la forma convencional. Hasta hace poco dentro de los modelos considerados en la enfermedad periodontal se creía que los linfocitos T solo eran capaces de activarse en respuesta a pequeños péptidos procedentes de proteínas que previamente habían sido procesadas. Sin embargo, se sabe en la actualidad que esos determinados antígenos además, no requieren procesamiento para poder estimular a los linfocitos T, éste es el caso de algunas glicoproteínas especiales que reciben el nombre de "*Superantígenos*" como menciono anteriormente. Existen hipótesis que señalan que la estimulación por estas glicoproteínas constituye una vía de estimulación importante de las células en procesos agresivos y poco controlados, sin embargo, su papel en la periodontitis no es claro (8,33,34).

Gemmel y col en 1998 (19) extrajeron células de biopsias gingivales, para determinar la expresión de 15 familias del TCR- V $\beta$  sobre células CD4 y CD8 de pacientes con gingivitis y periodontitis del adulto, para lo cual emplearon citometría de flujo. La frecuencia de CD4 y CD8 que expresaron cada una de las familias del TCR- V $\beta$  varió de 0 a 46% entre los individuos. Las 15 familias del TCR- V $\beta$  fueron expresadas por las células CD4 y CD8, a pesar de una elevada proporción de células CD4 expresaron V $\beta$ 5.2-3 comparados con las otras 14 familias, incluyendo la región 5.3, sugiriendo que la familia 5.2 esta sobreexpresada. Lo anterior también ocurrió en las células CD8 con excepción de la región 3.1 en periodontitis del adulto y las

regiones 3.1,13.1/13.3 y 21.3 en pacientes con gingivitis. Este estudio lleva a concluir que existen diferentes familias VB que pueden estar presentes y se pueden expresar en las diferentes etapas de la enfermedad periodontal.

Martínez y col en 2006 (14) realizaron una investigación cuyo propósito fue determinar la localización y distribución de células T, además de familias del TCR VB2, 5.1, 6.7, 8 y 12 en biopsias de tejido gingival en pacientes con periodontitis crónica entre moderada y avanzada, para establecer su comportamiento en cada sitio evaluado, entre sitios del mismo paciente y entre sitios entre pacientes, analizados por un sistema de histomorfometría cuantitativa. Se evaluaron 10 biopsias de 2 pacientes con periodontitis crónica, las cuales fueron procesadas para su análisis histomorfométrico. La mayor expresión de las familias VB del TCR en los tejidos analizados fue para VB6.7, VB8 y VB5.1, cuando se evaluaron en el tejido epitelial predominaron los marcadores VB8 y VB5.1. En el tejido conectivo se hallaron principalmente VB6.7, VB8. La expresión de TCR VB fue variable entre los sitios evaluados y aun entre diferentes sitios del mismo paciente, lo que demuestra un comportamiento totalmente individual, lo que podría indicar que el sistema inmune responde de manera local.

Resultados similares al estudio antes mencionado con respecto a la expresión de los VB en biopsias de pacientes con periodontitis crónica avanzada han sido reportados por Zadeh y Kreuser en 1996 con la técnica de citometría quienes identificaron VB6, VB8 y VB12; Karimzadeh y col en 1999, de igual manera con la misma técnica encontraron expresión de V $\gamma$ 6; Ohsawa y col en 2000 con PCR reportaron también la expresión de VB6. Nakajima y col en 1996 corroboraron la expresión de VB6.7 y VB5, pero no la expresión de VB8 (20,21,22,23).

Los estudios sobre la expresión de las familias VB del TCR parecen indicar que esta es otra vía de activación a tener en cuenta dentro del modelo de la patogenia de la enfermedad, donde muchas moléculas provenientes de las bacterias periodontopáticas podrían actuar como superantígenos generando una gran activación de las células T. Activación que debe ser más estudiada en modelos longitudinales en pacientes con pérdida de inserción progresiva.

