



El rol del IFN- γ , IL-12, IL-18 y sus receptores en la periodontitis

Ruth Rodríguez-Montaño,* María del Carmen López-Elías,*
María de Jesús Pérez-Murillo,** Celia Guerrero-Velázquez***

RESUMEN

La periodontitis se caracteriza principalmente por la inflamación gingival y destrucción de hueso alveolar, lo que conlleva pérdida de órganos dentarios. Existen dos formas de periodontitis, la crónica y la agresiva. La respuesta inmunoinflamatoria en la patogénesis de la periodontitis se inicia por la liberación de una gran variedad de citocinas incluyendo IL-12, IL-18, IFN- γ así como la expresión de sus respectivos receptores. En la presente revisión se describe el papel que juega la IL-12, IL-18, IFN- γ y sus receptores como un grupo de moléculas que trabajan sinérgicamente en la inmunopatogénesis de enfermedades crónico-inflamatorias como es el caso de la periodontitis, asimismo se describe cómo la desregulación de estas moléculas podría provocar cambios clínicamente significativos. Actualmente se señala la existencia de una desregulación en los niveles de IL-12, IL-18 e IFN- γ en la periodontitis y se ha demostrado que también hay alteraciones en la expresión del receptor a IFN- γ . Por el momento nuestro equipo de trabajo estudia los receptores a IL-12 e IL-18 en tejido gingival de sujetos sanos y pacientes con periodontitis a través de la técnica de inmunohistoquímica, para así determinar la expresión de estas moléculas y entender el papel que juegan en la periodontitis. Cabe señalar que las moléculas antes mencionadas podrían utilizarse en un futuro como marcadores de referencia en la inmunopatología de esta enfermedad.

Palabras clave: Receptores a IFN- γ , IL-12 e IL-18, periodontitis.

ABSTRACT

The periodontal disease is characterized by gingival inflammation and alveolar bone destruction leading to the loss of teeth. There are two kinds of periodontitis, chronic and aggressive. The immuno-inflammatory response in the pathogenesis of periodontitis is initiated by the production of a wide range of cytokines including IL-12, IL-18 IFN- γ and their receptors. In this review we will describe the role of the IL-12, IL-18, IFN- γ and their receptors as a group of molecules that work synergistically in the immunopathology of chronic-inflammatory diseases such as periodontitis. We will also describe how the deregulation of these molecules could cause clinically significant changes. Nowadays, a deregulation of IL-12, IL-18 and IFN- γ levels on periodontal disease has been described, and the presence of alterations in the expression of the IFN- γ receptor has been demonstrated. Our team has been studying the expression of IL-12 and IL-18 receptors in gingival tissue of patients with periodontal disease as well as healthy individuals' tissues by immunohistochemistry technique to get to understand the role of these molecules on periodontitis. These molecules could be used as markers on immuno-pathogenesis of the illness in the future.

Key words: IFN- γ , IL-12 and IL-18 receptors, periodontitis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una de las dos principales enfermedades orales que afectan a la población en el mundo.¹ Esta patología implica desórdenes

inflamatorios que incluyen la gingivitis y estados irreversibles como la periodontitis causada por patógenos específicos como *Porphyromonas gingivalis*, *Tanarella forsythia* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.²⁻⁵

La periodontitis se distingue por una fuerte respuesta inflamatoria. Las dos principales formas de la periodontitis son la periodontitis crónica (PC) y la periodontitis agresiva (PA); ambas se caracterizan por inflamación gingival, pérdida de inserción, bolsas periodontales y destrucción de hueso alveolar.^{5,6}

Recientemente, algunos estudios han resaltado la importancia de la respuesta inmunológica a infecciones bacterianas en la patogénesis de la periodontitis.⁷

La respuesta inmunoinflamatoria en la periodontitis se inicia por la reacción de las metelopro-

* Pasante Cirujano Dentista.

