



## Participación de la IL-17 en la periodontitis crónica y agresiva

María de la Cruz Herrera Mora,\* Celia Guerrero Velázquez,\*\* Vianeth Martínez Rodríguez\*\*\*

### RESUMEN

La enfermedad periodontal (EP) es una de las enfermedades crónicas infecciosas más comunes en el ser humano. Las características clínicas de la periodontitis crónica y agresiva incluyen pérdida de la inserción, pérdida del hueso alveolar, bolsas periodontales e inflamación gingival. Tanto los factores de virulencia de las bacterias periodontopatógenas como la respuesta inmune contra ellas están involucrados en la destrucción de los tejidos observados en la periodontitis. Las citocinas son mediadores de la respuesta inmune que juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad periodontal. Este artículo es una revisión que se enfoca en el papel que juega la IL-17 en la pérdida ósea tanto en la periodontitis crónica como agresiva, debido a que en los últimos años se ha descrito la participación de esta citocina en otras enfermedades crónico-degenerativas como la artritis reumatoide en donde una de las principales afecciones es la pérdida ósea.

**Palabras clave:** IL-17, Th17, periodontitis crónica, periodontitis agresiva, interleucinas, citocinas.

### ABSTRACT

*Periodontal disease (PD) is one of the most common chronic infectious diseases in humans. The clinical features of chronic and aggressive periodontitis include attachment loss, alveolar bone loss, periodontal pockets and gingival inflammation. Both virulence factors of periodontal bacteria and the immune response against them are involved in the tissue destruction observed in periodontitis. Cytokines are mediators of the immune response that plays an important role in the pathogenesis of periodontal disease. This article is a review that focuses on the role of IL-17 on bone loss in both chronic and aggressive periodontitis, because in recent years have described the involvement of this cytokine in other chronic degenerative diseases like arthritis rheumatoid where one of the major conditions is bone loss.*

**Key words:** IL-17, Th17, chronic periodontitis, aggressive periodontitis, interleukins, cytokines.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales son un grupo de trastornos con diferente etiología y manifestaciones clínicas. La periodontitis crónica (PC) y agresiva (PA), que se incluyen en el grupo de estas enfermedades presentan una fuerte respuesta inflamatoria y algunas características que las distinguen (*Cuadro I*).<sup>1-4</sup>

Existe evidencia de que la destrucción de los tejidos periodontales en lesiones con periodontitis resulta de la concentración de las células huésped a

través de la activación de los monocitos/macrófagos, linfocitos, fibroblastos y otros tipos de células.<sup>5,6</sup> Estos estudios han demostrado que una serie de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, etc.) se sintetiza en respuesta a las bacterias periodontopatógenas y sus productos, lo cual conlleva a la inducción y al mantenimiento de una respuesta inflamatoria en el periodonto.<sup>7</sup>

Por su parte, se sabe que la IL-17 es una glicoproteína homodimérica unida por puentes disulfuro; su ubicación se encuentra en el gen 6p12, consta de 155 aminoácidos y tiene un peso molecular de alrededor de 35 kDa.<sup>8</sup> Es una citocina que posee un papel central al inicio y en la persistencia de la respuesta inmune, asimismo, es producida principalmente por las células T CD4 activas. La función principal de la IL-17 es estimular la secreción de otras citocinas así como inducir la expresión de marcadores de la superficie celular que tienen un gran impacto en la etiología de las enfermedades inflamatorias como la periodontitis y enfermedades sistémicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, asma, lupus eritematoso, enfermedad cardiovascular y artritis reumatoide).<sup>9</sup>

\* Residente de la Especialidad en Periodoncia. Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

\*\* Doctorado en Inmunología del PNPC de la Universidad de Guadalajara. Profesora Investigadora del Instituto de Investigación en Odontología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

\*\*\* Periodoncista. Coordinadora de la Especialidad en Periodoncia.

Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 01 de julio de 2013. Aceptado: 07 de julio de 2013

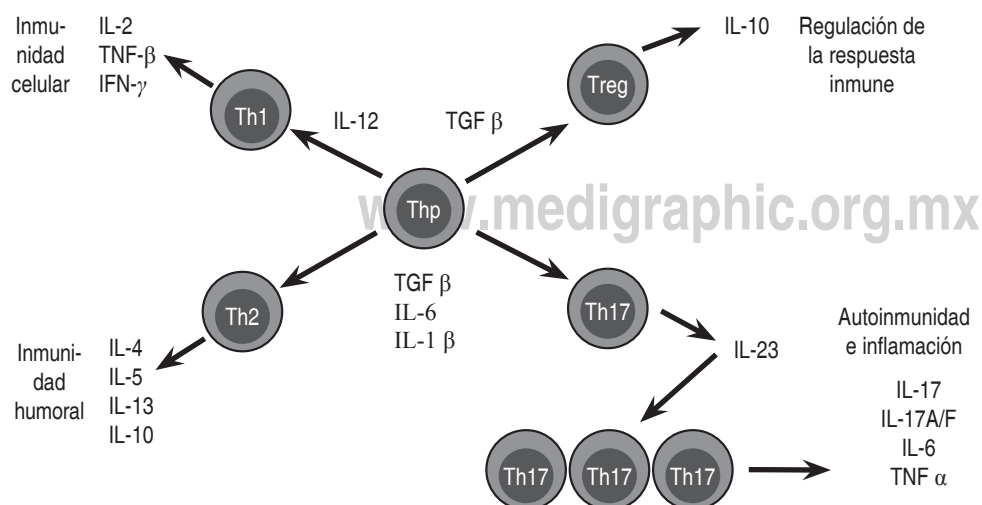
Estudios *in vitro* han indicado una función proinflamatoria de IL-17. En particular, se ha relacionado con el reclutamiento de neutrófilos, la inducción de la IL-8 y del factor estimulador de colonias de granulocitos.<sup>10</sup> Hace más de dos décadas, Mosmann y Coffman propusieron un modelo en el que las células T helper (Th) se dividen en subconjuntos funcionales basados en la secreción de citocinas, denominadas Th1 y Th2.<sup>11</sup> Sin embargo, se ha propuesto que existen discrepancias con respecto a este modelo. La literatura reciente indica que la enfermedad periodontal no puede describirse en términos dicotómicos de Th1 frente a

Th2.<sup>12</sup> En este sentido, la subpoblación de las Th17 de las células T CD4 fue recientemente identificada en el año 2005. Esta nueva subpoblación produce principalmente citocinas como la IL-17, IL-21, IL-22, IL-6, TNF $\alpha$ , entre otras.<sup>10,13</sup> La IL-17 es una de las citocinas efectoras secretadas con función proinflamatoria más importantes y cuyo origen es distinto a los linajes clásicos de Th1 y Th2.<sup>11,14</sup> Las Th17 se diferencian bajo el estímulo de TGF $\beta$ , IL6 e IL1 $\beta$  en tres etapas: inducción, amplificación y estabilización. Así mismo, la expansión clonal de esta subpoblación se debe a la IL-23 producida por células dendríticas<sup>11</sup> (Figura 1).

**Cuadro I. Características clínicas de la periodontitis crónica y agresiva.\***

Periodontitis crónica	Periodontitis agresiva
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede estar asociada a factores sistémicos.</li> <li>• De avance lento, pero que en cualquier estadio puede exacerbarse.</li> <li>• Factor genético implicado no se ha demostrado.</li> <li>• El cálculo subgingival está invariablemente presente en los sitios enfermos.</li> <li>• Es iniciada y sustentada por la placa microbiana y factores del huésped.</li> </ul>	<p><b>Primarias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HC sin particularidades.</li> <li>• PIC y ósea rápidas.</li> <li>• Agregación familiar de casos.</li> </ul> <p><b>Secundarias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cantidad de depósitos microbianos incompatibles con la magnitud de la destrucción del tejido periodontal.</li> <li>• Proporción elevada de A.a y P.g.</li> <li>• Anormalidades de los fagocitos (macrófagos hiperreactivos, producción elevada de PGE2 e IL1).</li> </ul>

\* Adaptado de: Lindhe Jan, Lang N y Karring T. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 5a ed. Tomo 2. España: Editorial Panamericana; (2009).<sup>1</sup>



