



Determinación de la concentración de IL-23 y el receptor soluble a IL-17 (IL-17RA) en suero y plasma de pacientes con periodontitis crónica y agresiva: un estudio piloto

Paola Alejandra Peña-Echeverría,* Ruth Rodríguez-Montaño,** Alondra del Carmen Ruiz-Gutiérrez,* Vianeth María del Carmen Martínez-Rodríguez,* Belinda Claudia Gómez-Meda,*** José Justino Cervantes-Cabrera,* Celia Guerrero-Velázquez**

RESUMEN

Antecedentes: La periodontitis crónica (PC) se asocia a desórdenes metabólicos, y la periodontitis agresiva (PA), a la agregación familiar. Ambas periodontitis poseen una fuerte respuesta inmunoinflamatoria y culminan en la destrucción de hueso alveolar. La IL-23 e IL-17, así como sus receptores (IL-23R, IL-2317R), juegan un papel fundamental en la inmunopatogénesis de la periodontitis. En este sentido, se ha descrito que la IL-17 e IL-23 se encuentran aumentadas en los pacientes con PC en comparación con los sujetos sanos (SS), pero en PA no se ha determinado la IL-23. Por otra parte, se conoce que la IL23R soluble (IL-23Rs) está elevada en el suero y plasma de los pacientes con PC y PA en comparación con SS. Pero el receptor soluble a IL-17 (IL-17RAs) no se ha determinado en la periodontitis crónica y agresiva. **Objetivo:** Medir los niveles del IL-23 e IL-17RAs en suero y plasma de pacientes con PC, PA y SS. **Material y métodos:** Se recolectó suero y plasma por punción venosa de SS (n = 7), pacientes con PC (n = 7) y PA (n = 7). El suero y plasma se congelaron a -70 °C hasta el análisis de IL-23 e IL-17RAs por la técnica de ELISA. **Resultados:** Encontramos una concentración mayor de IL-23 en el suero y plasma de los pacientes con PA en comparación con los pacientes con PC (p = 0.03). Observamos concentraciones menores del IL-17RAs en el suero y plasma de los pacientes con PC versus SS (p = 0.04) y PA en comparación con los SS [suero (p = 0.05) plasma (p = 0.03)]. **Conclusiones:** Detectamos un aumento de IL-23 en pacientes con PA y una disminución del IL-17RAs en aquéllos con PC y PA. De forma general, hallamos concentraciones menores de la IL-23 e IL-17RAs que en el plasma en todos los sujetos de estudio.

Palabras clave: IL-23, IL-17RAs, periodontitis crónica, periodontitis agresiva.

ABSTRACT

Background: Chronic periodontitis (CP) is associated with metabolic disorders, and aggressive periodontitis (AP), with family aggregation. Both periodontitis have a strong immune-inflammatory response and culminate in the destruction of alveolar bone. IL-23 and IL-17, as well as their receptors (IL-23R, IL-2317R), play a fundamental role in the immunopathogenesis of periodontitis. In this regard, it has been described that IL-17 and IL-23 increase in PC patients compared to healthy subjects (HS), but in PA, IL-23 has not been determined. On the other hand, it is known that soluble IL23R (IL-23Rs) is elevated in the serum and plasma of patients with PC and PA compared to SS. But the soluble receptor to IL-17 (IL-17RAs) has not been determined in chronic and aggressive periodontitis. **Objective:** To measure the levels of IL-23 and IL-17RAs in serum and plasma of patients with PC, PA and SS. **Material and methods:** Serum and plasma were collected by venous puncture from HS (n = 7), patients with CP (n = 7) and PA (n = 7). Serum and plasma were frozen at -70 °C until the analysis of IL-23 and IL-17RAs by the ELISA technique took place. **Results:** We found a higher concentration of IL-23 in the serum and plasma of patients with PA compared to patients with PC (p = 0.03). We observed lower concentrations of IL-17RA in the serum and plasma of patients with PC versus SS (p = 0.04) and PA compared to HS [serum (p = 0.05) plasma (p = 0.03)]. **Conclusions:** We detected an increase in IL-23 in patients with BP and a decrease in IL-17RAs in patients with PC and PA. In general, we found lower concentrations of IL-23 and IL-17RAs than in plasma in all study subjects.

Key words: IL-23, IL-17RAs, chronic periodontitis, aggressive periodontitis.

* Especialidad de Periodoncia, Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales.

