



Nueva visión genómica de las enfermedades periodontales

Marco Iturbe,* Agustín Zerón**

RESUMEN

Con los nuevos avances en materia de genoma, epigenoma y microbioma se ha buscado entender los mecanismos patogénicos de la enfermedad periodontal, cómo se desarrolla y la relación que existe entre los clásicos conceptos de huésped, medio ambiente y *biofilm* para aplicarlos a la clínica y, así, obtener un mejor entendimiento de la etiopatogenia de la enfermedad; de este modo, se persigue desarrollar nuevas pruebas diagnósticas que nos ayuden a identificar factores de riesgo en nuestros pacientes, predecir el curso y el proceso biológico, con el fin de desarrollar para ellos un tratamiento mejor y más personalizado.

Palabras clave: Genoma, microbioma, epigenoma, periodontitis, susceptibilidad.

ABSTRACT

The new advances in genome, epigenome and microbiome have allowed to understand the pathogenic mechanisms of periodontal disease, how it develops, and the relationship with the classic concepts of host, environment and biofilm. Applying these concepts to the clinic can lead to a better understanding of the pathogenesis of the disease and thus, to develop new diagnostic tests that can help us identify risk factors in our patients, predict the course and the biological process, and develop a better and more personalized treatment for them.

Key words: Genome, microbiome, epigenome, periodontitis, susceptibility.

«Los fenotipos de vulnerabilidad
son genotipos de susceptibilidad.»

Aforismo de Agustín Zerón

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales son entidades muy complejas que cuentan con un factor determinante —la placa bacteriana o *biofilm* microbiano—, pero dependen de otros elementos para su progresión. El avance de la enfermedad periodontal depende de factores genéticos y ambientales; la susceptibilidad de los pacientes es muy variable: la destrucción que se puede observar entre individuos de la misma edad y con la misma enfermedad puede ser muy diferente.¹

Los avances en genética y biología celular y molecular han revelado los mecanismos de destrucción en las periodontitis; la respuesta inflamatoria y la modulación inmunológica del organismo humano

son parte fundamental de la etiopatogenia de la enfermedad.²

La expresión de las enfermedades periodontales está influenciada por una compleja interacción entre factores genéticos del hospedero y del microbioma, sociodemográficos y otros asociados al género. Múltiples estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de periodontitis crónica en hombres, en comparación con las mujeres; sin embargo, no existe evidencia de tal tendencia de género en periodontitis agresiva. Los estudios que han investigado las bases genéticas de las periodontitis agresivas son relativamente pocos y sólo se ha identificado un limitado número de alelos de riesgo.³

La tradicional forma de ver la tríada ecológica (Figura 1) para el desarrollo de la enfermedad ha cambiado; podemos analizar los factores del huésped, los medioambientales y el *biofilm* microbiano desde otro punto de vista gracias a los avances en genómica, proteómica, el microbioma y los factores, que aunque parecieran ser conceptos muy parecidos, le dan un nuevo enfoque a esta tríada genómica (Zerón),⁴ ampliando los nuevos campos en la investigación clínica y epidemiológica para poder conocer mejor la interacción de los factores que intervienen en el inicio y progresión de las enfermedades periodontales, así como en la susceptibilidad de los pacientes portadores y los nuevos métodos diagnósticos de las expresiones fenotípicas.⁵

* Miembro de la generación 2012-2014 del Postgrado en Periodontología. Perio-UIC.

** Coordinador del Postgrado de Periodontología (2010-2014). Universidad Intercontinental. México, DF.

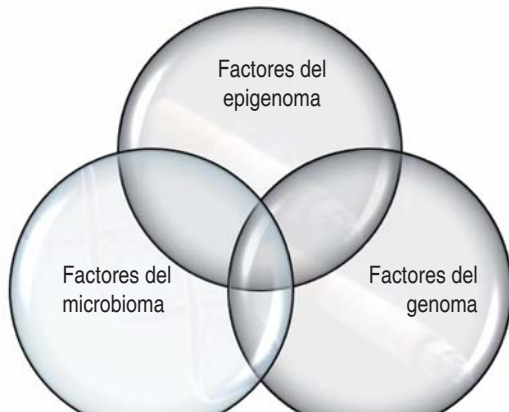


Figura 1. Tríada genómica de la salud.

Factores del huésped o genéticos

La respuesta inflamatoria en las enfermedades periodontales es muy compleja y depende de muchos factores, como el microbioma, factores ambientales y factores genéticos. La reacción inmunitaria puede variar entre pacientes; este componente se ha intentado analizar mediante el estudio de los mediadores de la inflamación.

Existen diferentes mediadores de la inflamación que pueden ser indicadores de riesgo cuando el paciente porta susceptibilidad para desarrollar algún tipo de enfermedad periodontal (*Figura 2*). Los indicadores inflamatorios también nos indican que cuando el paciente presenta estos marcadores, está atravesando por un proceso destructivo por inflamación crónica.⁶

Entre los mediadores más estudiados están algunas citocinas como la IL-1, IL-6, TNF-alfa, algunas prostaglandinas PGE2, y diversas proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva.

Estos mediadores no sólo nos indican si existe riesgo de desarrollar enfermedad periodontal; también pueden estar relacionados con enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, aterosclerosis, artritis reumatoide y enfermedades cardiovasculares, entre otros daños sistémicos.^{1,3}

Factores epigenéticos

Los factores epigenéticos son aquellos cambios moleculares en el DNA que no alteran la secuencia genética. Uno de estos cambios epigenéticos es la

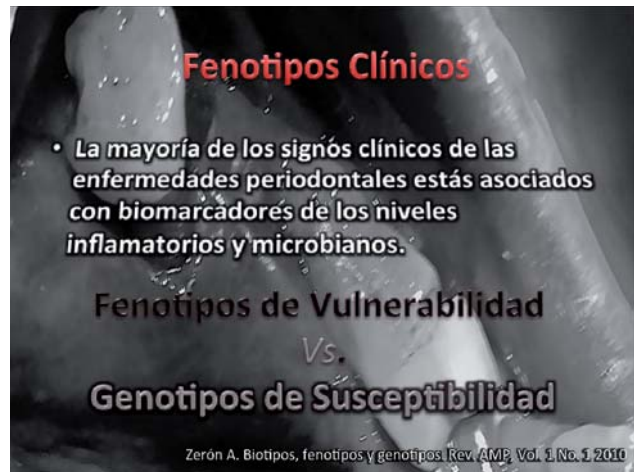


Figura 2. Los fenotipos clínicos de vulnerabilidad son los signos y secuelas apreciables de una enfermedad.

modificación de histonas, que puede darse por metilación o acetilación. Otro de los más frecuentes es la modificación postraduccional de proteínas, en la cual las proteínas pueden sufrir una gran cantidad de alteraciones estructurales y funcionales después de ser sintetizadas; esto puede deberse a fosforilación, glucosilación, e incluso, ubiquitinación, que es algo más complejo que la sola degradación de proteínas.⁷

Estas alteraciones o modificaciones en la estructura del DNA pueden ocasionar cambios en la respuesta del huésped. Los factores epigenéticos están muy relacionados con los factores conductuales y ambientales, como pueden ser edad, tabaquismo, alcoholismo, estrés, nivel socioeconómico, estilo de vida, diabetes u obesidad.⁷ Se ha demostrado que los factores epigenéticos se encuentran relacionados con los mecanismos de inflamación. La misma acumulación de *biofilm* puede actuar como un factor epigenético.⁴

Se ha demostrado que la metilación de DNA está relacionada con la señalización de RANK/RANK-L¹⁰ y de la OPG (osteoprotegerina), relacionados con la resorción ósea. Estos factores intentan explicar la variabilidad que puede existir entre pacientes con algún tipo de periodontitis.⁸

DISCUSIÓN

La periodontitis es una enfermedad compleja en la que múltiples factores de riesgo juegan un papel patogénico. Hace más de una década, los estudios

de gemelos demostraron que un importante componente genético está asociado con la periodontitis.⁹

Al reconocer la variabilidad de los polimorfismos, se identificarán los genes de susceptibilidad para cada fenotipo de periodontitis y, de igual forma, la asociación que juegan las enfermedades periodontales con otras enfermedades sistémicas, particularmente utilizando la reciente base de datos para la asociación de susceptibilidad del genoma completo (GWAS, *Genome-Wide Association Studies*).¹⁰

Nuevas pruebas diagnósticas se han enfocado en determinar los factores predisponentes y determinantes que indican el riesgo que un paciente puede tener para expresar algún fenotipo de enfermedad periodontal. Los genotipos son variables y se expresan en relación con los factores epigenéticos y microbianos.

Es necesario entender el medio ambiente que rodea a nuestro paciente, detectar qué factores ambientales o situaciones conductuales pueden causar un cambio epigenético que aumente la susceptibilidad para expresar la enfermedad¹¹ y, por último, conocer la complejidad que representa el *biofilm* microbiano y su relación con la disbiosis del microbioma humano; esto, finalmente, nos dará la información sobre las colonias de bacterias que se organizan en complejos microbianos, se comunican entre sí y que, al evadir mecanismos de defensa, pueden migrar y colonizar cualquier otra parte de nuestro organismo.¹² La patogenicidad microbiana puede ser muy variable y la relación que existe con el huésped y los factores epigenéticos es fundamental en este nuevo horizonte de la salud y la enfermedad.

La importancia de un diagnóstico temprano es fundamental en las enfermedades periodontales, periimplantares y muchas otras enfermedades sistémicas. Los recientes avances en diferentes áreas de la medicina traslacional –principalmente en la genómica, proteómica y los catálogos GWAS– están enfocados en realizar tratamientos más personalizados a nuestros pacientes periodontales.

CONCLUSIÓN

El odontólogo y el especialista deben identificar cuáles son los factores de riesgo genómicos de cada paciente; aún más importante es entender cuáles son

las condiciones desencadenantes de las enfermedades periodontales. Al conocer la variabilidad para el inicio y progresión de una lesión periodontal, se reconocerá el papel del huésped susceptible ante un medio ambiente que puede generar efectos epigenéticos en la expresión de su enfermedad y que producirá no sólo efectos locales, sino también posibles efectos sistémicos que de forma bidireccional pueden tener alguna interrelación en el riesgo de enfermedades conectadas por genes.

REFERENCIAS

1. Zerón A. Odontología genómica. La medicina oral del siglo XXI. Rev ADM. 2006; 63 (2): 52-61.
2. Laine ML, Crielaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis. Periodontol 2000. 2012; 58: 37-68.
3. Freitag-Wolf S, Dommisch H, Graetz C, Jockel-Schneider Y, Harks I, Staufienbiel I et al. Genome-wide exploration identifies sex-specific genetic effects of alleles upstream NPY to increase the risk of severe periodontitis in men. J Clin Periodontol. 2014; 41 (12): 1115-1121.
4. Zerón A. Genoma, microbioma y epigenoma humano. Una visión contemporánea de la triada ecológica. Rev ADM. 2014; 71 (4): 162-170.
5. Zerón A. Biotipos, fenotipos y genotipos ¿De qué tipo somos? Rev Mex Periodontol. 2010; 1 (1): 36-43.
6. Tsuchida S, Satoh M, Umemura H et al. Proteomic analysis of gingival crevicular fluid for discovery of novel periodontal disease markers. Proteomics. 2012; 12: 2190-2202.
7. Wilson AG. Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases. J Periodontol. 2008; 79 (Suppl. 8): 1514-1519.
8. Roshandel D, Holliday KL, Pye SR et al; EMAS Study Group. Genetic variation in the RANKL/RANK/OPG signaling pathway is associated with bone turnover and bone mineral density in men. J Bone Miner Res. 2010; 25: 1830-1838.
9. Schafer AS, Jepsen S, Loos BG. Periodontal genetics: a decade of genetic association studies mandates better study designs. J Clin Periodontol. 2011; 38: 103-107.
10. Shimizu S, Momozawa Y, Takahashi A, Nagasawa T, Ashikawa K, Terada Y et al. A genome-wide association study of periodontitis in a Japanese population. J Dent Res. 2015; 94 (4): 555-561.
11. Mathers JC, Strathdee G, Relton CL. Induction of epigenetic alterations by dietary and other environmental factors. Adv Genet. 2010; 71: 3-39.
12. Zerón A. Medicina periodontal. Capítulo 2. En: Castellanos-Suárez J, Díaz-Guzmán L, Gay-Zárate O. Medicina en odontología. 3a ed. México: El Manual Moderno; 2014.

Correspondencia:

Dr. Agustín Zerón

E-mail: periodontologia@hotmail.com