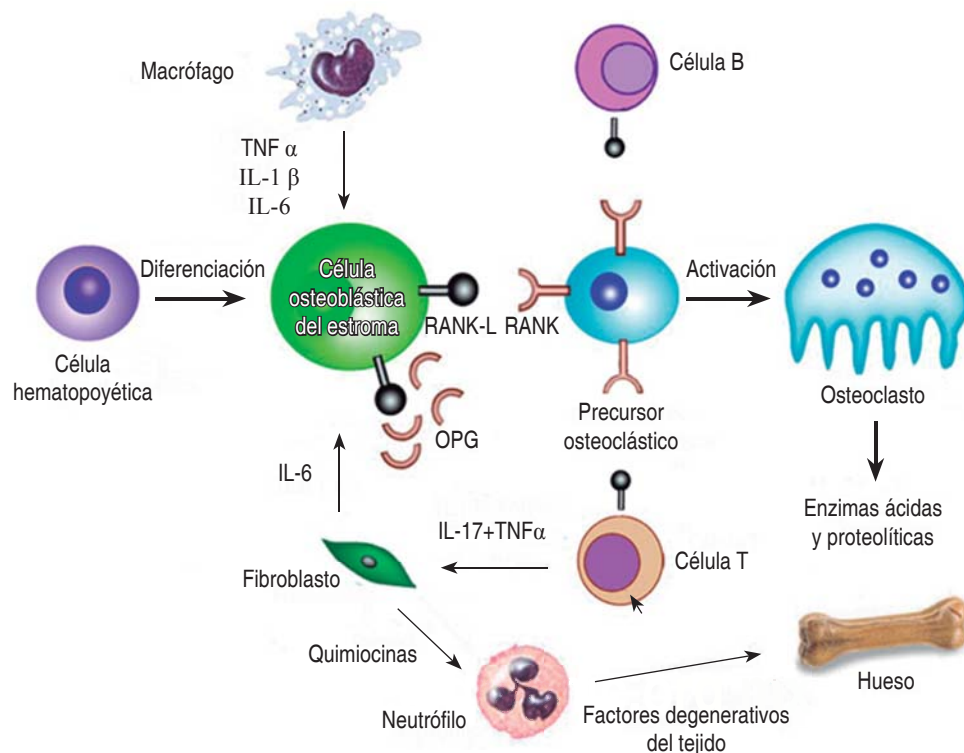
**Figura 1.**

Origen de las células Th17, pertenece al grupo de las T helpers (CD4), pero es de un linaje distinto al Th1 o al Th2 (modificado de Kramer JM et al, 2007).<sup>16</sup>

Las funciones de la Th17 son reclutar neutrófilos y macrófagos para participar y amplificar la reacción inflamatoria; a su vez, se conoce que la IL-12 funciona como antagonista de la IL-23 inhibiendo la síntesis de la IL-17.<sup>15,16</sup> Se ha descrito que aunque las células Th17 son el principal productor de la IL-17, esta interleucina puede ser producida en algunos casos por el sistema inmune innato como son: los neutrófilos, las células natural *killers* (NK), e indirectamente por las células dendríticas, ya que son la principal fuente de IL-23 (precursor de las Th17).<sup>17,18</sup> Se ha demostrado que la IL-17 estimula la producción de varias citocinas como: TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  a partir de macrófagos,<sup>19</sup> a su vez estimula a los fibroblastos humanos para liberar IL-6, IL-8 e ICAM-1.<sup>20</sup> Así mismo, investigaciones han sugerido que las células Th17 en lesiones periodontales producen IL17 y exacerban la enfermedad periodontal

liberando mediadores proinflamatorios que activan la vía del metabolismo óseo RANK-RANK-L.<sup>21</sup> Por lo tanto, la IL17 es capaz de producir osteoclastogénesis debido a la inducción indirecta del RANK-L. El RANK-L cuyas siglas significan Ligando del Receptor Activador para el Factor Nuclear  $\kappa$  B (Receptor Activador for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand), se ha descrito como un elemento de la superficie celular, miembro de la superfamilia TNF.<sup>22</sup> Es una importante molécula del metabolismo óseo, que se encuentra en la superficie de la membrana de las células del estroma y de los linfocitos T. Este ligando estimula la reabsorción ósea al actuar con un receptor de la superficie del osteoclasto progenitor (RANK) induciendo la diferenciación y activación de los osteoclastos (*Figura 2*).<sup>23</sup>

Existen una serie de estudios que han reportado la presencia de la IL-17 en sitios con algún tipo de