** Instituto de Investigación en Odontología, Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales.

*** Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Departamento de Biología Molecular y Genómica.

Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

2do Lugar en el Concurso de Investigación del Congreso de la Asociación Mexicana de Periodontología, Guadalajara 2017.

Recibido: 25 de octubre de 2017. Aceptado: 06 de noviembre de 2017.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la enfermedad periodontal —que incluye a la periodontitis— ocupa el segundo lugar después de la caries.^{1,2} En México, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) demostró en 2015 que de un total de 115,248 individuos, sólo el 43% tenía un periodoonto sano.

La periodontitis crónica (CP) es una fuerte respuesta inmunoinflamatoria a patógenos periodontales que está influenciada por desórdenes metabólicos,³ factores genéticos y ambientales.⁴

En la PC, la inflamación periodontal y gingival lleva a la pérdida de inserción, con formación de bolsas periodontales y la destrucción progresiva del hueso alveolar. La mismas características muestra la periodontitis agresiva (PA); sin embargo, la pérdida de inserción en la PA es más rápida que en la PC.⁵⁻⁷

Varios componentes bacterianos, como los lipopolisacáridos (LPS), inducen la secreción de citocinas proinflamatorias (como la IL-23) cuando son reconocidos por las células dendríticas de la encía. La IL-23, citocina heterodimérica compuesta por una subunidad soluble p40 y una subunidad de haz tetrhelical p19, es liberada por las células dendríticas y se une a su receptor específico (IL-23R) sobre las células Th17 para mantener la clona e inducir la producción de IL-17, IL-21, IL-23, IL-23R y RANKL, entre otras.⁸⁻¹¹ La señalización mediante el IL-23R —formado por la subunidad llamada propiamente IL-23R y la subunidad beta 1 del receptor a IL-12

(IL-12R β 1)— sigue la ruta de las Janus cinasa 2 (JAK2) y STAT3, lo que permite la sobreexpresión de ROR γ T e incrementa la expresión de citocinas proinflamatorias (Figura 1).¹²

Por otra parte, se han descrito seis isoformas de la IL-17 (A-F) que son reconocidas por cinco receptores (A-E); de ellos, los mayormente caracterizados son el heterodímero formado por el receptor IL-17RA e IL-17RC, que se presentan también de forma soluble por corte y empalme alternativo.^{10,11} Tanto la IL-17A como la IL-17F se unen al heterodímero IL17RA e IL17RC; luego, la molécula Act1 es reclutada por el complejo del receptor; en consecuencia, el complejo TAK1/TAB2/TAB3 es requerido para la activación de factor nuclear de Kappa B (NF- κ B).¹³⁻¹⁵

En varias enfermedades caracterizadas por destrucción de hueso, como la artritis reumatoide, se ha descrito que existen desregulaciones en el eje IL-23/IL-17 y sus receptores.¹⁶⁻¹⁹ En pacientes con PC se ha publicado que los niveles de IL-23 se encuentran aumentados en comparación con SS en muestras de tejido gingival y líquido crevicular gingival (LCG).^{20,21} Respecto a la IL-17, se han re-

