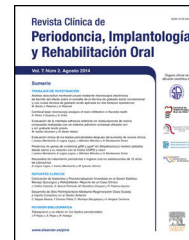




Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral

www.elsevier.es/piro



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Péptidos antimicrobianos y mediadores lipídicos: rol en las enfermedades periodontales



María A. Michea^a, Constanza Briceño^a, Marcela Alcota^b y Fermín E. González^{b,c,d,*}

^a Programa de Especialización Profesional en Periodoncia, Escuela de Graduados, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Departamento de Odontología Conservadora, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^c Laboratorio de Inmunología Experimental y Cáncer, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^d Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia, Santiago, Chile

Recibido el 1 de abril de 2015; aceptado el 3 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 7 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad periodontal;
Péptido antimicrobiano;
Resolvina D1;
Protectina D1

Resumen En la actualidad existe consenso en que el daño de los tejidos de soporte dentario que se produce durante la periodontitis es un proceso complejo en el cual la presencia de los patógenos periodontales es necesaria, pero no suficiente, para explicar en su totalidad la extensión y severidad de dicho daño. Asimismo, la destrucción del tejido de soporte periodontal es en gran medida producida por el desbalance de la respuesta inmune generada por el paciente frente a antígenos y factores de virulencia derivados de los patógenos periodontales. Esta respuesta inmune, desencadenada por las bacterias periodontopatógenas, incluye tanto mecanismos asociados a inmunidad innata como adaptativa, siendo el rol de los péptidos antimicrobianos y mediadores lipídicos aspectos relacionados con ambas ramas de la inmunidad y que no han sido completamente dilucidados en relación con sus mecanismos de acción contra los patógenos periodontales. En esta revisión se describe el rol de los péptidos antimicrobianos y de los mediadores lipídicos en la enfermedad periodontal, enfocándonos en su contribución tanto a la protección como a la destrucción del tejido de soporte dentario durante la infección periodontal. Se destaca además la importancia de considerarlos dentro del complejo escenario de la respuesta inmune durante las enfermedades periodontales, ya que forman parte fundamental de la respuesta inmune del hospedero. Analizar la enfermedad periodontal ampliando la perspectiva de estudio a este tipo de moléculas que participan de la respuesta inmune permitirá en el futuro lograr un nuevo enfoque terapéutico de las enfermedades periodontales.

© 2016 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgonzalez@u.uchile.cl (F.E. González).

KEYWORDS

Periodontal disease;
Antimicrobial
peptide;
Resolvin D1;
Protectin D1

Antimicrobial peptides and lipid mediators: Their role in periodontal diseases

Abstract Currently, there is consensus that the damage of the tooth support tissues that occurs during periodontitis is a complex mechanism, in which the presence of specific periodontal pathogens is necessary, but not sufficient, to fully explain the extent and severity of the observed periodontal destruction. Moreover, the destruction of periodontal support tissue is largely the effect of the imbalance in the patient immune response, triggered by periodontal pathogen-derived antigens and virulence factors. The immune response elicited by periodontal pathogenic bacteria includes mechanisms associated with both innate and adaptive responses, where the role of antimicrobial peptides and lipid mediators are related to these two arms of immunity, and have not been fully elucidated in relation to their mechanisms of action against periodontal pathogens. In this review, a discussion is presented on the characteristics of these molecules and their role in periodontal disease in relation to both protection and destruction of tooth supporting tissue during periodontal infection. The relevance of considering these mediators within the complex scenario of the immune response during periodontal diseases is also highlighted, since they are a fundamental part of the host immune response. Periodontal diseases should be analysed in a broader perspective, where the study of these types of molecules involved in the immune response of periodontal tissues, may help to develop new therapeutic approaches to periodontal diseases in the future.

© 2016 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Actualmente se han descrito alrededor de 1.200 péptidos antimicrobianos, los cuales están ampliamente distribuidos en los reinos animal y vegetal. Se estima que existen desde el inicio de la evolución de la respuesta inmune, constituyendo una parte esencial de la inmunidad innata de los organismos multicelulares¹. Los péptidos antimicrobianos han demostrado poseer actividad tanto contra bacterias gram positivas como gram negativas, así como también contra hongos y virus, y su principal objetivo es actuar como medio de defensa en contra de los factores de virulencia de diversos microorganismos, con un mecanismo de acción antimicrobiano. Los principales péptidos antimicrobianos que se han descrito son las defensinas, catelicidinas y lactoferrinas². Los mediadores lipídicos, en cambio, son moléculas derivadas de ácidos grasos con funciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, así como preresolutivas o señales de término del proceso inflamatorio. Este último concepto se relaciona con que no solo inhiben la infiltración de células polimorfonucleares en el tejido inflamado, reduciendo su número significativamente, sino que además facilitan la eliminación de restos celulares, tanto derivados de patógenos como de células apoptóticas, gracias al aumento del reclutamiento de macrófagos, previniendo así la progresión de una respuesta inflamatoria aguda en una crónica³. Los mediadores lipídicos más estudiados son moléculas conocidas como resolvinas, protectinas y lipoxinas.