Investigadores han tratado de profundizar sus estudios sobre las subpoblaciones de las células T CD4 y sus factores solubles. En situaciones normales existe un equilibrio entre las citocinas inflamatorias como: el factor de crecimiento tumoral alfa, interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 15 (IL-15), interleucina 16 (IL-16), interleucina 17 (IL-17), interleucina 18 (IL-18) y el interferón gamma (IFN  $\gamma$ ), y las anti-inflamatorias como: la interleucina 4 (IL-4), interleucina 11 (IL-11), interleucina 13 (IL-13) y antagonistas de IL-1 o TNF $\alpha$  (36). No hay duda de que el patrón de citocinas expresadas localmente en el tejido periodontal y las células inflamatorias contribuyen al estado o a la fase destructiva de la progresión de la enfermedad (33,34,35). Evidencias han demostrado claramente que los perfiles de citocinas tanto Th1 como Th2 están frecuentemente presentes simultáneamente en el tejido periodontal infectado. Petit y col (24) señalan la hipersensibilidad retardada (definida como una reacción inmunitaria en la que la activación de los macrófagos dependiente de los linfocitos T y la inflamación producen lesión de los tejidos) como una respuesta inmunitaria presente en pacientes con periodontitis. Esta respuesta parece estar relacionada con las células Th1 y Th2. la conversión de lesión con predominio de células T a células B pueden ser destructivas, basados en esto, la hipersensibilidad retardada y su respuesta mediada por células Th1 puede ser protectora y la activación de células B puede ser destructiva. En contraste si la hipersensibilidad retardada es responsable del daño periodontal, las células Th1 podrían ser consideradas destructivas.

El tipo de respuesta inmune es importante en la exposición del patógeno para determinar su resistencia y susceptibilidad, de hecho la inmunopatología y la inmunoprotección en la periodontitis están directamente relacionadas con el nivel de producción de citocinas dependiendo del estímulo recibido, la excesiva producción de citocinas puede aumentar la destrucción tisular. Wassenarr y col (27) propusieron que las células Th2 producen altos niveles de IL-4 y bajos niveles de interferón gamma, lo cual contribuye a la cronicidad de la periodontitis. Gemmel y col en 1998 (28), determinaron la presencia de interferón gamma, IL-4, IL-10 y células T CD30+ (estas últimas pueden jugar un papel significativo en la activación de las células B, lo cual tiene lugar durante la periodontitis, además de ser un marcador de las células Th2) en pacientes con periodontitis del adulto (PA) y sanos/gingivitis (S/G), mediante el uso de una técnica intracitoplasmática y citometría de flujo. El porcentaje de células CD8 IL-10+ extraídas de lesiones con PA fue bajo comparado con tejidos S/G y el porcentaje de CD4 CD30+ y CD8 CD30+ fue mayor en PA que en el grupo S/G. Este estudio demostró que las células CD8 IL-10+ pueden presentarse de manera significativa durante la gingivitis, y que las células T CD30+ indicativas de Th2 o Th0 pueden jugar un papel importante en la progresión de la enfermedad periodontal.

Ejeil et al (29) en su investigación, cuantificaron en encía sana y con gingivitis, la fracción de área ocupada por las fibras colágenas y la cantidad de citoquinas, tales como interleuquinas (IL)-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , factor de crecimiento transformante (TGF) $\beta$ , y factor de crecimiento epidermal (EGF), con el fin de determinar una posible correlación entre estas, la destrucción del colágeno y el índice gingival, para esto tomaron 24 muestras de tejido gingival que se dividieron en 4 grupos y se cultivaron por 72 horas, en cuanto a las citocinas presentes en el medio de cultivo fueron cuantificadas usando ELISA. Este estudio demostró que el EGF no experimentó cambios en los tejidos gingivales inflamados y que las IL-4 y IL-1 $\beta$  se correlacionaron significativamente con la pérdida del colágeno y que por ende estas 2 citocinas podrían ser consideradas como posibles marcadores de severidad clínica durante la periodontitis.