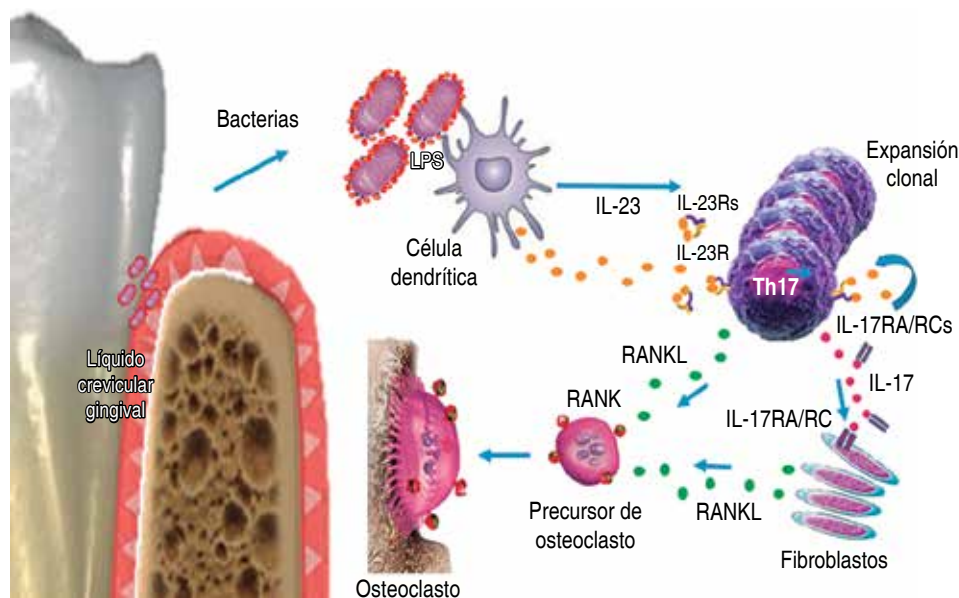


Figura 1. Modelo de erosión ósea alveolar en la periodontitis. Los lipopolisacáridos (LPS) y otros componentes de las bacterias periodontopatógenas inducen la secreción de citocinas proinflamatorias como IL-23 por parte de las células dendríticas. La IL-23 se une a su receptor específico (IL-23R) en células Th17 ayudando a mantener la clona e induciendo la producción de IL-17 y RANKL. Por otra parte, la IL-17 se une al IL-17R en fibroblastos y estos secretan RANKL. El RANKL producido por las Th17 o fibroblastos activan a los preosteoclastos para su diferenciación en osteoclastos maduros los cuales se encargan de la reabsorción ósea alveolar (Modificado de Takahashi K, 2005; Vernal R, 2006; Hajishengallis G, 2013).

portado niveles elevados en muestras de tejido gingival, LCG, suero, plasma y tejido de pacientes con PC y PA en comparación con SS.^{20,22-26} Asimismo, se ha descrito que los niveles de IL-17 disminuyen después del tratamiento periodontal^{21,28} y que los niveles tanto de IL-23 como de IL-17 aumentan conforme progresa la enfermedad.²⁹ Recientemente, nuestro grupo de trabajo reportó un aumento del receptor soluble de IL-23 (IL-23Rs) en muestras de suero y plasma de pacientes con PC y PA en comparación con SS.³⁰ Sin embargo, no se ha estudiado el receptor a IL-17 en muestras de suero y plasma de pacientes con PC y PA en comparación con SS. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue medir los niveles de IL-23, así como los del receptor soluble a IL-17RA (IL-17RAs) en suero y plasma de pacientes con PC, PA y SS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de estudio

El presente estudio es de tipo descriptivo, analítico y observacional; se realizó en conformidad con las normas de buenas prácticas clínicas y éticas establecidas en la versión 64 de la Declaración de Helsinki y sus modificaciones en Brasil en 2013.³¹ El propósito de este estudio se explicó a cada sujeto antes de que aceptara participar en el estudio; posteriormente, se le proporcionó el consentimiento informado, que cumple con los lineamientos antes mencionados.

El protocolo fue aprobado por los Comités de Investigación, Bioética y Bioseguridad de la Universidad de Guadalajara en junio de 2016 (CI-00714), basándose en la Ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana (NOM).

Los sujetos de estudio fueron seleccionados de las Clínicas Odontológicas Integrales del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. A todos los participantes se les realizó una historia médica dental y se diagnosticaron de acuerdo al Taller Internacional para la Clasificación de Enfermedades Periodontales y Estados Periodontales de 1999, organizado por la Academia Americana de Periodontología. Dentro del examen periodontal se registró la pérdida de inserción clínica (PI) y la profundidad al sondeo (PS).³² El examen se llevó a cabo utilizando una sonda periodontal (Hu-friedy, Chicago, IL, USA), por un solo periodoncista.

Grupos de estudio

Grupo de sujetos sanos (SS): $n = 7$; sujetos periodontalmente sanos que acudieron a la clínica para cirugía estética (tres mujeres y cuatro hombres; edad media: 41.14 ± 10.66 ; rango de edad: 21-53 años), sin PI, inflamación, sangrado ni pérdida ósea radiográfica, con una media de las PS ≤ 3 mm.^{32,33}

Grupo con PC: $n = 7$ (cuatro mujeres y tres hombres; edad media: 49.28 ± 14.0 ; rango de edad: 34-67 años), pacientes con presencia de daño en varios sitios de la cavidad oral, incluyendo PS ≥ 4 mm y PI ≥ 4 mm, con presencia de sangrado al sondeo e inflamación.^{32,33}