** Cirujano Dentista.

*** Profesor Investigador Asociado «A».

Instituto de Investigación en Odontología. Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 03 de marzo de 2015. Aceptado: 23 de julio de 2015.

teinasas (MMPs) 8 y 9, prostaglandina E_2 y niveles altos de citocinas proinflamatorias, incluyendo interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF α), IL-12 e IL-18.^{3,8}

La IL-12 es una citocina que está involucrada tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, su función más importante es la estimulación de las células T y NK para producir interferon- γ y promover la respuesta Th1.^{9,10}

Por su parte, la IL-18 es una citocina proinflamatoria y supresora de tumores. Es una citocina pleiotrópica que está involucrada en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa y es capaz de inducir la producción de IFN- γ con ayuda de la IL-12.¹¹

También se ha descrito que el IFN- γ juega un papel importante en la defensa del hospedero y la respuesta a través de varios efectos inmunorreguladores.^{11,12}

Varios tipos de células expresan el receptor a IFN- γ (IFN- γ R), pero éste es de particular importancia en los monocitos/macrófagos, ya que lo requieren

para el control de infecciones bacterianas.^{13,14} El IFN- γ , a través de su receptor específico en monocitos/macrófagos, promueve la transcripción de numerosos genes, incluyendo los que codifican para IL-12 e IL-18. A su vez, la IL-12 e IL-18 liberadas por monocitos/macrófagos en respuesta al estímulo antigénico actúan sinérgicamente a través de sus receptores específicos sobre células T y NK para inducir la producción de IFN- γ por parte de dichas células (Figura 1).¹⁵

Características del INF- γ

El IFN- γ es un homodímero formado por dos cadenas polipeptídicas idénticas de 17KDa. Estas cadenas se asocian de una forma antiparalela y producen una película que exhibe un eje doble de simetría de 50 KDa. El IFN- γ es sintetizado exclusivamente por linfocitos T y células *natural killer* (NK) y funciona contra agentes infecciosos y tumores además de ser un importante activador de fagocitos mononucleares.¹⁶

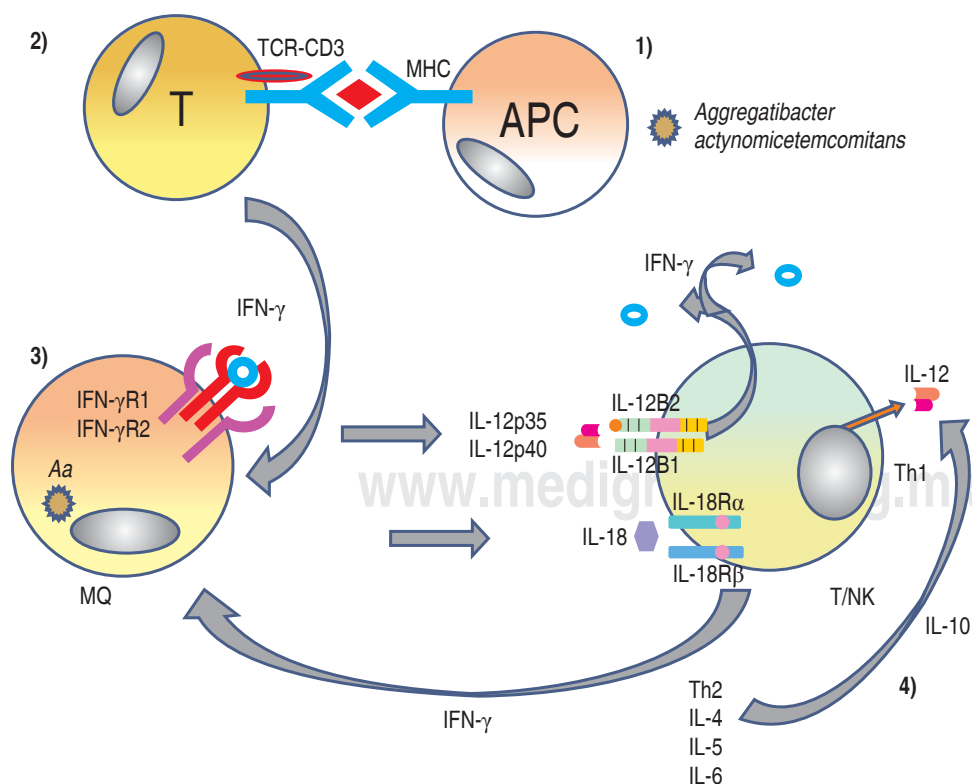


Figura 1.

Papel del IFN- γ , IL-12 e IL-18 y sus receptores en la periodontitis.