El rol inmunológico que cumplen tanto los péptidos antimicrobianos como los mediadores lipídicos ha sido estudiado en diversas enfermedades, dentro de las cuales están las enfermedades periodontales. A continuación se describirán las principales características de estas moléculas y su rol en

la respuesta inmune que se desencadena en las enfermedades periodontales.

Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos contienen en su estructura secuencias de entre 12 y 50 aminoácidos. Se les atribuye importantes propiedades antibióticas y la resistencia bacteriana a estos péptidos es poco común. La mayoría de ellos son moléculas catiónicas con regiones hidrofóbicas, característica que les permite unirse a la membrana plasmática bacteriana y efectuar su mecanismo de acción bactericida. Dependiendo de su tamaño, estructura y la organización de aminoácidos que los conforman estas moléculas peptídicas se agrupan en 3 familias: defensinas, catelicidinas y lactoferrinas^{2,4,5}.

Defensinas

Las defensinas son péptidos antimicrobianos expresados principalmente por células epiteliales y neutrófilos, siendo secretados en fluidos biológicos tales como orina, fluidos bronquiales, secreciones nasales, saliva y fluido gingival crevicular (FGC)⁶⁻⁸. Se ha identificado además que son secretadas por las células de Paneth en el intestino delgado, y por células del epitelio bucal, tanto en condiciones inflamatorias como neoplásicas^{9,10}. Las defensinas se encuentran en 2 formas, las alfa defensinas o *human neutrophil proteins* (1, 2 y 3), de origen intestinal y neutrofílico y las beta defensinas o *human β -defensin* (hBD1, hBD2 y hBD3), de origen epitelial general. Los genes que codifican para alfa y beta defensinas están localizados en el brazo corto del cromosoma 8 (8p23)¹¹. Las beta defensinas fueron aisladas

por primera vez en humanos a partir de plasma sanguíneo en 1995¹². En mucosa bucal sana se encuentra la expresión de las hBD1 y hBD2, sin embargo, la mayor expresión de hBD1 se observa en la zona del margen gingival y asociado a una mayor presencia de biofilm, así como también en el epitelio del surco en condiciones inflamatorias. Si bien existe una expresión basal de defensinas por los tejidos gingivales, la activación simultánea de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), tales como los receptores de dominio de oligomerización de nucleótidos (NOD) y de los receptores tipo Toll (TLR), gatillada por diversos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) provenientes de los patógenos periodontales, induce un aumento en la producción de defensinas por parte de las células epiteliales gingivales, reforzando así su potencial contribución a la respuesta inmune¹³. Diamond et al. comprobaron que la expresión de los genes hBD1 y hBD2 es mayor en tejidos inflamados que en tejidos sanos⁹. Adicionalmente, las hBD2 y hBD3 son expresadas en tejidos bucales tanto inflamados como sanos, sugiriendo que tienen un rol importante en la respuesta inmune innata de la cavidad bucal, tanto en la mantención de la salud de estos tejidos como en condiciones patológicas. Por su carácter catiónico, su mecanismo de acción está dado por la interacción con los fosfolípidos aniónicos de la membrana celular y con paredes celulares aniónicas, lo que genera inestabilidad o alteración estructural con aumento de la permeabilidad celular, pérdida del equilibrio osmótico y del potencial de membrana¹⁴. Es así como tanto hBD1 como hBD2 tienen actividad bactericida contra patógenos como *Capnocytophaga* spp. hongos como *Candida albicans* y virus como el adenovirus humano, virus herpes simple tipo 1 y el virus de la influenza tipo A¹⁵.