Grupo PA: $n = 7$ pacientes (cuatro mujeres y tres hombres; edad media: 32.0 ± 4.47 ; rango de edad: 28-41 años), con PI ≥ 5 mm en más de ocho dientes, tres de los cuales no fueron incisivos ni primeros molares y que mostraron evidencia radiográfica de pérdida avanzada de hueso alveolar.^{32,33}

Se excluyeron del estudio todos aquellos sujetos fumadores, con enfermedades sistémicas sumadas, con prescripción o uso de antibióticos y/o antiinflamatorios en un periodo de tres meses anteriores al estudio. Asimismo, los individuos que presentaran enfermedades infecciosas como hepatitis, infección por virus de inmunodeficiencia adquirida y tuberculosis, o que hubieran estado en tratamiento con fenitoína, ciclosporina o bloqueadores de los canales de calcio, al igual que mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Recolección de suero y plasma

De todos los sujetos de estudio se obtuvieron muestras de sangre periférica por punción venosa en tubos sin anticoagulante y tubos con EDTA. Enseguida los tubos se centrifugaron a 4,000 rpm por 10 minutos; del tubo sin anticoagulante se obtuvo suero, y del tubo con anticoagulante EDTA, el plasma. Tanto el suero como el plasma se recolectaron y se almacenaron a -80°C hasta que se realizó el ensayo de ELISA.

Medición de IL-23 e IL-17RAs por inmunoensayo inmunoabsorbente ligado a una enzima (ELISA)

La IL-23 e IL-17RAs se midieron a partir del suero y plasma por duplicado en los pocillos de microplacas de los kits de ELISA para cada una de las moléculas antes mencionadas (R & D Systems, Mineapolis

MN). La sensibilidad del kit para IL-23 fue de 100 a 16,000 pg/mL, y la sensibilidad del kit para el IL-17RAs fue de 31.2 a 2,000 pg/mL. La concentración de la IL-23 así como el IL-17RAs se midieron en el espectrofotómetro a una absorbancia de 450 nm.

Las concentraciones de la IL-23 y el IL-17RAs se calcularon a partir de la curva estándar incluida en el kit de ensayo. Los controles para la variación de placa a placa también se usaron cuando era apropiado. Los resultados se expresaron como pg/mL de la IL-23 y el IL-17RAs en el plasma y suero de los sujetos de estudio.

Análisis estadístico

Los resultados de la concentración de IL-23 e IL-17RAs (pg/mL) en suero y plasma se presentan gráficamente como el promedio \pm la desviación estándar de los grupos estudiados. De acuerdo a la prueba de Shapiro-Wilk, los resultados mostraron una distribución anormal. Enseguida se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de medias independientes de dos o más grupos y encontramos diferencias significativas. Por lo tanto, procedimos a aplicar una prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, para conocer las diferencias entre las medianas de SS, PC y PA. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS v 22.0 para Windows.

RESULTADOS

Variables clínicas periodontales

Los valores de los parámetros clínicos y características demográficas de los grupos de estudio se

presentan como el promedio y el rango máximo y mínimo en el *cuadro I*.

IL-23 en suero y plasma

Encontramos un aumento significativo de la IL-23 (pg/mL) en suero [(34.5 \pm 8.2) y plasma (59.8 \pm 11.2)] de los pacientes con PA, en comparación con los pacientes con PC [suero (15.1 \pm 6.1) y plasma (34.6 \pm 4.03)], con una $p = 0.03$ para ambos casos. Sin embargo, no encontramos diferencias de la IL-23 al comparar a los pacientes con PA y PC versus SS [suero (17.9 \pm 7.5) y plasma (42.8 \pm 10.0)] (*Figura 2*).

IL-17RAs en suero y plasma

Al analizar los resultados del IL-17RAs en el suero y plasma de los pacientes con PC, PA y SS observamos un patrón similar. En el suero encontramos un aumento significativo del IL-17RAs en los SS (209.6 \pm 36) en comparación con los pacientes con PC [(42.6 \pm 7.8) $p = 0.05$] y PA [(35.5 \pm 5.7) ($p = 0.04$)]. De la misma forma, encontramos un aumento significativo del IL-17RAs en el plasma de los SS (339.5 \pm 116.3) en comparación con los pacientes con PC [(55.7 \pm 17.5) ($p = 0.03$)] y PA [(64.0 \pm 18.3) ($p = 0.04$)] (*Figura 3*).