1) Las células presentadoras de antígeno (APC) fagocitan al antígeno y lo expresan en el contexto del MHC. 2) La célula T reconoce al antígeno a través del TCR-CD3, se activa y produce IFN- γ . 3) Este IFN- γ es captado por otras APCs a través de su receptor específico, activándose y liberando IL-12 e IL-18. 4) La IL-12 e IL-18 se sinergizan, activan a las células T y NK, vía receptor específico, induciendo la expansión de clones Th1 o Th2. MHC = Del inglés *major histocompatibility complex*. APC = Del inglés *antigen presentation cell*. TCR = Del inglés *T cell receptor*.

Modificado de: Altare F. *Current opinion in immunology*. 1998; 10: 414-417.³⁵

Receptor a IFN- γ

El receptor a IFN- γ (IFN- γ R) está constituido por dos tipos de cadenas alfa (IFN- γ R1) DE 90 KDa que sirven para la unión del ligando y dos cadenas beta (IFN- γ R2) de 62.67 KDa que son las responsables del señalamiento. EL IFN- γ R1 también es conocido como CDw119 y la cadena R2, como AF-1. Este receptor se expresa en casi todas las células y es especie-específico.

El IFN- γ R1 está codificado por un gen de 6 exones localizado en el brazo largo del cromosoma 6¹⁷ y el gen que codifica para el IFN- γ R2 está localizado en el cromosoma 21q22.1. Cabe señalar que la forma madura de la proteína está constituida por 226 aminoácidos para el dominio extracelular, 24 a.a. para el dominio transmembranal y 66 a.a. para el dominio intracelular.¹⁸

Poco se sabe del tráfico intracelular del IFN- γ R2, sin embargo el mismo IFN- γ parece regular la expresión de IFN- γ R2 sobre ciertos tipos celulares y determinar la capacidad de estas células para responder a una subsecuente exposición al IFN- γ (Figura 2).¹⁹

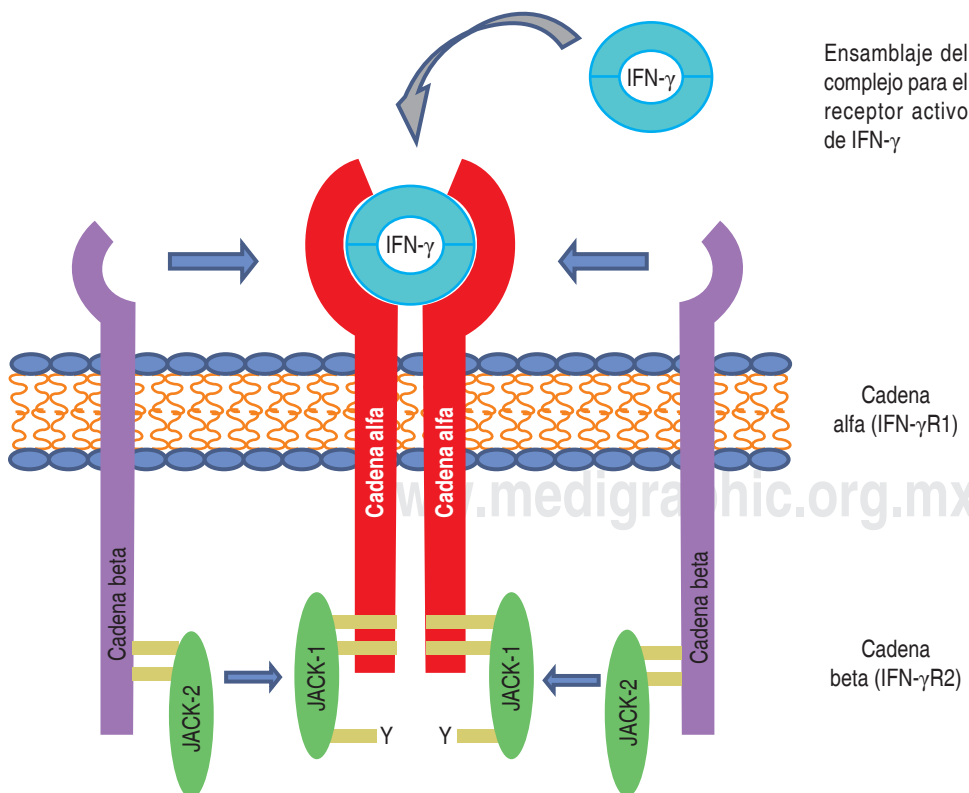
Vías de señalización del receptor a IFN- γ

En una célula no estimulada las dos subunidades del receptor a IFN- γ no están preasociadas. Las asociaciones se inducen después del estímulo, lo que inicia el proceso de transcripción. El análisis de estos receptores llevó al descubrimiento de las vías de señalización JAK/STAT.^{18,20}

La unión del ligando da como resultado la fosforilación de las JAK-1 y JAK-2 y la subsecuente fosforilación de STAT-1. La fosforilación de las STAT-1 provoca la dimerización y translocan directamente al núcleo e induce la transcripción de los genes específicos para varias citocinas.^{20,21}

Características de IL-12

La IL-12 es una citocina producida por las células presentadoras de antígeno y sirve como regulador principal de las funciones de las células T y NK. La IL-12 fue identificada independientemente por investigadores del Institute Wistar y Hoffmann - La Roche, a la que originalmente llamaron factor esti-



Ensamblaje del complejo para el receptor activo de IFN- γ

Figura 2.

Estructura del Receptor a IFN- γ . Una vez que el IFN- γ se une a las cadenas IFN- γ R1 se induce el ensamblaje del complejo para el receptor activo y que las Jak/Stat 1 se fosforilen. Las Stat1 fosforiladas se translocan al núcleo para iniciar la transcripción de varios genes, entre ellos los de la IL-12 e IL-18.

JAK = Del inglés *Janus Kinase* son una familia de proteínas pertenecientes a las enzimas asociadas a receptores de citocinas, tirosinas quinasas no específicas.

Modificado de: Bach EA. Annu Rev Immunol. 1997; 15: 563-591.¹⁶

mulador de las células asesinas naturales (NKSF) o factor de maduración de los linfocitos T citotóxicos (CLMF), respectivamente.²²

La IL-12 está compuesta de un heterodímero de 70 kDa, una de las subunidades de 40kDa (p40) y la otra de 35 kDa (p35).²³

Sólo el heterodímero de 70kDa es biológicamente activo, la cadena p40 es secretada por todos los tipos de células y no se ha demostrado su actividad biológica, aunque esta subunidad puede formar homodímeros que se enlacen con el receptor a IL-12, actuando como un antagonista fisiológico de las funciones de esta citocina. Varios autores han demostrado que la actividad del IFN- γ es un potenciador en las células fagocíticas para producir la IL-12 en proceso de retroalimentación positiva, ya que la IL-12 estimula la producción de IFN- γ .²⁴

La IL-12 activa las células T y NK favoreciendo la generación de linfocitos T citotóxicos y la citocina es la que promueve la diferenciación de células Th1.²³

Receptor a IL-12

El receptor a IL-12 (IL-12R) está compuesto de las cadenas IL-12R β 1 e IL-12R β 2. Se requiere la coexpresión de las dos cadenas del IL-12R para la unión de la IL-12 y únicamente la cadena β 2 funciona como un componente de señales de transducción (Figura 3).^{24,25}

Vía de señalización del receptor α IL-12

El IL-12R activa la vía de transducción de señales JAK/STAT a través de sus dos cadenas, el IL-12R β 1 y el IL-12R β 2 que inducen la fosforilación de la tirosina, principalmente de las Jak2 y Tyk2, la cual a su vez fosforila y activa a STAT 4 (transductor de señal y activador de la transcripción). El IL-12R se expresa principalmente mediante las células T activadas y células NK. La activación de células T a través del TCR estimula la expresión del IL-12R β 2 que se limita a las células Th1 y su expresión se correlaciona con la respuesta a IL-12.²⁵

CARACTERÍSTICAS DE LA IL-18

La interleucina 18 fue descubierta en 1989, es una citocina perteneciente a la superfamilia de la IL-1 debido a su estructura, receptor, ruta de señalización y funciones. Anteriormente se le conocía como factor inductor del IFN- γ . Comparte propiedades biológicas

con la IL-12, como inductora de IFN- γ en células T y estimula la diferenciación de Th1 en compañía de la IL-12; en ausencia de esta citocina se estimula la respuesta Th2.²⁶ Aunque la IL-18 por sí sola puede inducir la producción de IL-4, IL-5, IL-10 y IL-13 en células T y NK, también induce prostaglandina E₂ por medio de la activación de los macrófagos.^{27,28}

La IL-18 ha sido identificada en una gran variedad de células de tipo hematopoyéticas y no hematopoyéticas y su expresión ha sido reportada en macrófagos, células dendríticas, Kupffer, queratinocitos, osteoblastos, células de la corteza suprarrenal, células epiteliales del intestino, fibroblastos sinoviales, neutrófilos de la cavidad oral, en células epiteliales y en adipocitos.^{29,30} Su estructura

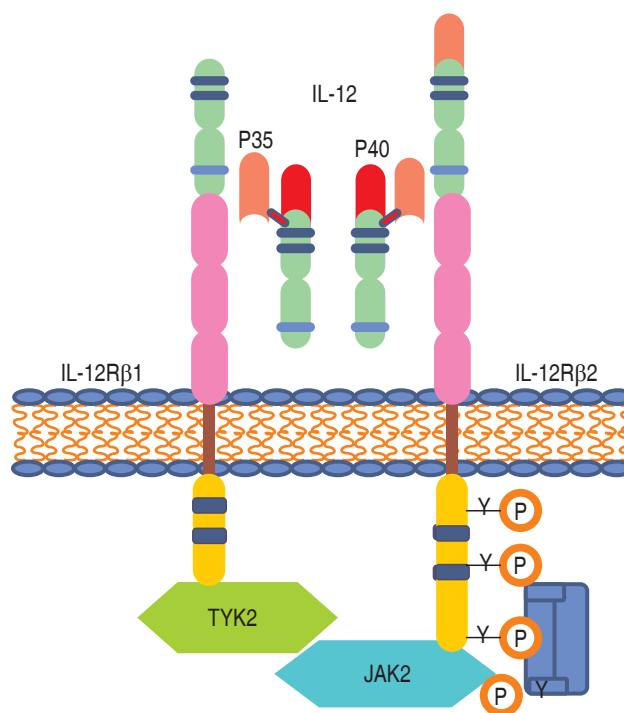


Figura 3. Receptor de la IL-12 y transducción de señales.

El receptor de la interleucina-12 (IL-12R) se compone de dos cadenas, IL-12R β 1 e IL-12R β 2. La transducción de señales a través del IL-12R induce la fosforilación de las tirosinas Janus JAK2 y TYK2, que a su vez, fosforilan y activan a los factores de transcripción STAT1, STAT3, STAT4 y STAT5.

JAK = Del inglés *Janus Kinase*.

TYK = Del inglés *tyrosine-protein kinase*.

tridimensional muestra una gran similitud con la IL-1 β . La proteína sintetizada de la IL-18 contiene 193 aminoácidos.³¹ La región promotora de la IL-18 es *TATA-less* la cual es usada por una amplia gama de células; esto podría explicar por qué esta citocina no sólo se expresa mediante células mononucleares sino también mediante células no pertenecientes al sistema inmunológico.³²

Receptor a IL-18

El receptor de la IL-18 está presente en varias células del sistema inmunológico, incluidas las células T, las células NK, células B y células dendríticas. Está compuesto de dos cadenas: IL-18R1 (también conocido como IL-1Rrp1, IL-18 R α o IL-18R5) y por IL-18R2 (también llamado IL-18Rap, IL-18R β o IL-1R7) que participa en la vía de señalización.³³ La IL-18 cumple sus funciones biológicas a través de su receptor específico y activa al NF- κ B para iniciar la transcripción de genes mediadores de la inflamación, entre ellos: el IFN- γ , TNF- α e IL-6 (Figura 4).³⁴

Vía de señalización del receptor a IL-18

La IL-18 forma un complejo de señalización mediante la unión al IL-18R1. Enseguida el IL-18R2 es reclutado para formar un complejo de alta afinidad. Después de la formación del heterodímero, las rutas de señalización más comunes son a través de la STAT-4, AP-1 y el NF- κ B.^{26,29}

ANTECEDENTES

Sinergismo entre la IL-12 e IL-18 en el promotor de IFN- γ y la periodontitis

Se ha demostrado el sinergismo de IL-12 e IL-18 para promover la producción de IFN- γ por parte de las células T y NK en enfermedades infecciosas.²² En la periodontitis las bacterias como *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* desencadenan el estímulo antigénico al ser procesadas y presentadas en el contexto de las moléculas clase II del MHC a la célula T. La célula T reconoce al antígeno, se activa

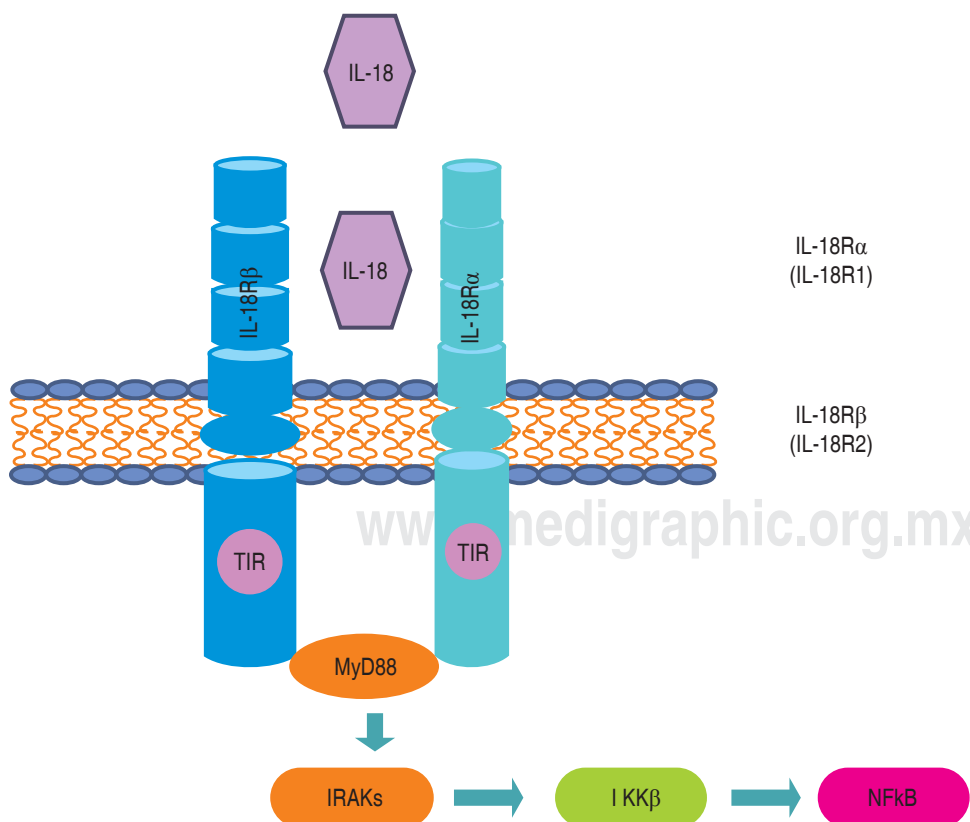


Figura 4.

Receptor IL-18 y transducción de señales.

La IL-18 se une a la cadena alfa de su receptor específico (IL-18R α), enseguida se une a la cadena beta (IL-18R) β , para iniciar la transducción de señales hacia el núcleo por la ruta de los TIR.

TIR = Del inglés *Toll/interleukin-1* receptor es un dominio de señalización intracelular de la familia de receptores tipo Toll o TLR.

TLR = Del inglés *Toll-like receptor*.

Modificado de: Dinarello CA. Front Immunol. 2013; 4 (289): 1-10.¹¹

a través del TCR-CD3 y moléculas coestimuladoras para producir IFN- γ por la ruta de las Jak-Stat. Este IFN- γ se une a su receptor específico sobre macrófagos para activarlos e inducir la liberación de IL-12 e IL-18, los cuales a su vez se unen a su receptor específico sobre las células T y NK e inducen nuevamente la liberación de IFN- γ en un proceso de retroalimentación positiva. Cabe señalar que el sinergismo entre la IL-12 e IL-18 después de la unión de sus receptores se genera por la ruta de Stat 4 (IL-12), que se transloca hacia el núcleo y se une al promotor de IFN- γ . Mientras que la IL-18 activa directamente AP-1 y NF- κ B que al fosforilarse también se translocan y se unen al promotor de IFN- γ . Por lo tanto, la acción sinérgica de IL-12 e IL-18 ocurre a través de la señalización simultánea de Stat4, AP-1 y NF- κ B (*Figura 1*).^{22,30,31}

El conocimiento de las disregulaciones en los niveles de la IFN- γ , IL-12 e IL-18 y sus receptores juegan un papel fundamental en la respuesta inmunológica contra las bacterias de la placa dentobacteriana que participan en el desarrollo de la periodontitis.

Niveles del IFN- γ , IL-12 e IL-18 en la periodontitis

Se ha demostrado que los niveles de IL-18 en el líquido crevicular gingival (LCG) están elevados en pacientes con periodontitis y gingivitis en comparación con sujetos sanos. Se ha demostrado de manera interesante que los niveles de IL-12 se encuentran más bajos en las muestras de LCG de pacientes con periodontitis en comparación con los pacientes con gingivitis.³²

En otros estudios los niveles de IL-12 se presentaron más elevados en el LCG de pacientes con PC que en sujetos sanos (SS). Por el contrario, los niveles de IL-12 se encontraron más reducidos en las biopsias de tejido gingival de pacientes con periodontitis en comparación con los SS.³³

En muestras de tejido gingival se encontraron los niveles más altos del RNAm de IFN- γ en pacientes con PA que en SS así como niveles elevados de la proteína de IFN- γ en muestras de tejido gingival de pacientes con PC que en SS.³⁴

Recientemente nuestro grupo de trabajo encontró que los niveles de IL-12 en tejido gingival están más elevados en pacientes con PA en comparación con los SS y los niveles de IL-12 más elevados en suero de pacientes PA que en pacientes con PC y SS.³²

Expresión del receptor a IFN- γ , IL-12, IL-18 en la periodontitis

Se ha encontrado recientemente que no existen diferencias estadísticas del IFN- γ R1 entre los diferentes tipos celulares del tejido gingival de SS y pacientes con PC, debido probablemente a que esta cadena es constitutiva. Respecto a la expresión del IFN- γ R2, no se hallaron diferencias estadísticas significativas en el epitelio gingival de los pacientes con PC en comparación con los SS. Sin embargo, cabe señalar que el IFN- γ R2 se expresa significativamente de forma más intensa en las células endoteliales de los pacientes con PC en comparación con los SS. Cabe señalar que el aumento en la vascularización es una característica de la periodontitis, por lo que el marcaje del IFN- γ R2 en las células endoteliales resulta útil como un marcador de la angiogénesis en esta patología.³⁴

Respecto a la IL-12 encontramos una disminución estadísticamente no significativa de la expresión de la cadena β 1 y β 2 del IL-12R en pacientes con PC en comparación con los SS, lo que coincide parcialmente con lo reportado por el grupo de Ohyama H. y cols..³³ Sin embargo, los resultados encontrados del IL-12R β 2 en dicho estudio nos dan la pauta para estudiar en la población mexicana el polimorfismo que determinó el grupo de Takeuchi K, además de profundizar en el análisis del IL-12R a nivel mensajero y secuenciación de proteína por otras metodologías y observar su comportamiento en la población mexicana.

Respecto a la IL-18 únicamente hemos determinado la expresión del IL-18R2 y no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre PC y SS. Sin embargo, se requiere ampliar la n del estudio y además determinar la expresión del IL-18R1.

CONCLUSIONES

El estudio del IFN- γ , IL-12 e IL-18 así como sus receptores juegan un papel fundamental en el estudio de la inmunopatogénesis de la periodontitis. Los resultados encontrados en la bibliografía médica señalan que la discrepancia en la expresión de estas moléculas está relacionada con el desarrollo de las patologías en el periodonto.

Por otra parte, la expresión del IFN- γ R2 en las células endoteliales nos da la pauta para utilizar esta molécula como marcador de la angiogénesis en la periodontitis.

REFERENCIAS

- Papananou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. *J Int Acad Periodontol*. 1999; 1: 110-116.
- Seymour GJ. Importance of the host response in the periodontium. *J Clin Periodontol*. 1991; 18: 421-426.
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997; 14: 9-11.
- Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2003; 74 (3): 391-401.
- Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. Biomarkers of periodontitis in oral fluids. *J Oral Sci*. 2008; 50: 53-56.
- Lang N, Bartold P, Cullinan M. Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999; 4 (1): 53-53.
- Lindhe J, Ranne R, Lamster I. *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana. 2009
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999; 4 (1): 1-6.
- Krämer B, Kebschull M, Nowak M, Demmer RT, Haupt M, Papananou PN. Role of the NK cell-activating receptor CRACC in periodontitis. *Infect Immun*. 2013; 81 (3): 690-696.
- Gately MK, Renzetti LM, Magram J, Stern AS, Adorini L, Gubler U et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Annu Rev Immunol*. 1998; 16: 495-521.
- Dinarelli CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol*. 2013; 4 (289): 1-10.
- Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular response to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol*. 1997; 15: 749-795.
- Billiau A. Interferon- γ : biology and role in pathogenesis. *Adv Immunol*. 1996; 62: 61-130.
- Qi-Ya Fu, Li Zhang, Li Duan, Shi-Yun Qian, Hong-Xia Pang. Correlation of chronic periodontitis in tropical area and IFN- γ , IL-10, IL-17 levels. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2013; 6 (6): 489-492.
- Yoshinaka K, Shoji N, Nishioka T, Sugawara Y, Hoshino T, Sugawara S et al. Increased interleukin-18 in the gingival tissues evokes chronic periodontitis after bacterial infection. *Tohoku J Exp Med*. 2014; 232: 215-222.
- Bach EA, Aguet M, Schreiber RD. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. *Annu Rev Immunol*. 1997; 15: 563-591.
- Aguet M, Merlin G. Purification of human gamma interferon receptors by sequential affinity chromatography on immobilized monoclonal antibodies and human gamma interferon. *J Exp Med*. 1987; 165: 988-999.
- Vijai S, Robert DS. IFN- γ Receptor. doi: 10.1006/RWEY.2000.18001.
- Darnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264: 1415-1421.
- Schindler C, Darnell JE Jr. Transcriptional response to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathways. *Annu Rev Biochem*. 1995; 64: 621-651.
- Leonard WJ, O'Shea JJ. JAKs and STATs: biological implications. *Annu Rev Immunol*. 1998; 16: 293-322.
- Nakahira M, Ahn HJ, Park WR. Synergy of IL-12 and IL-18 for IFN-gamma gene expression: IL-12-induced STAT4 contributes to IFN-gamma promoter activation by up-regulation the binding activity of IL-18-induced activator protein 1. *J Immunol*. 2002; 168: 1146-1153.
- Hunter CA. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5: 521-531.
- Presky DH, Yang H, Minetti LJ, Chua AO, Nabavi N, Wu CY et al. A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two beta-type cytokine receptor subunits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 14002-14007.
- Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3: 133-146.
- Akira S. The role of IL-18 in innate immunity. *Curr Opin Immunol*. 2000; 12: 59-63.
- Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ. Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2006; 21 (4): 256-260.
- Conti B, Jahng JW, Tinti C, Son JH, Joh TH. Induction of interferon-gamma inducing factor in the adrenal cortex. *J Biol Chem*. 1997; 272 (4): 2035-2037.
- Jablonska E, Puzewska W, Grabowska Z, Jablonski J, Talarek L. VEGF, IL-18 and NO production by neutrophils and their serum levels in patients with oral cavity cancer. *Cytokine*. 2005; 30 (3): 93-99.
- Nolan KF, Greaves DR, Waldmann H. The human interleukin 18 gene IL18 maps to 11q22.2-q22.3, closely linked to the DRD2 gene locus and distinct from mapped IDDM loci. *Genomics*. 1998; 51 (1): 161-163.
- Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. *J Leukoc Biol*. 2003; 73 (2): 213-224.
- Sánchez SE, Zamora AL, Fuentes M, Robles C, Mariaud RP, Guerrero C. IL-12 and IL-18 levels in serum and gingival tissue in aggressive and chronic periodontitis. *Oral Diseases*. 2011; 17: 522-529.
- Ohyama H, Ogata K, Takeuchi K, Namisato M, Fukutomi Y, Nishimura F et al. Polymorphism of the 5' flanking region of the IL-12 receptor beta2 gene partially determines the clinical types of leprosy through impaired transcriptional activity. *J Clin Pathol*. 2005; 58 (7): 740-743.
- Herrera MC, Martínez RV, Zamora PA, Sánchez HP, Franco TR, Guerrero VC. Relación entre la expresión del receptor a IFN- γ y la angiogénesis en muestras de tejido gingival de pacientes con periodontitis crónica y agresiva. *Rev Mex Periodontol*. 2013; 4: 106-113.
- Altare F, Jouanguy E, Lamhamedi S, Döfninger R, Fisher A, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mucobacterial infection in man. *Current Opinion in Immunology*. 1998; 10:414-417.

Correspondencia:

Celia Guerrero-Velázquez

E-mail: celiagv2001@yahoo.com.mx