**Figura 2.** El sistema inmune regula la destrucción del hueso mediante la osteoclastogénesis. Las citoquinas inflamatorias, tales como IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  son secretadas por los macrófagos. Los fibroblastos secretan IL-6 y las células Th17 secretan IL-17, IL-6 y TNF- $\alpha$ . Estas citoquinas impulsan la destrucción del hueso a través de la inducción de la expresión de RANK-L en las células osteoblásticas estromales. Los linfocitos T y B también contribuyen a la pérdida de hueso mediante la expresión de RANK-L, impulsando la maduración de los osteoclastos. El RANK-L se une al RANK, expresado en el osteoclasto inmaduro para activarlo. Alternativamente, la osteoprotegerina (OPG) es un receptor señuelo soluble que inhibe esta interacción, jugando así un papel de protección ósea. Además, los neutrófilos desempeñan un papel crítico en la destrucción del hueso, a través de la secreción de factores que resultan en la degradación del tejido (modificado de Kramer JM et al, 2007).<sup>16</sup>

afección periodontal. Lester y colegas reportaron que la IL-17 y la IL-23 se encontraban presentes a altas concentraciones en sitios con pérdida de inserción en comparación con sitios sanos.<sup>24</sup> Ohshima H y su grupo observaron que existen altos niveles de IL-17 en sitios cercanos a lesiones periodontales con reabsorción ósea, lo que sugiere que la IL-17 juega un papel importante en este proceso.<sup>25</sup> Así mismo, Vernal y asociados detectaron niveles elevados de esta citocina en muestras de fluido crevicular gingival en pacientes con periodontitis crónica ( $45.9 \pm 17.4$  pg/ml) en comparación con los sujetos sanos ( $35.6 \pm 2.4$  pg/ml).<sup>26</sup> Por su parte, Schenkein HA y sus colaboradores han hipotetizado que la IL-17 juega un rol en la patogenia de la periodontitis agresiva, ya que se han encontrado altas concentraciones de esta citocina en el suero de pacientes con periodontitis agresiva generalizada (PAG) ( $17.1 \pm 2.3$  pg/ml) en comparación con los sujetos sanos ( $1.9 \pm 2.0$  pg/ml).<sup>27</sup> Finalmente, Zhao Lu y su grupo reportaron que, al realizar un tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con periodontitis crónica la IL-17, la IL-21 y la IFN $\gamma$  disminuyeron y, a su vez, la IL-4 se incrementó, esta última contribuyendo al alivio de la inflamación periodontal.<sup>28</sup> Por su parte, Mendes Duarte y sus colegas encontraron cambios en la concentración de la IL-17 y de la TNF $\alpha$  en pacientes con periodontitis crónica, con periodontitis agresiva y en sujetos sanos después de realizar terapia periodontal no quirúrgica. Antes de la terapia, la IL-17 y la TNF $\alpha$  se encontraron con una mayor concentración en los pacientes con periodontitis agresiva en comparación con los de periodontitis crónica y con sujetos sanos. Los niveles en suero de estas citoquinas mejoró significativamente como resultado de la terapia periodontal; sin embargo, los niveles de TNF $\alpha$  no se modificaron en los sujetos con PAG en comparación con los pacientes con PC y con sujetos sanos.<sup>29</sup> Estos hallazgos han contribuido al entendimiento de las bases moleculares e inmunológicas de la destrucción ósea, así como en el esclarecimiento de la patogénesis de enfermedades inflamatorias como la periodontitis.<sup>30</sup>

## CONCLUSIONES

Cualquier alteración en el balance entre la concentración de citocinas anti y proinflamatorias dará por resultado un proceso inflamatorio, lo cual produce afección en los tejidos periodontales.