DISCUSIÓN

La IL-23, citocina heterodimérica encargada de mantener la clona de las células Th17, se ha estudiado en varias patologías, entre ellas, la enfermedad periodontal.^{11,16,21} En este sentido, GS Himani y sus colaboradores han descrito que la IL-23 se encuentra elevada en el LCG de pacientes con PC

Cuadro I. Características demográficas y parámetros clínicos periodontales de pacientes con periodontitis crónica, periodontitis agresiva y sujetos sanos.

Parámetros/grupo	Sujetos sanos (n = 7)	Periodontitis crónica (n = 7)	Periodontitis agresiva (n = 7)
* Edad (años)	41.66 (21-53)	41.28 (34-67)	32.0 (28-41)
Masculino/femenino	4/3	3/4	3/4
** PS (mm)	1-3	5.9 (4-9)	7.4 (5-12)
*** NIC (mm)	≤ 3	6.6 (5-13)	7.8 (5-15)

* [Promedio (mínimo-máximo)]. ** PS = Profundidad al sondeo. *** NIC = Nivel de inserción clínica.

en comparación con SS y proponen que el aumento de la IL-23 está relacionado con la destrucción de los tejidos en la PC.²¹ Aunado a estos hallazgos, H Ohyama y su grupo reportaron un aumento de la IL-23 en muestras de tejido gingival de pacientes con PC en comparación con los SS.³⁴

Los resultados encontrados en el presente estudio no coinciden con los de GS Himani y H Ohyama debido a que no encontramos diferencias significativas de la IL-23 en suero y plasma entre los pacientes con PC en comparación con los SS, a pesar de que el LCG es considerado un exudado seroso.^{21,34}

Sin embargo, logramos detectar un aumento significativo de la IL-23 en suero y plasma de los pacientes con PA en comparación con aquellos con PC. En este sentido, E Cifcibasi y sus colegas han descrito un aumento de la IL-23 tanto en el LCG como en el

suero de pacientes con PA en comparación con los SS.²⁸ Los resultados del presente estudio coinciden con los de E Cifcibasi y su equipo. Consideramos que el aumento de la IL-23 en el suero y plasma en la PA puede estar relacionado de forma directa con la destrucción ósea más rápida que se presenta en esta forma de periodontitis.

Por otra parte, se conoce que la IL-23 y el receptor soluble a IL-23 (IL-23Rs) puede producirse por cortes y empalmes alternativos y formar complejos (IL-23/IL-23Rs).^{35,36} Este complejo IL-23/IL-23Rs posee una función activadora de las Th17 para estimular la producción de IL-17; varios autores han descrito que ésta se encuentra elevada en los pacientes con PA y PC versus SS.²²⁻²⁹ Cabe señalar que la IL-17 es la responsable de estimular la producción de RANKL para activar los osteoclastos en la periodontitis. En

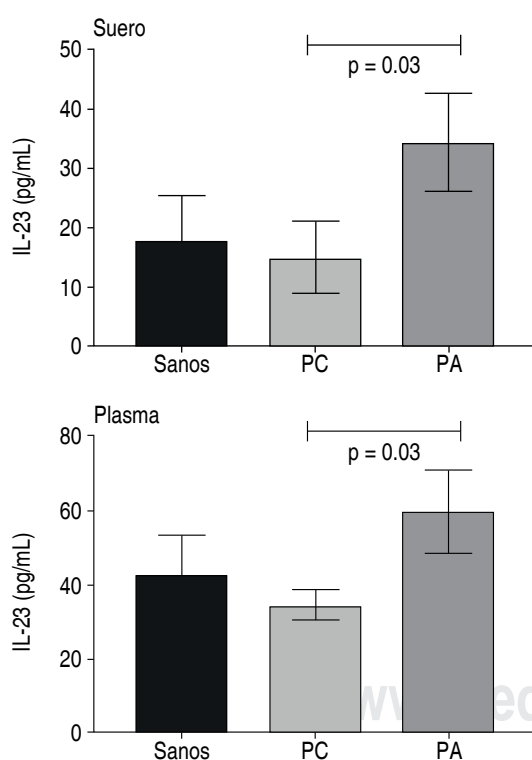


Figura 2. Niveles de IL-23 en pacientes con periodontitis crónica y agresiva. La concentración de IL-23 en suero y plasma de individuos sanos, con periodontitis crónica (PC) y periodontitis agresiva (PA) se presenta como promedio \pm la desviación estándar. La prueba U de Mann-Whitney demostró aumento significativo de IL-23 en el suero y plasma de pacientes con PA en comparación con aquellos con PC. Niveles de significancia $p \leq 0.05$.