Catelicidinas

Las catelicidinas son un tipo de péptidos antimicrobianos que derivan de pre-péptidos conocidos como catelinas. Se las describe con el mismo mecanismo de acción que las defensinas, específicamente con unión a los lipopolisacáridos bacterianos, pero además con capacidad quimiotáctica sobre monocitos, neutrófilos y linfocitos T CD4⁺, inhibiendo la respuesta celular inducida por células CD4⁺ mediante la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y óxido nítrico¹⁶. Poseen actividad antiviral contra el virus de la influenza A, uniéndose directamente al virus y alterando su membrana¹⁵. También son producidas por queratinocitos orales y neutrófilos y se encuentran en cantidades aumentadas en FGC, donde su expresión es estimulada por diferentes patógenos periodontales. Puklo et al. describieron el rol de la catelicidina humana LL-37 (LL-37) en relación con periodontitis crónica y agresiva, sugiriendo su actividad antimicrobiana¹⁷. El importante rol protector del periodonto de LL-37 frente al desafío bacteriano se ha evidenciado a través del síndrome de Kostmann, donde los pacientes sufren de neutropenia severa congénita con manifestaciones clínicas tales como periodontitis severa debido a la ausencia de este péptido antimicrobiano. Se ha demostrado además que la ausencia de LL-37 está asociada con la mayor prevalencia de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y con manifestaciones tempranas de periodontitis agresiva¹⁸.

Lactoferrinas

Las lactoferrinas también corresponden a péptidos antimicrobianos que forman parte de la inmunidad innata presente en secreciones exocrinas, tales como saliva, lágrimas y leche. Al igual que las defensinas y catelicidinas, las lactoferrinas están presentes en los gránulos de los neutrófilos desempeñando un rol activo en la respuesta inmune del hospedero¹⁹. Tienen diversas funciones, tales como actividad antimicrobiana contra *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*²⁰. Por otro lado, en la cavidad bucal tienen la propiedad de regular la homeostasis del hierro presente en la saliva, encontrándose así lactoferrina libre o lactoferrina unida a hierro. Esta propiedad les confiere importantes características bacteriostáticas, debido a que su gran afinidad por el hierro provoca la depleción relativa de este nutriente, que es vital para el crecimiento de numerosas especies bacterianas²¹, inhibiendo así la adhesión bacteriana y, por lo tanto, la formación del biofilm. Un estudio *in vitro* utilizando *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis* en medios de cultivo específicos para cada especie, demostró que la presencia de lactoferrina inhibe la unión inicial de *Streptococcus gordonii*, pero no la de *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis* cuando están cultivados como monoespecies. Sin embargo, en los cultivos duales *Streptococcus gordonii*/*Fusobacterium nucleatum* o *Streptococcus gordonii*/*Porphyromonas gingivalis*, la presencia de lactoferrina sí alteró la unión inicial²¹. Así, el efecto de la lactoferrina es esencial para prevenir la formación de biofilm al reducir la unión de las bacterias orales a superficies, haciéndolas más susceptibles a los mecanismos de remoción de la saliva. También se ha observado que puede inhibir la adhesión *in vitro* de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Prevotella intermedia* a fibroblastos y células epiteliales de manera dosis dependiente²².

Mediadores lipídicos proinflamatorios

El desafío bacteriano en los tejidos del hospedero, un traumatismo o una herida desencadena la síntesis de mediadores lipídicos endógenos en las células de los tejidos afectados, los cuales inician diversos signos de inflamación aguda tales como vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y quimiotaxis³. Esta respuesta inflamatoria inicial actúa como una primera señal de alarma para proteger al hospedero e idealmente resolver la inflamación; sin embargo, en la mayoría de las enfermedades periodontales la inflamación no se resuelve en esta etapa inicial, derivando en una inflamación crónica. Algunos ejemplos de mediadores lipídicos endógenos clásicos durante el proceso inflamatorio son la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos a partir de eicosanoides, moléculas lipídicas originadas de la oxigenación del ácido araquidónico presente en las membranas celulares, tanto de células del epitelio como de células que se encuentran infiltrando el sitio inflamado. Estas moléculas forman parte fundamental de la respuesta inmune del hospedero actuando como moléculas de comunicación intercelular, reduciendo la infiltración de neutrófilos y aumentando el reclutamiento de macrófagos para que fagociten los

patógenos y los neutrófilos en apoptosis, reduciendo la inflamación y el daño tisular²³.

Prostaglandinas y leucotrienos

Las prostaglandinas son moléculas lipídicas sintetizadas a partir de eicosanoides por la acción de la enzima ciclooxigenasa. Constituyen una familia de mediadores celulares con funciones diversas, entre las cuales está intervenir en la respuesta inflamatoria con una función proinflamatoria, provocando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, lo que favorece el mecanismo de diapédesis de los leucocitos y su llegada al territorio afectado. Estas células inmunes que comienzan a formar el infiltrado inflamatorio, por ejemplo frente al desafío bacteriano de *Fusobacterium nucleatum*, también sintetizan estos mediadores lipídicos, generando así tanto la amplificación en la producción de estas biomoléculas como de sus efectos²⁴. Las prostaglandinas estimulan la síntesis de leucotrienos a partir de ácido araquidónico, potenciando aún más el proceso inflamatorio. Diversos estudios señalan que la prostaglandina E₂ (PGE₂) tendría un rol fundamental en la patogénesis de las enfermedades periodontales^{25,26}. En relación con esto, se ha detectado concentraciones elevadas de PGE₂ de hasta 10 veces en muestras de encía y FCG de pacientes con gingivitis y periodontitis en comparación con muestras provenientes de sujetos sanos. También se ha descrito que PGE₂ posee la capacidad de inducir la actividad osteoclástica, así como la reabsorción ósea que se observa en la periodontitis^{26,27}.