El descubrimiento del linaje de células Th17 marcó una nueva era en el estudio de la respuesta inmune, ya que resuelve muchos hallazgos controversiales que no eran compatibles con el paradigma Th1/Th2.<sup>12</sup> Numerosos estudios indican un papel potencial de la inflamación —mediada por la IL-17— en la iniciación y en la progresión de la EP; sugieren que las células Th17 pueden contribuir a la destrucción del tejido óseo. Debido a que la EP no puede ser caracterizada únicamente como una respuesta Th1 o Th2, el descubrimiento de este nuevo subtipo de células Th17 puede proporcionar acceso al mecanismo molecular de la reabsorción ósea de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Lindhe J, Lang N, Karring T. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 5a ed. España: Editorial Panamericana; 2009
2. Armitage GC. Development of Classification System of Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of Periodontology*. 1999; 4 (1): 1-6.
3. Lang N, Bartold P, Cullinan M et al. Consensus report: aggressive periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1999; 4 (1): 53.
4. Lindhe J, Ranney R, Lamster I et al. Consensus report: chronic periodontitis. *Ann Periodontology*. 1999; 4 (1): 38.
5. Seymour GJ. Importance of the host response in the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology*. 1991; 18 (6): 421-426.
6. Zappa U, Reinking-Zappa M, Graf H and Espeland M. Cell populations and episodic periodontal attachment loss in humans. *Journal of Clinical Periodontology*. 1991; 18 (7): 508-515.
7. Meikle MC, Heath JK and Reynolds JJ. Relevance to the pathogenesis of periodontal diseases and a new hypothesis. *Journal of Oral Pathology*. 1986; 15 (5): 239-250.
8. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L and Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003; 14 (2): 155-174.
9. Behfarnia P, Birang R, Andalib R and Asadi S. Comparative evaluation of INF $\gamma$ , IL-4 and IL-17 cytokines in healthy gingival and moderate to advance chronic periodontitis. *Journal of Dental Research*. 2010; 7 (2): 45-50.
10. Kolls JK and Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004; 21 (4): 467-476.
11. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1986; 136 (7): 2348-2357.
12. Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: rethinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res*. 2008; 87 (9): 817-828.
13. Bettelli E, Korn T and Kuchroo VK. Th17: The third member of the effector T cell trilogy. *Current Opinion in Immunology*. 2007; 19 (6): 652-657.
14. Yu JJ, Rudd MJ, Conti HR, Boonantananasarn K and Gaffen SL. The Interleukin-17 Receptor Plays a Gender-Dependent

- Role in Host Protection against *Porphyromonas gingivalis*-Induced Periodontal Bone Loss. *Infection and Immunity*. 2008; 76 (9): 4206-4213.
15. Hoeve MA, Savage ND, de Boer T et al. Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells. *Eur J Immunol*. 2006; 36 (3):661-670.
  16. Kramer JM and Gaffen SL. Interleukine-17: A New Paradigm in Inflammation, Autoimmunity and Therapy. *Journal of periodontology*. 2007; 78 (6): 1083-1093.
  17. Ferretti S, Bonneau O, Dubois GR, Jones CE, Trifileff A. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J Immunol*. 2003; 170 (4): 2106-2012.
  18. Lockhart E, Green AM, Flynn JL. IL-17 production is dominated by cd T cells rather than CD4 T cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol*. 2006; 177 (7): 4662-4669.
  19. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, Mineau F and Pelletier JP. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *Journal of Immunology*. 1998; 160 (7): 3513-3521.
  20. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, Pin JJ, Garrone P, Garcia E, Saeland S, Blanchard D, Gaillard C, Das Mahapatra B, Rouvier E, Golstein P, Banchereau J and Lebecque S. T-cell IL-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *Journal of Experimental Medicine*. 1996; 183 (6): 2593-2603.
  21. Teng YT, Nguyen H, Gao X, Kong Y, Gorczynski RM, Singh B, Ellen RP & Penninger JM. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *Journal of Clinical Investigation*. 2000; 106 (6) R59-R67.
  22. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci*. 1998; 95 (7): 3597-3602.
  23. Yamasaki K and Nakajima Y. Antigen Specificity and T-cell clonality in periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2004; 35: 75-100.
  24. Lester RS, Bain JL, Jonhson RB and Serio FG. Gingival Concentrations of Interleukin 23 and 17 Healthy Sites and at Sites of Clinical Attachment Loss. *J Periodontol*. 2007; 78 (8): 1545-1550.
  25. Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A et al. The Involvement of IL-23 and the Th17 Pathway in Periodontitis. *J Dent Res*. 2009; 88 (7): 633-638.
  26. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Valenzuela MA and Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005; 32 (4) 383-389.
  27. Schenkein HA, Koertge TE, Brooks CN, Sabatini R, Purkall D.E and Tew JG. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *J Dent Res*. 2010; 89 (9): 943-947.
  28. Zhao L, Zhou Y, Xu Y, Sun Y, Li L. and Chen W. Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2011; 38 (6): 509-516.
  29. Mendes DP, Da Rocha M, Sampaio E et al. Serum levels of cytokines in subjects of generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: A pilot study. *Journal of periodontology*. 2010; 81 (7): 1056-1063.
  30. Takahashi K, Azuma T, Motohira H, Kinane DF, Kitetsu S. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2005; 32 (4): 369-374.

Correspondencia:

**Vianeth Martínez Rodríguez**

Coordinadora de la Especialidad en Periodoncia.

Universidad de Guadalajara.

Guadalajara, Jalisco. México

E-mail: vianethperio@gmail.com