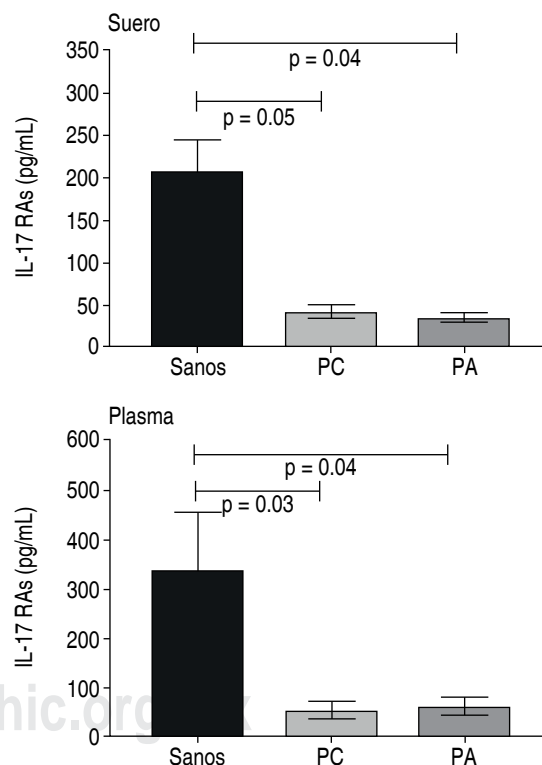


Figura 3. Niveles del receptor soluble IL-17 tipo A en pacientes con periodontitis crónica y agresiva. La concentración del receptor soluble a IL-17 (IL-17RAs) de individuos sanos (SS), con periodontitis crónica (PC) y periodontitis agresiva (PA) se presenta como promedio \pm la desviación estándar. La prueba U de Mann-Whitney mostró disminución significativa del IL-17RAs en los individuos con PC y PA en comparación con los SS.

este sentido, hemos reportado que el IL-23Rs es elevado en el plasma de pacientes con PA y PC en comparación con SS,²⁷ lo cual nos permite suponer que el aumento de la IL-23 de forma sistémica en la PA probablemente forma complejos (IL-23/IL-23Rs), y estos complejos estimulan a las Th17 para la alta producción de IL-17 en los pacientes con PA y PC,²²⁻²⁸ en donde se presenta destrucción ósea alveolar.

Se ha descrito IL-23 en plasma de mujeres con enfermedad periodontal con un producto de nacimiento pretérmino o con bajo peso al nacer y no se observaron diferencias significativas.³⁷ Sin embargo, en pacientes con PA no se había descrito la IL-23 en el plasma.

Por otra parte, se sabe que el IL-17RA posee diferentes isoformas que resultan del corte y empalme alternativo. Una de las isoformas del IL-17RA se presenta soluble (IL-17RAs) y tiene la capacidad de capturar la IL-17A y formar complejos (IL-17A/IL-17RAs).³⁸ Cuando la IL-17A queda atrapada por el IL-17RAs, no puede unirse al IL-17RA expresado en la membrana de los fibroblastos y esto pudiera inhibir la señalización intracelular para la producción del RANKL por los fibroblastos.³⁸

En el presente estudio encontramos en cantidades menores el IL-17RAs en suero y plasma de los pacientes con PA y PC en comparación con los SS. Probablemente la baja concentración de IL-17RAs podría ser insuficiente para atrapar la IL-17 en el plasma y suero de los pacientes con PC y PA; se conoce que ésta es elevada en la PA y PC.²²⁻²⁹ De esta manera, la IL-17 que no es capturada por el IL-17RAs puede tener la oportunidad de unirse al IL-17RA anclado a la membrana de los fibroblastos para estimular la producción del RANKL, que participa en la degradación de la matriz del hueso alveolar que caracteriza a la periodontitis.⁶

De forma contraria, el aumento significativo del IL-17RAs que detectamos en el plasma y suero de los SS parece relacionarse con los niveles menores de IL-17 en diversas muestras que han sido descritas por varios autores.²²⁻²⁹ Es posible que la disminución de la IL-17 sistémica de los SS esté siendo capturada por la gran cantidad de moléculas del IL-17RAs, y de esta manera, queda bloqueada la unión de la IL-17 con el IL-17RA anclado a los fibroblastos, manteniendo así la integridad ósea de los SS.