Los leucotrienos son sintetizados a partir de eicosanoides por la enzima lipooxigenasa, principalmente en neutrófilos, pero además por eosinófilos, macrófagos, linfocitos T y queratinocitos, actuando además como una potente molécula quimiotáctica para neutrófilos, lo que amplifica aún más la inflamación aguda²⁸. Regulan la producción de diversas citoquinas en linfocitos T, por lo tanto también se le atribuye funciones inmunorreguladoras²⁹. En pacientes con periodontitis su concentración está aumentada en la saliva y FGC, encontrándose una disminución de la concentración luego del tratamiento periodontal activo, lo que sugiere un rol en la progresión de la enfermedad periodontal^{30,31}. Por otro lado, tanto prostaglandinas como leucotrienos estimulan la síntesis de otros tipos de mediadores lipídicos tales como lipoxinas, resolvinas y protectinas que favorecen la resolución de los procesos inflamatorios^{18,28}.

Mediadores lipídicos prorrresolutivos

Lipoxinas

Las lipoxinas son mediadores lipídicos que también derivan del ácido araquidónico y que poseen propiedades tanto antiinflamatorias como prorrresolutivas²⁸. Son generadas principalmente dentro del lumen vascular por interacciones plaqueta-leucocitarias durante la respuesta inflamatoria. La biosíntesis de lipoxinas se realiza, entre otros tipos celulares, en células epiteliales, endotelio vascular y leucocitos mediante las lipooxigenasas, interacciones que son reguladas por citoquinas específicas¹³. Lipoxina A₄ (LXA₄) provee potentes señales a diferentes tipos de células tales

como neutrófilos y monocitos, en los cuales bloquea la liberación de citoquinas proinflamatorias tales como el TNF- α e IL-1 β , inhibiendo así el tráfico de neutrófilos hacia el sitio anatómico afectado. Se ha encontrado que LXA₄ es secretada por macrófagos y que además estimula su actividad fagocítica, lo que implica un importante mecanismo prorrresolutivo ayudando a restaurar la homeostasis tisular³.

En los últimos años se han identificado nuevas familias de mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación, estudiándose su rol y funcionamiento como señales de término del proceso inflamatorio e inducción de los mecanismos de reparación tisular. Estos mediadores lipídicos derivan de ácidos grasos esenciales poliinsaturados de la serie omega-3, tales como el ácido linolénico y el alfa-linolénico³². Dentro de este grupo de mediadores lipídicos se encuentran las denominadas resolvinas y protectinas, capaces de modular la duración y magnitud de la inflamación aguda. Con propiedades antiinflamatorias y prorrresolutivas, detienen la infiltración de neutrófilos y promueven su apoptosis, revierten la vasodilatación y permeabilidad vascular, promueven los mecanismos de defensa antimicrobiana y coordinan la limpieza de las células inflamatorias mediante la fagocitosis por macrófagos, limitando así la progresión de una inflamación aguda en una crónica, y evitando un mayor daño de los tejidos, por lo que podrían estar fuertemente relacionados en el control de las enfermedades periodontales³³.

Resolvinas

Las resolvinas son potentes mediadores prorrresolutivos de la inflamación, de donde deriva su nombre, existiendo 2 formas químicas, las series E y D. Tanto resolvinas E1 (RvE1) como resolvinas E2 (RvE2) inhiben significativamente la migración transendotelial de neutrófilos hacia la periferia³. Adicionalmente, se ha descrito que RvE1 y RvE2 tendrían funciones protectoras en las enfermedades periodontales, previniendo el establecimiento de una respuesta crónica luego de la infección por patógenos periodontales, tales como *Porphyromonas gingivalis*. En un estudio del año 2006 Hasturk et al. evaluaron el potencial de RvE1 como molécula prorrresolutiva inflamatoria para el tratamiento de la periodontitis³⁴. En este trabajo se evaluó *in vivo* la destrucción de tejidos duros y blandos en periodontitis experimental en conejos, y utilizando la infección con *Porphyromonas gingivalis* para inducir la periodontitis. El tratamiento incluyó RvE1 como monoterapia, concluyéndose que la aplicación tópica de RvE1 favoreció la resolución completa de la inflamación periodontal y el restablecimiento clínicamente visible de los tejidos blandos y duros. También mejoró la apariencia irregular, edematosa e hiperémica de la encía y se produjo un crecimiento óseo mayor a los niveles presentados en la enfermedad de base, estimándose que RvE1 promovería la regeneración del tejido periodontal y óseo³⁴. Las resolvinas de la serie E forman parte de los gránulos de los neutrófilos, estimulan a los macrófagos a sus funciones fagocíticas y además a las células dendríticas³. En relación con las resolvinas de la serie D se han descrito 4 tipos, de RvD1 a RvD4. También son capaces de inhibir la infiltración de neutrófilos y estimulan la fagocitosis de los macrófagos³⁵.

Protectinas

Al igual que las resolvinas, las protectinas son mediadores prorrresolutivos de la inflamación. Son sintetizadas por tejidos neurales y por células mononucleares sanguíneas como linfocitos T helper 2 (Th2)²¹, siendo la más estudiada la protectina D1 (PD1) en inflamación pulmonar³⁶. Su nombre alude a la función de protección en el proceso inflamatorio que se ha observado en estos mediadores lipídicos. PD1 actuaría en sinergia con RvE1, potenciando sus acciones, describiéndose que PD1 reduce la producción de citoquinas proinflamatorias, bloquea el reclutamiento de neutrófilos y linfocitos T y promueve la apoptosis de ambos³⁷. La administración de PD1 disminuye los niveles de LXA₄ y PGE₂³⁶. Se ha estudiado el uso tópico de protectinas y resolvinas como mediadores prorrresolutivos de la inflamación periodontal, ya que pueden eliminar las células inflamatorias y neutralizar mediadores proinflamatorios³⁸.

Péptidos antimicrobianos y mediadores lipídicos en la respuesta inmune contra las enfermedades periodontales

El complejo escenario inmunopatológico presente en las enfermedades periodontales está dado no solo por la participación de múltiples moléculas como citoquinas, péptidos antimicrobianos o mediadores lipídicos, sino también por distintos tipos de células y sus variadas interacciones tanto de la respuesta inmune innata como adaptativa. Esta serie de interacciones desencadenan una serie de mecanismos dirigidos a la eliminación bacteriana y resolución de la infección. Sin embargo, los factores de virulencia específicos de los patógenos periodontales, junto a la susceptibilidad del hospedero, tienen la potencialidad de ir desarrollando un ambiente inflamatorio que, si se perpetúa en el tiempo de manera crónica y sin la efectiva eliminación bacteriana, produce la destrucción progresiva de los tejidos periodontales¹⁵.

En relación con el tipo de moléculas presentes en la respuesta inmunoinflamatoria de las enfermedades periodontales, Garlet et al. plantearon la idea de que las citoquinas no solo tienen un rol como mediadores proinflamatorios, sino que además las mismas citoquinas podían tener funciones antiinflamatorias en la patogénesis de la enfermedad periodontal¹³. La descripción de este rol dual permite entender y explicar mejor la destrucción de los tejidos de protección y de soporte periodontal ante el desafío bacteriano. Se ha descrito que la presencia de bacterias no es suficiente para explicar todo el daño existente en los tejidos periodontales, por ejemplo en las formas más severas de periodontitis crónica, lo que permite entender que este grado de destrucción está dado además por la propia respuesta inmune del hospedero³⁹. En este sentido, podría interpretarse que la no eliminación de los patógenos periodontales provoca una cronicidad en el proceso inflamatorio que no va a ser suficiente para eliminar la infección, y que la consecuente destrucción de los tejidos periodontales es superior a la función defensiva antimicrobiana. En este contexto se ha establecido que los mediadores lipídicos prorrresolutivos protegen a los tejidos de daños colaterales,

estimulando la eliminación del debris inflamatorio y promoviendo la defensa antimicrobiana^{17,40}.

Hay un rol indiscutible tanto de las citoquinas como de los mediadores pro y antiinflamatorios de manera simultánea y que van amplificando la respuesta inmune. Sin embargo, no debe dejarse de lado el importante rol protector de los péptidos antimicrobianos y de los mediadores lipídicos en la enfermedad periodontal, los cuales pueden ser secretados gracias a la inducción de estas mismas citoquinas³⁸. El mecanismo de acción de las prostaglandinas ha sido descrito clásicamente en la etapa aguda de la inflamación, demostrándose que no solo son capaces de inducir la producción de resolvinas, protectinas y lipoxinas²⁶, sino que además pueden estimular la reabsorción ósea¹⁵. Resolvinas, protectinas y lipoxinas, con sus propiedades antiinflamatorias y prorrresolutivas pueden evitar la progresión de la enfermedad periodontal, ya que limitan la llegada de leucocitos, disminuyen la permeabilidad vascular y favorecen la disminución de las células inflamatorias presentes en el tejido periodontal afectado.

¿Cuál es el rol de los péptidos antimicrobianos y de los mediadores lipídicos prorrresolutivos en la inmunopatogenia de las enfermedades periodontales? En el caso de las defensas, que han sido las moléculas más estudiadas dentro de este grupo, desempeñan un rol importante en la respuesta inmune innata. El desafío bacteriano provoca una respuesta inflamatoria inicial, con el consecuente reclutamiento de neutrófilos en el sitio de la infección, los cuales realizan la fagocitosis de los patógenos periodontales y la secreción del contenido de sus gránulos, como citoquinas, proteasas, quimioquinas y especies reactivas de oxígeno, para proteger al hospedero e idealmente limitar la infección. En relación con las defensas, se estipula que hBD1 está de manera constitutiva en el organismo, no aumentando frente a infecciones. Lo contrario ocurre con hBD2 y hBD3, que serían defensas inducibles que aumentan su expresión durante las infecciones periodontales. Se ha descrito, en modelos de cultivos celulares, que la expresión de defensas es estimulada por diversas citoquinas como IL-1 α , IL-1 β y TNF α , por PAMPs de *Cándida albicans*, bacterias tanto gram positivas como gram negativas, lipopolisacáridos y otros glucopéptidos de origen bacteriano^{13,15}. Se ha establecido además su capacidad de inducir la quimiotaxis de monocitos. Una de las vías por medio de la cual se desencadena la transcripción de defensas es a través del receptor TLR2, activado por lipopolisacáridos bacterianos⁴¹ se ha descrito la secreción de defensas por parte de células del epitelio bucal a través de la estimulación de citoquinas secretadas por macrófagos y células dendríticas. Lu et al.⁴², en un estudio para determinar los niveles de hBD3 en biopsias de tejidos gingivales de sujetos con periodontitis crónica versus sujetos sanos, a través de técnicas de inmunohistoquímica *in situ*, reportaron que hBD3 se detectó en el 88% de las muestras con periodontitis y que se encuentra confinado al epitelio gingival. Lo anterior sugiere que la expresión adecuada de hBD3 puede contribuir al mantenimiento de la homeostasis en el tejido periodontal, posiblemente a través de su potente efecto antimicrobiano y promoción de la respuesta inmune adaptativa.

Al igual que las defensas, las catelicidinas se encuentran en los gránulos de los neutrófilos y son secretadas por células epiteliales cuando hay un ambiente inflamatorio

iniciado por PAMPs derivados del biofilm subgingival. También se les atribuye función de quimiotaxis sobre neutrófilos y linfocitos T CD4⁺. Su estructura lineal la hace blanco fácil de proteasas bacterianas. Un aspecto importante de destacar es la característica que poseen estos péptidos de presentar una baja resistencia bacteriana, situando a defensinas y catelicidinas como eventuales candidatas para la investigación y el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos. En este sentido, se puede explorar la posibilidad de administración tópica o sistémica, evaluando posibles ventajas sobre algunos antibióticos de uso actual³⁸.

Otro de los péptidos antimicrobianos que también se encuentra en los gránulos de los neutrófilos es lactoferrina, siendo liberada cuando estos son activados por patógenos periodontales. El nivel de lactoferrinas se correlaciona con el número de neutrófilos presentes en las lesiones periodontales y se propone a esta molécula como un marcador bioquímico de actividad de la destrucción periodontal²². Adicionalmente, se ha sugerido que lactoferrina contribuye a los mecanismos de defensa en la mucosa debido a la evidencia que muestra que retrasa el crecimiento *in vitro* de distintas especies de bacterias y hongos²².

El rol de las prostaglandinas en las enfermedades periodontales está dado por su capacidad de estimular el reclutamiento de neutrófilos en el sitio de desafío bacteriano a través del aumento de la permeabilidad vascular en el tejido, mientras que los leucotrienos facilitan su quimiotaxis, por lo que ambos mediadores lipídicos actuarían de forma cooperativa en el desencadenamiento del proceso inflamatorio de los tejidos periodontales. De esta forma, se produce más infiltración leucocitaria, donde la respuesta inmune innata no logra restablecer la homeostasis de los tejidos, teniendo ambos un rol proinflamatorio y eventualmente en la progresión de la enfermedad^{3,30,31}.

La función prorresolutiva por parte de los mediadores lipídicos, como resolvinas y protectinas, no debe considerarse como un proceso pasivo, dado solo por la capacidad de reparar y devolver los tejidos a sus funciones normales, sino que actúan como activos mediadores prorresolutivos³⁸, por lo tanto deben considerarse, al igual que las citoquinas, dentro del complejo escenario de la enfermedad periodontal.

El rol de las resolvinas y lipoxinas se ha estudiado en tejidos periodontales, demostrándose que RvD1 tiene funciones protectoras del ligamento periodontal al estimular la proliferación de fibroblastos durante la cicatrización de este tejido, y además inducir la síntesis de LXA₄⁴⁰. Dentro de este ambiente inflamatorio, la síntesis de mediadores lipídicos proinflamatorios, tales como PGE₂ y leucotrieno B₄, provocan la llegada de más neutrófilos al sitio de infección, desencadenando así la respuesta inmune innata. En un modelo experimental de periodontitis en ratones, LXA₄, por el contrario, atenúa las reacciones inflamatorias inducidas por *Porphyromonas gingivalis*, deteniendo la llegada de neutrófilos al sitio inflamado, previniendo la pérdida de tejido conectivo y óseo y bloqueando la secreción de TNF- α por linfocitos T²⁴.

El rol de las defensinas en la respuesta inmune adaptativa está dado, al menos en parte, por la función quimiotáctica de estos mediadores sobre monocitos. Además, participan en el reclutamiento de células dendríticas (DC) inmaduras, mediante el receptor CCR6 presente en estas células, al cual

además se puede unir la quimioquina CCL20⁴. Las DC capturan antígenos bacterianos y endógenos y maduran gracias a las señales de peligro generadas en el tejido afectado, para posteriormente migrar a los nódulos linfáticos regionales, donde realizarán la presentación antigénica de antígenos derivados de los patógenos periodontales a linfocitos T vírgenes, tanto CD4⁺ como CD8⁺¹³. Este efecto quimiotáctico de los péptidos antimicrobianos para células inmunocompetentes podría catalogarlos como un verdadero puente entre la inmunidad innata y adaptativa.

También se ha descrito el efecto de protectinas y resolvinas sobre células de la respuesta inmune. En las DC las protectinas inhiben la expresión de IL-12. Asimismo, inducen la migración de linfocitos con un perfil Th2, la reducción de la secreción de TNF- α e IFN- γ y promueven la apoptosis de linfocitos Th2¹³.

Conclusión

El nuevo desafío, en relación con el conocimiento que tenemos de la etiopatogenia de las enfermedades periodontales y su tratamiento, está en relación con lograr generar una respuesta protectora frente a los patógenos periodontales, pero no una respuesta destructiva contra los tejidos periodontales¹³. El desbalance o disregulación de la respuesta inmune del hospedero en respuesta a la infección periodontal provoca un daño tisular excesivo, y finalmente la destrucción irreversible de los tejidos periodontales de soporte dentario, sin lograr la eliminación efectiva de los periodontopatógenos. En este contexto, el entendimiento del rol de los péptidos antimicrobianos y los mediadores lipídicos prorresolutivos, así como su eventual manipulación en el complejo escenario de la respuesta inmunoinflamatoria en las enfermedades periodontales, ayudará no solo al entendimiento general de la patogénesis, sino que también repercutirá en el desarrollo de mejores tratamientos para este grupo de enfermedades.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Korting HC, Schollmann C, Stauss-Grabo M, Schafer-Korting M. Antimicrobial peptides and skin: A paradigm of translational medicine. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25:323–34.
2. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 2002;415:389–95.
3. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:349–61.
4. Durr M, Peschel A. Chemokines meet defensins: The merging concepts of chemoattractants and antimicrobial peptides in host defense. *Infect Immun*. 2002;70:6515–7.
5. Kaiser V, Diamond G. Expression of mammalian defensin genes. *J Leukoc Biol*. 2000;68:779–84.
6. Dale BA. Periodontal epithelium: A newly recognized role in health and disease. *Periodontol* 2000. 2002;30:70–8.
7. Yang D, Chen Q, Chertov O, Oppenheim JJ. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells. *J Leukoc Biol*. 2000;68:9–14.

8. Schutte BC, McCray PB Jr. [beta]-defensins in lung host defense. *Annu Rev Physiol.* 2002;64:709–48.
9. Diamond DL, Kimball JR, Krisanaprakornkit S, Ganz T, Dale BA. Detection of beta-defensins secreted by human oral epithelial cells. *J Immunol Methods.* 2001;256:65–76.
10. Wilson CL, Ouellette AJ, Satchell DP, Ayabe T, Lopez-Boado YS, Stratman JL, et al. Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. *Science.* 1999;286:113–7.
11. Linzmeier R, Ho CH, Hoang BV, Ganz T. A 450-kb contig of defensin genes on human chromosome 8p23. *Gene.* 1999;233:205–11.
12. Bensch KW, Raida M, Magert HJ, Schulz-Knappe P, Forssmann WG. hBD-1: A novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett.* 1995;368:331–5.
13. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: A re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res.* 2010;89:1349–63.
14. Dunsche A, Acil Y, Dommisch H, Siebert R, Schroder JM, Jepsen S. The novel human beta-defensin-3 is widely expressed in oral tissues. *Eur J Oral Sci.* 2002;110:121–4.
15. Dommisch H, Jepsen S. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. *Periodontol 2000.* 2015;69:96–110.
16. Hosokawa I, Hosokawa Y, Komatsuzawa H, Goncalves RB, Karimbux N, Napimoga MH, et al. Innate immune peptide LL-37 displays distinct expression pattern from beta-defensins in inflamed gingival tissue. *Clin Exp Immunol.* 2006;146:218–25.
17. Puklo M, Guentsch A, Hiemstra PS, Eick S, Potempa J. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against periodontogenic bacteria. *Oral Microbiol Immunol.* 2008;23:328–35.
18. Putsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: An observation study. *Lancet.* 2002;360:1144–9.
19. Scott MG, Davidson DJ, Gold MR, Bowdish D, Hancock RE. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J Immunol.* 2002;169:3883–91.
20. Wakabayashi H, Yamauchi K, Kobayashi T, Yaeshima T, Iwatsuki K, Yoshie H. Inhibitory effects of lactoferrin on growth and biofilm formation of *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:3308–16.
21. Weinberg ED. Suppression of bacterial biofilm formation by iron limitation. *Med Hypotheses.* 2004;63:863–5.
22. Arslan SY, Leung KP, Wu CD. The effect of lactoferrin on oral bacterial attachment. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24:411–6.
23. Serhan CN, Jain A, Marleau S, Clish A, Kantarci A, Behbehani B, et al. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J Immunol.* 2003;171:6856–65.
24. Nogueira AV, Nokhbehaim M, Eick S, Bourauel C, Jager A, Jepsen S, et al. Biomechanical loading modulates proinflammatory and bone resorptive mediators in bacterial-stimulated PDL cells. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:425421.
25. Tsai CC, Hong YC, Chen CC, Wu YM. Measurement of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the gingival crevicular fluid. *J Dent.* 1998;26:97–103.
26. Fracon RN, Teofilo JM, Satin RB, Lamano T. Prostaglandins and bone: Potential risks and benefits related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry. *J Oral Sci.* 2008;50:247–52.
27. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *J Immunol Res.* 2015;2015:615486.
28. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000.* 2013;63:149–64.
29. Chung EH, Jia Y, Ohnishi H, Takeda K, Leung DY, Sutherland ER, et al. Leukotriene B4 receptor 1 is differentially expressed on peripheral T cells of steroid-sensitive and -resistant asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:211–6, e211.
30. Pradeep AR, Manjunath SG, Swati PP, Shikha C, Sujatha PB. Gingival crevicular fluid levels of leukotriene B4 in periodontal health and disease. *J Periodontol.* 2007;78:2325–30.
31. Sanchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L. Relationship between salivary leukotriene B4 levels and salivary mucin or alveolar bone resorption, in subjects with periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2013;48:810–4.
32. Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, et al. Molecular circuits of resolution: Formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol.* 2005;174:4345–55.
33. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with anti-inflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med.* 2000;192:1197–204.
34. Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N, et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *Faseb J.* 2006;20:401–3.
35. Serhan CN. Systems approach to inflammation resolution: Identification of novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Suppl 1:44–8.
36. Russell CD, Schwarze J. The role of pro-resolution lipid mediators in infectious disease. *Immunology.* 2014;141:166–73.
37. Serhan CN. Controlling the resolution of acute inflammation: A new genus of dual anti-inflammatory and proresolving mediators. *J Periodontol.* 2008;79:1520–6.
38. Van Dyke TE. Proresolving lipid mediators: potential for prevention and treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:119–25.
39. Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2006;40:144–63.
40. Mustafa M, Zarrough A, Bolstad AI, Lygre H, Mustafa K, Hasturk H, et al. Resolvin D1 protects periodontal ligament. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013;305:C673–9.
41. Birchler T, Seibl R, Buchner K, Loeliger S, Seger R, Hossle JP, et al. Human Toll-like receptor 2 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin 2 in response to bacterial lipoprotein. *Eur J Immunol.* 2001;31:3131–7.
42. Lu Q, Samaranyake LP, Darveau RP, Jin L. Expression of human beta-defensin-3 in gingival epithelia. *J Periodontal Res.* 2005;40:474–81.