Para Graves y Cochran en el 2003 (30) la mayor parte del daño que ocurre durante la destrucción del tejido periodontal puede ser atribuido a la actividad de la IL-1 y el TNF  $\alpha$  y tiene lugar debido a una reacción exagerada del huésped ante los periodontopatógenos causado por la excesiva producción de estas citocinas. El argumento anterior se basa en estudios que se

han realizado en donde se observo que el uso de antagonistas de IL-1 y TNF en periodontitis experimental genera una relación causa-efecto entre la actividad de estas citocinas y la extensión de la inflamación hacia las áreas mas profundas en el tejido conectivo, perdida de inserción de tejido conectivo, formación de osteoclastos y perdida ósea.

Johnson y col en el 2004 (31) realizaron una investigación cuyo propósito era comparar las concentraciones de IL-11 y 17, citocinas que recientemente han sido descritas en los tejidos inflamados y de las cuales se ha señalado que la IL-17 (marcador de Th1) sobrerregula significativamente la expresión de IL-6 y esta ultima regula negativamente la expresión de IL-11 en las células gingivales. Se ha descrito como los osteoblastos pueden permanecer en las superficies óseas o quedar rodeados por la matriz que sintetizan. Cuando los osteoblastos que han permanecido en la superficie finalizan la síntesis de matriz, se aplanan y se convierten en células de revestimiento (células del endostio o "lining cells"). Estas células a través de la producción de factores locales como IL-6, IL-11 parecen desarrollar un importante papel en el control del remodelado óseo (37,38) lo cual sugiere que estas podrían tener diferentes funciones en la patogenia de la enfermedad periodontal. En encía humana sana (enciá no hemorrágica con un surco menor o igual a 3mm) y enferma (enciá hemorrágica con bolsas mayor o igual a 3mm) para determinar su posible papel en el inicio y progresión de la enfermedad periodontal; para ello la concentración de dichas citocinas fue medida dentro de biopsias gingivales solubles mediante ELISA. Los resultados demostraron que la concentración de IL-11 fue mayor en encía sana mientras que la de IL-17 fue mayor en sitios de 4 a 5 mm de profundidad y en relación a la concentración gingival de ambas citocinas fue menor en bolsas mayores o iguales a 6 mm. Lo anterior lleva a concluir que las concentraciones gingivales de estas citocinas en encía enferma sugieren que los cambios en las concentraciones de las mismas ocurren como consecuencia de la progresión de gingivitis a periodontitis y que ambas citocinas podrían tener un papel significativo en esta progresión. Según los autores estos datos podrían ser útiles para diseñar procedimientos para prevenir la enfermedad periodontal.

Estudios han sugerido que el polimorfismo de los genes de las citocinas podría tener un gran impacto en la susceptibilidad y progresión de la periodontitis crónica. Basados en este argumento Babel y col en 2006 (32) analizaron el polimorfismo de un nucleótido de los genes de las siguientes citocinas: IL-10 (-1082), TNF $\alpha$  (-308), TGF $\beta$ 1 (codones 10 y 25) e IFN $\gamma$  (-174IL-6 y +874) en una cohorte de pacientes con enfermedad periodontal crónica. Para lo anterior 112 pacientes adultos con periodontitis crónica y 114 sanos fueron genotipados por PCR. El numero de individuos con el genotipo CC -174IL6 fue significativamente mayor en el grupo con periodontitis en relación a los controles (OR= 1.896; 95% intervalo de confiabilidad= 1.106 a 3.250;  $P=0.0283$ ). El genotipo GG del codon 25 de la TGF $\beta$ 1 se encontró con mayor frecuencia en el grupo control (OR=0.459; 95%CI= 0.230 a 0.920;  $P=0.0421$ ). Los resultados anteriores llevaron a los investigadores a concluir que el polimorfismo de un solo nucleótido -174IL y el TGF $\beta$ 1 (codon 25) están asociados con la susceptibilidad a la periodontitis crónica en la población estudiada.

Taubman y col en el 2005 (26) realizaron una revisión con el fin de delinear el papel de la respuesta inmune del huésped en la progresión de la enfermedad periodontal y observaron que recientemente se le ha prestado especial atención al receptor activador del ligando NF- $\kappa$ B (RANKL), el cual es un factor de diferenciación osteoblástica perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral y del cual se cree esta involucrado en la pérdida ósea que tiene lugar durante la periodontitis. Estudio llevados a cabo tanto en animales como en humanos soportan la hipótesis de que se puede evitar la progresión de la periodontitis cuando se actúa sobre el sistema inmune del huésped, por lo que se están haciendo esfuerzos para evaluar estrategias encaminadas a combatir los efectos dañinos que genera la activación de las células T y B a nivel periodontal específicamente en lo que respecta a la pérdida del hueso alveolar, dichas estrategias incluyen: interferir la interacción células T-células presentadoras de antígeno, estimular la respuesta protectora de las células T, interferir la interacción RANKL-RANK y la activación de las células T por disminución de la expresión del RANKL; esto según los autores podría contribuir a disminuir la pérdida ósea y prevenir la progresión de la enfermedad periodontal. Este estudio coincide con las investigaciones realizadas previamente por Petit en el 2001 (24) y Yamashita en 1991 (25).

Según Teng en el 2006 (33,34) la atención del estudio de la patogenia de la enfermedad periodontal debe enfocarse principalmente en 3 cosas:

- a. Los receptores tipo Toll (TLR), el repertorio de la inmunidad innata para reconocer los patrones moleculares únicos de los componentes microbianos que estimulan la inmunidad innata y adaptativa para una efectiva defensa del huésped en las infecciones periodontales.
- b. La inmunidad mediada por las células T, citocinas-Th y la osteoclastogenesis en la progresión de la enfermedad periodontal.
- c. Algunas técnicas moleculares desarrolladas y usadas para identificar los factores de virulencia microbiano o antígenos asociados con la inmunidad del huésped, usando *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) y *Porphyromonas gingivalis* (Pg) como especies modelos.

Según el autor, el balance entre la respuesta inmune local y sistémica orquesta la invasión microbiana y la infección en el organismo, donde la respuesta inmune del huésped establece una defensa rápida, no específica, directa o indirectamente sobre los patógenos invasores a través de varias moléculas inflamatorias. En contraste, la inmunidad adaptativa es mucho más lenta e involucra células T específicas y anticuerpos que destruyen a los patógenos con una gran precisión.

**CONCLUSION**

El tipo de respuesta inmune es importante en la exposición del patógeno para determinar su resistencia y susceptibilidad, de hecho la inmunopatología y la inmunoprotección en la periodontitis están directamente relacionadas con el nivel de producción de citocinas dependiendo del estímulo recibido, la excesiva producción de citocinas puede aumentar la destrucción tisular, es aquí donde toma importancia el papel del LT en la patogenia de la enfermedad periodontal el cual no ha sido comprendido aún en su totalidad, existe evidencia que soporta la dominancia relativa de células plasmáticas y células B en la periodontitis lo cual esta regulado por factores solubles provenientes de células T, sin embargo, esto no puede ser explicado en su totalidad por la participación de las células Th2, sino quizás por un imbalance entre Th1 y Th2. Las reacciones autoinmunes se han descrito en las lesiones con periodontitis, sin embargo, el papel de los autoanticuerpos en la regulación de la respuesta del huésped en esta patología debe ser clarificado.

Hasta hace poco dentro de los modelos considerados en la enfermedad periodontal se creía que los linfocitos T solo eran capaces de activarse en respuesta a pequeños péptidos procedentes de proteínas que previamente habían sido procesadas. Sin embargo, se sabe en la actualidad que esos determinados antígenos además no requieren procesamiento para poder estimular a los linfocitos T, éste es el caso de algunas glicoproteínas especiales que reciben el nombre de "Superantígenos" como mencionó anteriormente. Existen hipótesis que señalan que la estimulación por estas glicoproteínas constituye una vía de estimulación importante de las células en procesos agresivos y poco controlados, sin embargo, su papel en la periodontitis no es claro.

La importancia de estas células en la producción de citocinas pro-inflamatorias y su localización estratégica en el tejido gingival afectado ha sido comprobado, sin embargo, sería de gran utilidad el diseño de modelos longitudinales que permitan interpretar y establecer no solo el papel del LT sino también sus posibles interacciones que se mantienen en periodos de actividad de la enfermedad y sus efecto dentro de la respuesta inmune, lo cual contribuiría significativamente a la prevención del inicio y progresión de la enfermedad periodontal.

**REFERENCIAS**

1. American Academy of Periodontology. International Workshop for a classification of periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. (1999); 4(1): 1-43.
2. Page RC, Schroeder : Pathogenesis of inflammatory Periodontal Disease. A summary of current work. Lab Invest. (1976); 34 (3): 235-49.
3. Seymour GJ, Greenspan JS: The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal disease. J Periodont Res. (1979); 14(1):39-46.
4. Mora S, Corado J: Inmunología actual. Valencia, Dirección de medios y publicaciones Universidad de Carabobo. (2003).
5. Abbas A, Lichtman A: Inmunología celular y molecular. 5ta Edición, Madrid, ELSEVIER España, S.A. (2004).
6. Rojas W: Inmunología. 11ma. Edición, Medellín, Corporación para investigaciones biológicas. (1999).
7. Regueiro JR, López C, González S: Inmunología: Biología y patología del sistema inmune. 3ra edición, España, Editorial Médica Panamericana. (2004).
8. DerSarkissian C, Wager K, Kreutzer D.L: Superantigenic properties of Porphyromona gingivalis: dominant expression of a limited number of TCR V $\beta$  regions by in vitro stimulated T cells. Int Congress Immunol. (1995); 721, Abstract N. 4276.
9. Baker PJ: The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. Microbes Infect. (2000); 2(10): 1181-1192.
10. Bachmann MF, Kopf M: Balancing protective immunity and immunopathology. Curr Opin

- Inmunol. (2002); 14(4): 413-419.
11. Teng YT: Mixed periodontal Th1/Th2 cytokine profile in Actinobacillus actinomycetemcomitans-specific osteoprotegering ligand (or RANK/L)-mediated alveolar bone destruction in vivo. Infect Immun. (2002); 70(9): 5269-5273.
  12. Loos B, Roos M, Schellekens P: Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. J Periodontol. (2004); 75(4): 557-564.
  13. Zafropoulos GGK, Flores-de-Jacoby L: Flow-cytometric analysis of lymphocyte subsets in patients with advanced periodontitis. J Clin Periodontol. (1990); 17(9): 636-641.
  14. Martínez MA, Burgos A, Lafaurie G, Gratz G, Márquez J, Hurtado H, Castellanos J, Munevar JC, Romero MC: Determinación de células T CD3 +, CD4+, CD8+, receptor de las células T familias VB en biopsias de tejido gingival en pacientes con periodontitis crónica. Rev Odontol Mex. (2006); 10(1): 16-23.
  15. Segulier S, Godeau G: Immunohistological and morphometric analysis of cytotoxic T lymphocytes in gingivitis. J Periodontol. (1999); 70 (11): 1383-1391.
  16. Suarez L, Ocampo AM, Dueñas R, Rodríguez A: Relative proportions of T-cell subpopulations and cytokines that mediate and regulate the adaptive immune response in patients with aggressive periodontitis. J Periodontol. (2004); 75 (9): 1209-1215.
  17. Berglundh T, Donati M: Aspects of adaptative host response in periodontitis. J Clin Periodontol. (2005); 6(32 Suppl):87-107.
  18. Yamazaki K, Nakajima T, Aoyagi T: Immunohistological analysis of memory T lymphocytes and activated B lymphocytes in tissues with periodontal disease. J Periodont Res. (1993); 28(5): 324-334.
  19. Gemmel E, Grieco DA, Westerman B, Seymour GJ: Antigen-specific T cell receptor V $\gamma$  expression in Porphyromonas gingivalis specific T cell lines. Oral Microbiol Immunol. (1998); 13(6): 355-361.
  20. Zadeh H, Kreutzer D: Evidence of involvement of superantigens in human periodontal diseases: Skewed expression of T-cell receptor variable regions by gingival T-cell. Oral Microbiol Immunol. (1996); 11(2): 88-95.
  21. Karimzadeh K, Zadeh H: Comparison of gingival and peripheral blood T cell among patients with periodontitis suggests skewing of the gingival T cell antigen receptor VB repertoire. J Clin Res. (1999); 34(8): 445-456.
  22. Ohsawa Y, Yamazaki K, Nakajima T, Hara K: Clonal accumulation of T cell bearing VB6 T-cell receptor in chronic inflammatory periodontal disease. Oral Microbiol Immunol. (2000); 15(4): 211-217.
  23. Nakajima T, Yamazaki K, Hara K: Biased T cell receptor V gene in tissues with periodontal disease. J Periodontal Res. (1996); 31(2): 2-10.
  24. Petit MDA, Hovenkamp E, Hamann D, Roos MT, Van der Velden U, Miedema F, Loos BG: Phenotypical and functional analysis of T cells in periodontitis. J Periodont Res. (2001); 36(4): 214-220.
  25. Yamashita K, Eastcott JW, Smith DJ, Cox DS: Effect of adoptive transfer of cloned Actinobacillus actinomycetemcomitans-specific T helper cells on periodontal disease. Infect Immun. (1991); 59(4): 1529-1534.
  26. Taubman M, Valverde P, Han X, Kawai T: Immune response: The key to bone resorption in

- periodontal disease. (2005); 76 (11 Suppl): 2033-2041.
27. Wassenaar A, Reinhardus C, Abraham-Inpijn L: Cloning, characterization and antigen specificity of T-lymphocyte subsets extracted from gingival tissue of chronic adult periodontitis patients. *Infect Immun.* (1995); 63(6): 2147-2153.
  28. Gemmel E, Seymour GJ: Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *J Dent Res.* (1998); 77(1):16-26.
  29. Ejeil AL, Gaultier F, Igondjo-Tchen S, Senni K, Pellat B: Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol.* (2003); 74(2): 196-201.
  30. Graves DT, Cochran D: The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* (2003); 74(3): 391-401.
  31. Johnson RB, Wood N, Serio FG: Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol.* (2004); 75(1): 37-43.
  32. Babel N, Cherepnev G, Babel D, Tropmann A, Hammer M: Analysis of tumor necrosis factor- $\alpha$ , transforming growth factor- $\beta$ , interleukin-10, IL-6, and interferon- $\gamma$  gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* (2006); 77(12): 1978-1983.
  33. Teng, Y: Protective and destructive immunity in the periodontium: Part 1- Innate and humoral immunity and the periodontium. *J Dent Res.* (2006); 85(3): 198-208.
  34. Teng, Y: Protective and destructive immunity in the periodontium: Part 2- T cell-mediated immunity in the periodontium. *J Dent Res.* (2006); 85 (3): 209-219.
  35. Domínguez MC, Lorenzo N, Barbella A, Hernández MV, Nazabal M, Camacho H: Caracterización de moléculas HLA tipo II y evaluación de citoquinas en pacientes cubanos con artritis reumatoide. *Rev Cub Reumatol.* (2006); 8 (9-10): 347-351.
  36. Manolagas SC, Jilka BL: Bone Marrow, cytokines and bone remodelling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* (1995); 332 (5): 305-311.
  37. Elias JA, Tang W, Howitz MC: Cytokine and hormonal stimulation of human osteosarcoma interleukin- 11 production. *Endocrinology.* (1995); 136 (2): 489-498.