Análisis moleculares de *Western blot* podrían dar la pauta para conocer la formación de complejos del IL-23/IL-23Rs e IL-17A/IL-17RAs (pesos moleculares) en diferentes tipos de muestras de pacientes con PC y PA.

De manera general, una tendencia de la IL-23 y el IL-17RAs que observamos es que, aunque el suero y el plasma son muestras sistémicas provenientes de sangre periférica, las concentraciones de ambas moléculas son mayores en el plasma. Existen diferencias entre la forma de obtener el suero y el plasma: mientras que en la recolección del suero no se utiliza anticoagulante, para la obtención del plasma hay varios tipos de anticoagulantes que promueven la separación por tamaño y peso (electroforesis) molecular.³⁹ En este sentido, se ha descrito que existen discrepancias de los niveles de varias moléculas entre suero y plasma;^{39,40} sin embargo, no se discute la razón de las diferencias. Lo que tratamos de explicar en este estudio es que la formación del coágulo por el fibrinógeno y los factores de coagulación atrapan varias moléculas, entre ellas las citocinas y sus receptores, lo que se refleja en la disminución de las concentraciones totales de la IL-23 y el IL-17RAs en el suero de SS del estudio.

Finalmente, cabe mencionar que este estudio piloto nos proporcionó los elementos para adentrarnos en el aumento de la IL-23 y al IL-17RA, sino a todo el eje IL-23/IL-17 y sus receptores en muestras como LCG y tejido gingival de pacientes con PA y PC. Como ya se mencionó, hemos incursionado en el estudio del eje IL-23/IL-17 en muestras de plasma y suero de pacientes con PA y PC.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo encontramos un aumento significativo de la IL-23 en el suero y plasma de los pacientes con PA en comparación con los de PC.

Por otra parte, observamos una disminución significativa del IL-17RAs en suero y plasma de los pacientes con PC y PA en comparación con los SS.

De forma general, demostramos que las concentraciones de la IL-23 y el IL-17RAs en el suero son menores que en el plasma del grupo de SS que en pacientes con PC y PA.

REFERENCIAS

1. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *J Periodontol*. 2005; 76 (12): 2187-3193.
2. Craig RG, Pernat AM, Pecoits-Filho R, Levin NW, Kotanko P. Periodontal diseases and systemic inflammation. *Semin Dial*. 2013; 26 (1): 23-38.

3. Lucarini G, Tirabassi G, Zizzi A, Balercia G, Quaranta A, Rubini C et al. Uncoupling of vascular endothelial growth factor (VEGF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in gingival tissue of type 2 diabetic patients. *Inflammation*. 2016; 39 (2): 632-642.
4. Zizzi A, Tirabassi G, Aspriello SD, Piemontese M, Rubini C, Lucarini G. Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *J Periodontol Res*. 2013; 48 (3): 293-301.
5. Piemontese M, Aspriello SD, Rubini C, Ferrante L, Procaccini M. Treatment of periodontal intrabony defects with demineralized freeze-dried bone allograft in combination with platelet-rich plasma: a comparative clinical trial. *J Periodontology*. 2008; 79 (5): 802-810.
6. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999; 4 (1): 1-6.
7. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005; 19; 366 (9499): 1809-1020.
8. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005; 6 (11): 1123-1132.
9. Abdi K, Singh NJ, Spooner E, Kessler BM, Radaev S, Lantz L et al. Free IL-12p40 monomer is a polyfunctional adaptor for generating novel IL-12-like heterodimers extracellularly. *J Immunol*. 2014; 92 (12): 6028-6036.
10. Paunovic V, Carroll HP, Vandenbroeck K, Gadina M. Signalling, inflammation and arthritis: crossed signals: the role of interleukin (IL) -12, -17, -23 and -27 in autoimmunity. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (6): 771-776.
11. Yang XP, Ghoreschi K, Steward-Tharp SM, Rodriguez-Canales J, Zhu J, Grainger JR et al. Opposing regulation of the locus encoding IL-17 through direct, reciprocal actions of STAT3 and STAT5. *Nat Immunol*. 2011; 12 (3): 247-254.
12. Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXCL chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med*. 2001; 194 (4): 519-527.
13. Liu S, Desharnais J, Sahasrabudhe PV, Jin P, Li W, Oates BD et al. Inhibiting complex IL-17A and IL-17RA interactions with a linear peptide. *Sci Rep*. 2016; 6: 26071.
14. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*. 2013; 64 (2): 477-485.
15. Song X, Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Cell Signal*. 2013; 25 (12): 2335-2347.
16. Ruggeri RM, Saitta S, Cristani M, Giovinnazzo S, Tiganu V, Trimarchi F et al. Serum interleukin-23 (IL-23) is increased in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 2014; 61 (4): 359-363.
17. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012; 304 (6): 465-469.
18. Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum IL-6 and IL-23 levels and their correlation with angiogenic cytokines and disease activity in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and SAPHO syndrome. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 785705.
19. Gümüş P, Buduneli E, Bıyıkoglu B, Aksu K, Saraç F, Nile C et al. Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, osteoprotegerin, and interleukin 17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease. *J Periodontol*. 2013; 84 (11): 1627-1637.
20. Lester SR, Bain JL, Johnson RB, Serio FG. Gingival concentrations of interleukin-23 and -17 at healthy sites and at sites of clinical attachment loss. *Journal of Periodontology*. 2007; 78 (8): 1545-1550.
21. Himani GS, Prabhuji ML, Karthikeyan BV. Gingival crevicular fluid and interleukin-23 concentration in systemically healthy subjects: their relationship in periodontal health and disease. *J Periodontol Res*. 2014; 49 (2): 237-245.
22. 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.
23. Johnson RB, Wood N, Serio FG. Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*. 2004; 75(1): 37-43.
24. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta VM, Valenzuela MA et al. 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.
25. Ruiz-Gutiérrez AC, Herrera-Mora MC, Zamora-Pérez AL, Meléndez-Ruiz JL, Martínez-Rodríguez VMC, Guerrero-Velázquez C. Determinación de los niveles de IL-17 en el líquido crevicular gingival de pacientes con periodontitis crónica y agresiva. *Rev Mex Periodontol*. 2014; 5 (2): 2014; 46-50.
26. Mitani A, Niedbala W, Fujimura T, Mogi M, Miyamae S, Higuchi N et al. Increased expression of interleukin (IL)-35 and IL-17, but not IL-27, in gingival tissues with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2015; 86 (2): 301-309.
27. Liukkonen J, Gürsoy UK, Pussinen PJ, Suominen AL, Könönen E. Salivary concentrations of interleukin (IL)-1 β , IL-17A, and IL-23 vary in relation to periodontal status. *J Periodontol*. 2016; 87 (12): 1484-1491.
28. Cicebasi E, Koyuncuoglu C, Ciblak M, Badur S, Kasali K, Firatli E et al. Evaluation of local and systemic levels of interleukin-17, interleukin-23, and myeloperoxidase in response to periodontal therapy in patients with generalized aggressive periodontitis. *Inflammation*. 2015; 38 (5): 1959-1968.
29. Fu QY, Zhang L, Duan L, Qian SY, Pang HX. Correlation of chronic periodontitis in tropical area and IFN- γ , IL-10, IL-17 levels. *Asian Pac J Trop Med*. 2013; 6 (6): 489-492.
30. Rivadeneyra-Burgos C, Rodríguez-Montaña R, Ruiz-Gutiérrez AC, Rodríguez-Martínez VC, Meléndez-Ruiz JL, Pita-López ML et al. Determinación de los niveles del receptor soluble de IL-23 en suero y plasma de pacientes con periodontitis crónica y agresiva. *Rev Mex Periodontol*. 2017; 8 (1): 5-10.
31. Cantín M. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Revisando su última versión. *Int J Med Surg Sci*. 2013; 1 (4): 339-346, 2014.
32. Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol*. 1967; 38 (6): 610-616.
33. Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC et al. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *J Periodontol*. 2010; 81 (7): 1056-1063.

34. Ohya H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, Nishimura F, Nakasho K, Yamanegi K et al. The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *J Dent Res*. 2009; 88 (7): 633-638.
35. Kan SH, Mancini G, Gallagher G. Identification and characterization of multiple splice forms of the human interleukin-23 receptor alpha chain in mitogen-activated leukocytes. *Genes Immun*. 2008; 9 (7): 631-639.
36. Franke M, Schröder J, Monhasery N, Ackfeld T, Hummel TM, Rabe B et al. Human and murine interleukin 23 receptors are novel substrates for A disintegrin and metalloproteases ADAM10 and ADAM17. *J Biol Chem* 2016; 291 (20): 10551-10561.
37. Mesa F, Pozo E, O'Valle F, Puertas A, Magan-Fernández A, Rosel E et al. