

# Curso temporal de la modulación del eje TLR<sub>4</sub>/NF-κB y preservación de la matriz ósea mediante el bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> en enfermedad periodontal experimental

## Temporal course of the modulation of the TLR<sub>4</sub>/NF-κB axis and bone matrix preservation by AT<sub>1</sub> receptor blockade in experimental periodontal disease

María Gabriela Matos<sup>1a\*</sup>, Anita Israel<sup>2a</sup>, Lourdes Perdomo<sup>3b</sup>,  
Marco Álvarez<sup>4b</sup>, María del Rosario Garrido<sup>5a</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la destrucción progresiva de los tejidos de soporte inducida por lipopolisacáridos (LPS) bacterianos. Aunque el Sistema Renina-Angiotensina (SRA) tisular exacerba la inflamación, su contribución, dependiente del tiempo, a la transición de la señalización aguda al daño estructural crónico es elusiva. Este estudio evaluó el curso temporal de los efectos del valsartán (antagonista de los receptores AT<sub>1</sub>) (7 vs. 14 días) sobre el eje TLR<sub>4</sub>/NF-κB y la preservación de la matriz ósea en un modelo experimental de enfermedad periodontal inducido por LPS en ratas. **Métodos:** Ratas macho Sprague-Dawley fueron divididas en cuatro grupos para cada tiempo experimental (7 y 14 días): Control, LPS, Valsartán (VAL) y LPS+VAL. La enfermedad periodontal se indujo mediante inyecciones locales de LPS de *E. coli* en la gingiva. El VAL se administró

diariamente, con monitoreo del estado normotenso. El tejido gingival se analizó mediante inmunofluorescencia para evaluar la expresión de AT<sub>1</sub>R, TLR<sub>4</sub>, p-p38 MAPK y p-NF-κB. La resorción ósea, la matriz de colágeno y los depósitos de calcio se cuantificaron histopatológicamente mediante las tinciones Tricrómico de Masson y Von Kossa. **Resultados:** El LPS provocó leucocitosis sistémica a los 7 y 14 días. A los 7 días, el tejido gingival mostró un pico molecular agudo, con un marcado incremento de la densidad óptica relativa de TLR<sub>4</sub> y de la activación de p-p38 y p-NF-κB. Este efecto estuvo presente aun a los 14 días, la exposición crónica resultó en una pérdida ósea alveolar significativa, un desbalance de la relación RANKL/OPG y una reducción drástica de las fibras de colágeno. El tratamiento con valsartán revirtió significativamente la leucocitosis en ambos tiempos sin alterar la presión arterial media. A nivel molecular, el VAL atenuó la sobreexpresión temprana de TLR<sub>4</sub> y la activación de p-p38 y p-NF-κB a los 7 días. Como consecuencia de esta inhibición temprana, se logró una reversión significativa del 27,03% de la degradación de la matriz, con preservación del colágeno y de los depósitos de calcio a los 14 días en comparación con el grupo LPS. **Conclusión:** Nuestros hallazgos demuestran una interacción dependiente del tiempo entre las vías AT<sub>1</sub>R y

### ORCID:

<sup>1</sup> [0000-0001-7290-5237](https://orcid.org/0000-0001-7290-5237)

<sup>2</sup> [0000-0003-1812-0759](https://orcid.org/0000-0003-1812-0759)

<sup>3</sup> [0000-0002-9104-3502](https://orcid.org/0000-0002-9104-3502)

<sup>4</sup> [0000-0002-1781-4532](https://orcid.org/0000-0002-1781-4532)

<sup>5</sup> [0000-0001-9662-4405](https://orcid.org/0000-0001-9662-4405)

\*Autor de correspondencia: María Gabriela Matos.  
E-mail: [gbrielamatos@hotmail.com](mailto:gbrielamatos@hotmail.com)

a Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia.  
Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela.

b Sección de Microscopía Electrónica del Instituto Anatómico  
José Izquierdo. Facultad de Medicina. Universidad Central  
de Venezuela, Caracas-Venezuela.

Recibido: 10 de abril 2026

Aceptado: 1 de junio 2026

*TLR<sub>4</sub> durante la progresión de la enfermedad periodontal. El bloqueo temprano de AT<sub>1</sub>R con valsartán suprime la señalización inflamatoria aguda (7 días), frenando eficazmente la resorción ósea crónica posterior y la degradación de la matriz (14 días) de forma independiente de la hemodinámica sistémica. Este estudio posiciona el antagonismo del receptor AT<sub>1</sub> como una potente estrategia inmunomoduladora dependiente del tiempo.*

**Palabras clave:** Enfermedad periodontal; Antagonismo del Receptor de Angiotensina II Tipo 1, Valsartán, Vía TLR<sub>4</sub>/NF-κB, Estudio cinético, Degradación de la matriz ósea, Osteoimmunología

## SUMMARY

**Introduction:** Periodontal disease is a chronic inflammatory disease characterized by progressive tissue destruction driven by bacterial endotoxins like lipopolysaccharides (LPS). Although the tissue Renin-Angiotensin System (RAS) is known to exacerbate inflammation, its time-dependent contribution to the transition from acute signaling to chronic tissue damage remains poorly understood. This study evaluated the temporary course of the effects (7 vs. 14 days) of the AT<sub>1</sub> receptor (AT<sub>1</sub>R) antagonist, valsartan, on the TLR<sub>4</sub>/NF-κB axis and bone matrix preservation in a rat model of LPS-induced periodontal disease. **Methods:** Male Sprague-Dawley rats were divided into four groups for each time point (7 and 14 days): Control, LPS, Valsartan (VAL), and LPS+VAL. Periodontal disease was induced by local gingival injections of *E. coli* LPS. VAL was administered daily (normotensive status was monitored). Gingival tissue was analyzed by immunofluorescence for AT<sub>1</sub>R, TLR<sub>4</sub>, p-p38 MAPK, and p-NF-κB expression. Bone resorption, collagen matrix, and calcium deposits were quantified using micro-morphometric analysis, histopathology, Masson's Trichrome, and Von Kossa staining. **Results:** LPS induction triggered systemic leukocytosis and severe tooth mobility at both 7 and 14 days. At 7 days, the gingival tissue exhibited an acute molecular peak, with a marked increase in the relative optical density of TLR<sub>4</sub>, p-p38, and p-NF-κB translocation. This effect was present also by day 14, chronic exposure resulted in significant alveolar bone loss, RANKL/OPG ratio imbalance, and a drastic reduction in collagen fibers and mineralized matrix. Valsartan treatment significantly reversed systemic leukocytosis at both times without affecting mean arterial pressure. Molecularly, VAL attenuated the early upregulation of TLR<sub>4</sub>, p-p38 MAPK, and p-NF-κB activation at day 7. Consequently, this early signaling inhibition led to a significant 27.03% reduction in bone matrix degradation, increased calcium deposition, and preservation of collagen fibers at 14 days compared to the LPS-only group. **Conclusion:** Our findings demonstrate a time-dependent crosstalk between AT<sub>1</sub>R and TLR<sub>4</sub> pathways during periodontal disease progression. Early blockade of AT<sub>1</sub>R with valsartan suppresses acute upstream inflammatory signaling (7 days), thereby halting

*subsequent downstream chronic bone resorption and matrix degradation (14 days), independently of blood pressure. This study highlights AT<sub>1</sub>R antagonism as a potent time-sensitive immunomodulatory strategy for periodontal health.*

**Keywords:** Periodontal disease, Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonism, Valsartan, TLR<sub>4</sub>/NF-κB pathway, Bone matrix degradation, Osteoimmunology

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria crónica y multifactorial, caracterizada por la destrucción progresiva e irreversible de los tejidos de soporte dental, incluidos el ligamento periodontal y el hueso alveolar (1,2). El factor etiológico primario es la acumulación de una biopelícula subgingival patógena, en la que los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias Gram-negativas actúan como potentes patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) (3). El reconocimiento local del LPS por el receptor tipo Toll 4 (TLR<sub>4</sub>) en células residentes e inmunes desencadena una cascada aguda de señalización intracelular aguas abajo (4). Esta cascada activa la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) p38 (5) y promueve la translocación nuclear del factor nuclear kappa B (NF-κB), un regulador transcripcional maestro (4). La activación de este eje induce una robusta "tormenta de citocinas" (que comprende TNF-α, IL-1β e IL-6) y altera la relación biomolecular RANK/RANKL/OPG, desplazando el microambiente tisular hacia la osteoclastogénesis y la degradación de la matriz extracelular (6,7).

Si bien las respuestas inflamatorias agudas son cruciales para la defensa inicial contra los patógenos, la activación de estas vías moleculares conduce a daño tisular crónico (1). La evidencia reciente indica que el Sistema Renina-Angiotensina (SRA) actúa como un amplificador local crítico de la inflamación crónica y del estrés oxidativo (8,9). La Angiotensina II (Ang II), actuando a través del receptor tipo 1 de la angiotensina II (AT<sub>1</sub>R), estimula la NAD(P)H oxidasa, generando especies reactivas del oxígeno (ERO) que transactivan aun

más la vía del TLR<sub>4</sub> (10,11). Aunque nuestros hallazgos previos establecieron que el bloqueo de AT<sub>1</sub>R con valsartán atenúa el perfil inmunológico general (12,13), el curso temporal preciso que rige la interacción (crosstalk) entre AT<sub>1</sub>R y el eje TLR<sub>4</sub>/NF-κB durante la progresión de la inflamación aguda al remodelado óseo crónico irreversible sigue sin estar completamente definida.

Abordar la enfermedad periodontal como un proceso biológico dinámico requiere comprender cómo la inhibición molecular temprana, aguas arriba, se corrobora con los resultados estructurales a largo plazo. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue investigar los efectos dependientes del tiempo (7 frente a 14 días) del bloqueo de AT<sub>1</sub>R con valsartán sobre el curso temporal del eje de señalización TLR<sub>4</sub>/p38-MAPK/NF-κB y su impacto directo en la preservación de la matriz de colágeno y en la resorción ósea alveolar en un modelo experimental de enfermedad periodontal inducida por LPS. Planteamos la hipótesis de que la intervención farmacológica temprana sobre AT<sub>1</sub>R interrumpe selectivamente la señalización inflamatoria aguda (día 7), proporcionando una protección estructural sostenida aguas abajo y la preservación de la matriz ósea a lo largo del tiempo (día 14) de manera independiente de la hemodinámica sistémica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales y Protocolos de Experimentación

Como animales de experimentación se utilizaron ratas macho, de la cepa *Sprague-Dawley*, de 280-300 g de peso corporal, provenientes del Bioterio del Instituto de Medicina Experimental (U.C.V., Caracas), mantenidas con libre acceso al agua y a la comida (Ratarina®) hasta el momento del experimento.

### Inducción de la Enfermedad Periodontal

La enfermedad periodontal se indujo mediante inyecciones repetidas de endotoxina en el tejido gingival, según el método de Ramamurthy y col. (14). La inflamación periodontal se indujo

24 horas antes del inicio del tratamiento con el antagonista de los receptores AT<sub>1</sub> (valsartán; VAL). Las ratas fueron anestesiadas con ketamina al 10% (60 mg/kg) y se inyectó directamente en la encía vestibular entre el primer y el segundo molar 10 μL (1 mg/mL) de LPS de *Escherichia coli* (*E. coli*), purificado cromatográficamente (Sigma, St. Louis), cada dos días, para un total de 4 inyecciones en un período de 7 días de tratamiento, y de 8 inyecciones en el grupo de 14 días de tratamiento. Las ratas control recibieron 4 y 8 inyecciones de solución salina durante el mismo período de tiempo, las ratas fueron distribuidas en los siguientes grupos: (1) CONTROL, (2) LPS, (3) VALSARTÁN (VAL), (4) LPS + VAL (L + V). Veinticuatro horas posteriores a la inyección de la solución salina o del LPS se administró el valsartán por vía oral a una dosis de 10 mg/kg. Se recolectó saliva para la determinación de proteína C reactiva (PCR) y de citocinas proinflamatorias, aproximadamente 500 μL, tanto a los 7 como a los 14 días de tratamiento; esta se congeló a -20 °C hasta el momento de realizar los ensayos. Los experimentos fueron realizados siguiendo las buenas prácticas de manejo de animales de laboratorio y previa aprobación del comité de bioética de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela.

*Procesamiento de Tejidos y Análisis de Inmunofluorescencia.* Al final de cada periodo temporal (días 7 o 14), las ratas fueron sacrificadas bajo anestesia profunda. Los tejidos gingivales mandibulares se disecaron cuidadosamente y se fijaron en paraformaldehído al 4%. Para el análisis molecular, los tejidos de la cohorte de 7 días fueron priorizados para el rastreo mediante inmunofluorescencia de las cascadas de señalización aguas arriba. Las secciones se incubaron con anticuerpos primarios contra AT<sub>1</sub>R, TLR<sub>4</sub>, p-p38 MAPK y p-NF-κB. La densidad óptica relativa y la translocación nuclear de p-NF-κB se cuantificaron mediante un software de análisis de imágenes digitales.

*Histopatología y Morfometría de la Matriz Ósea.* Los bloques óseos mandibulares de la cohorte de 7 y 14 días fueron descalcificados en

EDTA al 10%, incluidos en parafina y seccionados longitudinalmente (5  $\mu$ m). Para evaluar la degradación estructural crónica, las secciones se tiñeron con Tricrómico de Masson para cuantificar las fibras de colágeno y con la tinción de Von Kossa para evaluar la matriz mineralizada y los depósitos de calcio. La resorción ósea alveolar y el número de osteoclastos activos se determinaron histomorfométricamente a lo largo de la cresta alveolar.

### Análisis Estadístico

Los datos se expresan como la media  $\pm$  el error estándar de la media (SEM). Las comparaciones a través de los intervalos de 7 y 14 días entre los cuatro grupos se analizaron mediante un análisis de varianza de dos vías (ANOVA de dos vías), seguido de la prueba post-hoc de Tukey para comparaciones múltiples. La significancia estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Alteraciones Sistémicas y Monitoreo Hemodinámico

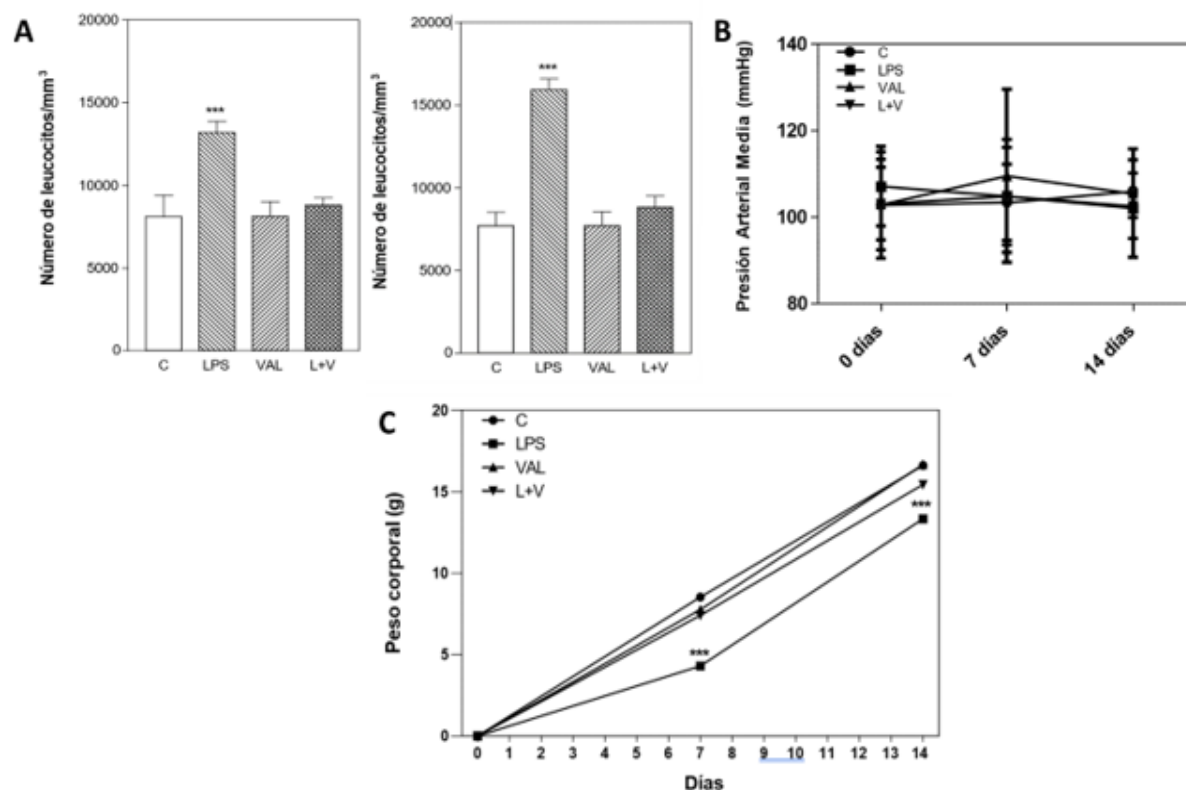
La administración local de LPS indujo una respuesta inmune sistémica significativa, evidenciada por un aumento marcado del recuento total de glóbulos blancos (leucocitosis) y una disminución progresiva del peso corporal, tanto a los 7 como a los 14 días, en comparación con el grupo control ( $p < 0,05$ ). El tratamiento diario por vía oral con valsartán (grupo LPS+VAL) atenuó significativamente la leucocitosis sistémica, mitigó la pérdida de peso corporal en ambos puntos temporales ( $p < 0,05$ ). Notablemente, el monitoreo mediante pletismografía confirmó que la presión arterial media se mantuvo dentro de los rangos fisiológicos en todos los grupos experimentales durante los periodos de 7 y 14 días, lo que demuestra que los efectos protectores del valsartán ocurrieron independientemente de cambios hemodinámicos sistémicos (Figura 1).

### Fase aguda y crónica (días 7 y 14): curso temporal del eje de señalización gingival TLR<sub>4</sub>/p38-MAPK/NF- $\kappa$ B

Tal como se observa en la Figura 2, tanto el día 7 como 14, el análisis morfométrico por inmunofluorescencia del tejido gingival mandibular reveló un pico de activación molecular aguda inducido por el insulto endotoxínico. El grupo LPS mostró una regulación al alza drástica en la densidad óptica relativa del receptor tipo Toll 4 (TLR<sub>4</sub>), junto con un incremento en la expresión del receptor tipo 1 de angiotensina II (AT<sub>1</sub>R). Esta sobreactivación de receptores se correlacionó directamente con un aumento sustancial en la fosforilación de la proteína quinasa p38 activada por mitógenos (p-p38 MAPK) y una translocación nuclear masiva de la subunidad fosforilada del factor nuclear kappa B (p-NF- $\kappa$ B). Consecuentemente, este pico de señalización indujo un perfil local robusto de citocinas proinflamatorias. La intervención farmacológica temprana con valsartán (LPS+VAL) suprimió significativamente la expresión local de AT<sub>1</sub>R y TLR<sub>4</sub>, a los 7 y 14 días. Como resultado, las cascadas intracelulares aguas abajo se interrumpieron eficazmente, como lo demostró una profunda reducción en la activación de p-p38 MAPK y la inhibición de la translocación nuclear de p-NF- $\kappa$ B ( $p < 0,05$ ).

### Fase Crónica (Día 14): Histopatología, Resorción Ósea Alveolar y Degradación de la Matriz

Hacia el día 14, la exposición crónica a LPS provocó una degradación estructural irreversible de la arquitectura periodontal. El análisis histomorfométrico cuantitativo del grupo que recibió solo LPS demostró un desbalance severo en la relación RANKL/OPG, caracterizado por un incremento significativo del ARN/proteico en el número de osteoclastos multinucleados activos a lo largo de la cresta alveolar y una severa resorción ósea alveolar. Notablemente, la inhibición molecular temprana lograda por el valsartán al día 7 se tradujo en una preservación estructural



**Figura 1.** Parámetros clínicos sistémicos y monitoreo hemodinámico durante los ciclos de 7 y 14 días. (A) Recuento total de glóbulos blancos (leucocitos/ $\mu$ L) que muestra la respuesta inmune sistémica aguda a los 7 días (panel izquierdo) y la crónica a los 14 días (panel derecho). (B) Presión arterial media (mmHg) registrada mediante pletismografía no invasiva en la cola. Los datos se expresan como la media  $\pm$  SEM ( $n = 6$  por grupo).  $p < 0,05$  indica significancia estadística (a vs. Control; b vs. grupo LPS; ANOVA de dos vías seguida de la prueba post-hoc de Tukey). VAL: Valsartán; LPS: Lipopolisacárido (C) Variaciones acumuladas del peso corporal (g)

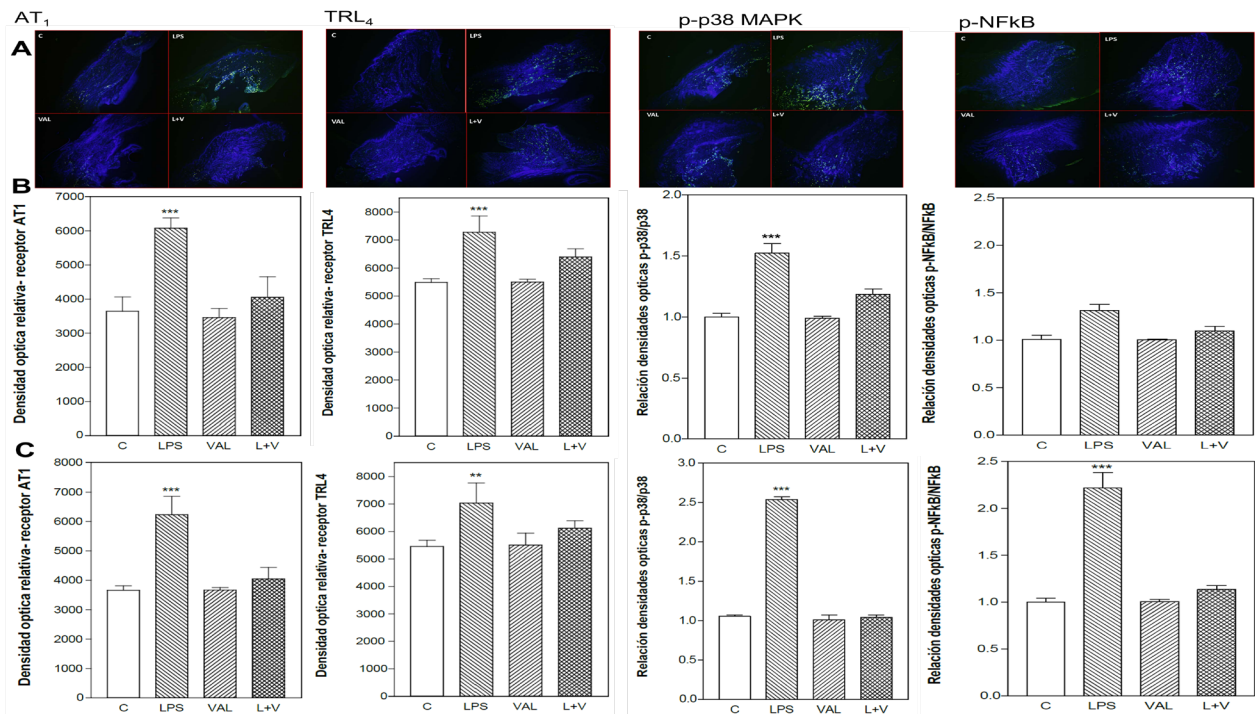
altamente significativa al día 14. Los animales de la cohorte LPS+VAL exhibieron una notable regulación a la baja de la relación RANKL/OPG, lo que se tradujo en una disminución significativa del recuento de osteoclastos activos y en una notable prevención de la pérdida ósea alveolar (Figura 3).

Las tinciones histoquímicas de Tricrómico de Masson y Von Kossa revelaron una pérdida drástica de las fibras de colágeno organizadas y una reducción significativa en la matriz ósea mineralizada y los depósitos de calcio. De manera crucial, la cuantificación histoquímica demostró que el tratamiento con valsartán condujo a una reversión significativa del 27,03% en la degradación de la matriz ósea, evidenciando una densa red de fibras de colágeno preservadas y

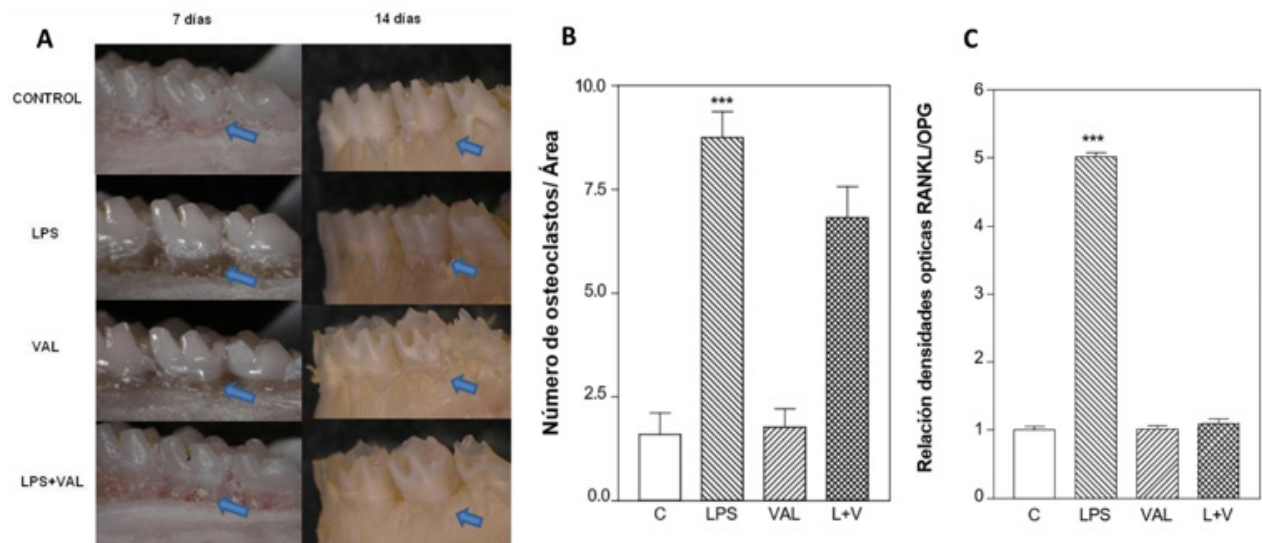
depósitos de calcio restaurados en comparación con el grupo que solo recibió LPS ( $p < 0,05$ ) (Figura 4).

## DISCUSION

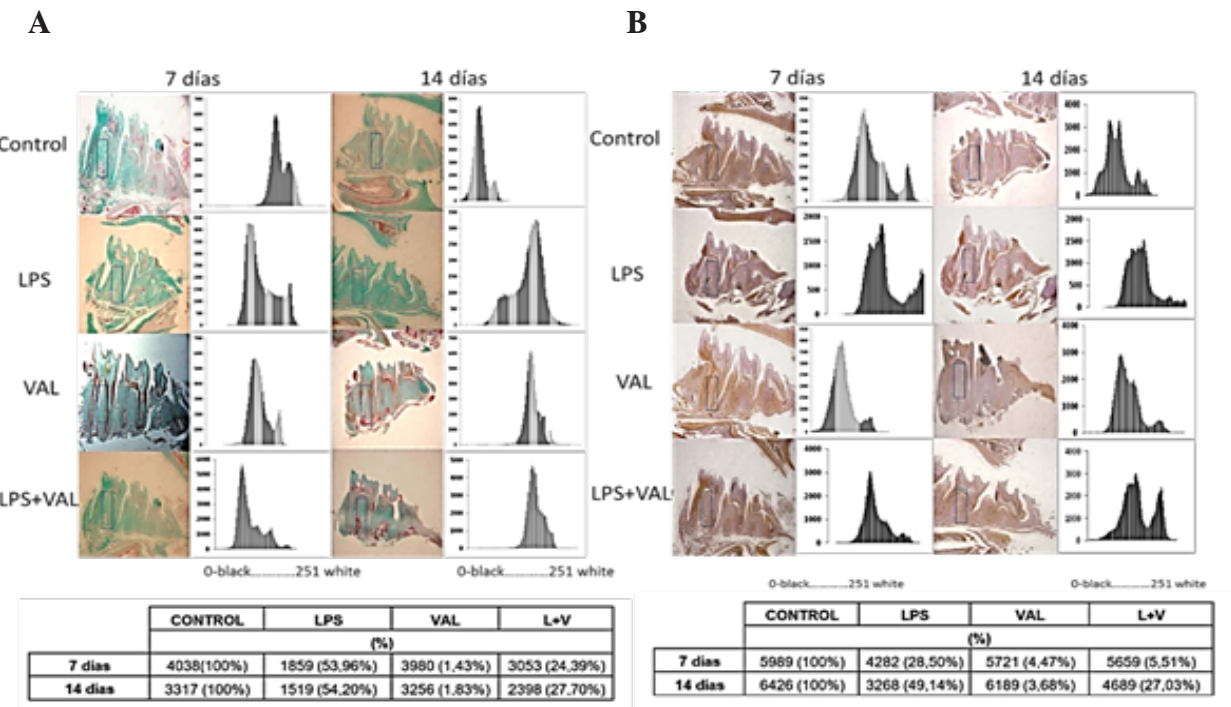
La caracterización del curso temporal de la enfermedad periodontal experimental en periodos de 7 y 14 días proporciona una perspectiva novedosa sobre la capacidad inmunofarmacológica del bloqueo de AT<sub>1</sub>R. Tradicionalmente, la enfermedad periodontal se ha abordado como un proceso infeccioso localizado, gobernado exclusivamente por el infiltrado leucocitario y la activación osteoclástica subsecuente estimulada por los PAMPs (1,2). Sin embargo, nuestros hallazgos



**Figura 2.** Modulación temporal del eje de señalización localizado en TLR<sub>4</sub>/p38-MAPK/p-NF-κB en el tejido gingival mandibular durante las fases aguda y crónica (días 7 y 14). (A) Microfotografías representativas de inmunofluorescencia que muestran la expresión y localización celular de AT<sub>1</sub>R, TLR<sub>4</sub>, p-p38 MAPK y la translocación nuclear de la subunidad transcripcional p-NF-κB (Barras de escala = 50 μm). (B, 7 días) y (C, 14 días). Análisis morfométrico densitométrico que representa la densidad óptica relativa (DOR) cuantificada en las cohortes Control, LPS, VAL y LPS+VAL. Los datos se expresan como la media ± SEM (n = 6)



**Figura 3.** Análisis histomorfométrico cuantitativo de la pérdida ósea alveolar y la señalización osteoclastogénica en la fase crónica (Día 14). (A) Secciones histológicas longitudinales representativas de la cresta alveolar mandibular. Las flechas azules indican zonas de resorción ósea activa y alteraciones en el espacio del ligamento periodontal. (B) Recuento total de osteoclastos multinucleados activos a lo largo de la superficie ósea. (C) Expresión biomolecular de la relación local RANKL/OPG que conduce a la osteoclastogénesis. Los datos se expresan como la media ± SEM (n = 6). Las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) se representan mediante letras distintas



**Figura 4.** Evaluación histoquímica de la degradación de la matriz extracelular y de la preservación estructural mediadas por el bloqueo de AT<sub>1</sub>R a los días 7 y 14. (A) Secciones representativas de la tinción de Tricrómico de Masson que ilustran las redes de fibras de colágeno densas y organizadas y su preservación en la cohorte LPS+VAL. (B) Paneles de tinción histoquímica de Von Kossa que muestran la integridad de la matriz ósea mineralizada y los depósitos de calcio localizados. (Tabla inferior) Análisis cuantitativo que muestra la reversión estructural del 27,03% de la degradación de la matriz ósea lograda mediante la intervención diaria con valsartán, en comparación con la cohorte LPS no tratada. Los datos se expresan como la media ± SEM (*n* = 6; *p* < 0,05)

revelan que la progresión desde la señalización aguda hasta la degradación permanente de la matriz estructural requiere un amplificador intrínseco dentro del tejido conectivo, un papel desempeñado fundamentalmente por el Sistema Renina-Angiotensina (SRA) tisular local, a través de su interacción con el receptor de la inmunidad innata TLR<sub>4</sub> (8–11).

La fase aguda (día 7) corresponde al pico temporal de la transactivación molecular. El desafío local con LPS derivado de *E. coli* induce una regulación al alza severa de TLR<sub>4</sub>, lo que desencadena de inmediato la fosforilación intracelular de p38 MAPK y la subsecuente translocación nuclear de p-NF-κB (4,5). Este interruptor transcripcional es responsable de la “tormenta de citocinas” localizada y de la activación inicial de la vía RANKL/OPG (6,7). El hallazgo más notable en esta etapa es que la

administración diaria de valsartán suprimió de manera significativa la expresión de AT<sub>1</sub>R y TLR<sub>4</sub>. Esto indica una señalización cruzada (*crosstalk*) molecular en la que la Angiotensina II, al actuar a través de AT<sub>1</sub>R, actúa como un mecanismo cooperativo de retroalimentación positiva que estabiliza y amplifica la vía del TLR<sub>4</sub> (10,11). Al interrumpir tempranamente la activación de AT<sub>1</sub>R, el valsartán “desconecta” eficazmente el impulso energético aguas arriba del eje TLR4/p38-MAPK/NF-κB, mitigando la señal inflamatoria antes de que se produzca la pérdida irreversible de la inserción tisular.

Esta intervención molecular temprana, al día 7, explica directamente la notable preservación estructural observada durante la fase crónica, al día 14. En los animales que recibieron solo LPS, la translocación sostenida de p-NF-κB durante 14 días consolida una osteoclastogénesis crónica y

una degradación severa de la matriz extracelular, evidenciada por una pérdida drástica de las fibras de colágeno organizadas y de los depósitos de calcio mineralizado (3,6). Por el contrario, la cohorte tratada con valsartán demostró una reversión significativa del 27,03 % en la degradación de la matriz ósea, caracterizada por haces de colágeno densos y paralelos (Tricrómico de Masson) y nódulos de calcio robustos e intactos (Von Kossa). Este salvamento estructural demuestra que el bloqueo del SRA tisular no se limita a reducir la inflamación en fase fluida, sino que también protege activamente la integridad estructural del periodonto al normalizar la relación RANKL/OPG y prevenir la resorción ósea osteoclástica activa (7).

De manera crucial, todas las acciones protectoras moleculares e histoquímicas del valsartán se observaron en animales que mantuvieron un estado normotenso fisiológico estable durante los ciclos de 7 y 14 días. Este fenómeno rompe el dogma clínico convencional que restringe el uso de los antagonistas de los receptores de Angiotensina II (ARA-II) al manejo cardiovascular sistémico (8,9). Demuestra inequívocamente que los efectos anti-periodontíticos del valsartán están mediados por mecanismos inmunomoduladores directos, locales y específicos de tejido, en lugar de modificaciones hemodinámicas sistémicas (9). En consecuencia, estos datos respaldan firmemente el concepto de reposicionamiento de fármacos (*drug repurposing*) del valsartán, posicionando a los ARA-II como candidatos terapéuticos potentes, rentables y altamente accesibles para controlar trastornos osteoimmunológicos destructivos locales sin alterar la presión arterial sistémica.

En conclusión, la evaluación del curso temporal de la enfermedad periodontal experimental en ventanas temporales de 7 y 14 días demuestra que la progresión de la enfermedad sigue un perfil dinámico bien definido, en el que la activación molecular temprana aguas arriba precede y conduce directamente a la degradación crónica de la matriz extracelular ósea. El bloqueo farmacológico diario del receptor  $AT_1$  con valsartán atenúa significativamente la enfermedad periodontal inducida por endotoxinas

al interrumpir selectivamente la interacción (*crosstalk*) molecular entre las vías de señalización de  $AT_1R$  y  $TLR_4/p38$ -MAPK/NF- $\kappa$ B durante la fase aguda (día 7), acción que persiste hasta el día 14 de tratamiento. De manera crucial, esta inhibición molecular temprana se traduce en una preservación estructural altamente significativa del 27,03 % de la matriz ósea durante la fase crónica (día 14), lo que protege las fibras de colágeno organizadas y los depósitos de calcio mineralizado. Asimismo, debido a que estas propiedades inmunomoduladoras y protectoras del tejido ocurrieron de forma independiente de modificaciones hemodinámicas sistémicas, nuestros hallazgos rompen con los paradigmas clínicos convencionales y respaldan firmemente el potencial terapéutico del antagonismo local de  $AT_1R$  como un candidato idóneo para el reposicionamiento de fármacos en el control de trastornos osteoimmunológicos destructivos.

## REFERENCIAS

1. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):30-44.
2. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.
3. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55(1):21-31.
4. Zhang G, Ghosh S. Toll-like receptor-mediated NF- $\kappa$ B activation: a phylogenetically conserved paradigm in innate immunity. *J Clin Invest*. 2001;107(1):13-19.
5. Keyse SM. Protein phosphatases and the regulation of mitogen-activated protein kinase signalling. *Curr Opin Cell Biol*. 2000;12(2):186-92.
6. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from conventional concepts to bioinformatics-based host-microbe interaction cascades. *J Dent Res*. 2010;89(12):1349-63.
7. Matos MG, Perdomo L, Álvarez M, Israel A, Garrido MR. Papel del receptor  $AT_1$  de la angiotensina II en la remodelación ósea que ocurre durante la periodontitis experimental en la rata. *Rev Fac Farm UCV*. 2015;78(1-2):84-93.

8. Saavedra JM. Angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor blockers as treatments for inflammatory diseases. *Clin Sci*. 2012;123(5):299-314.
9. Zhou J, Ando H, Macova M, Dou J, Saavedra J. Angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor blockade abolishes brain microvascular inflammation and heat shock protein responses in hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25(7):878-86.
10. Matos MG, Billet B, Mathinson Y, Israel A, Garrido MR. Generación de especies reactivas de oxígeno en la periodontitis experimental en la rata. Papel del receptor AT<sub>1</sub> y la NADP(H) oxidasa. *Rev Fac Farm UCV*. 2013;76(1-2):58-66.
11. Zhang H, Ding J, Fan Q, Liu S. TRPC6 up-regulation in Ang II-induced podocyte apoptosis might result from ERK activation and NF-kappaB translocation. *Exp Biol Med*. 2009;234(9):1029-36.
12. Matos MG, Israel A, Billet E, Garrido MR. Efecto del valsartán sobre los niveles de citocinas y quimiocinas salivares en la enfermedad periodontal experimental. *Rev Fac Farm UCV*. 2018;82(1):27-45.
13. Matos MG, Álvarez M, Perdomo L, Israel A, Garrido MR. Efecto del valsartán sobre las vías de señalización del receptor TLR<sub>4</sub> en la enfermedad periodontal experimental. *Rev Fac Farm UCV*. 2020;83(1-2):57-71.
14. Ramamurthy NS, Xu JW, Chapple CC, McNamara TF, Golub LM. Inhibition of alveolar bone resorption by tetracyclines in rats with experimental periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 1985;20(4): 386-393.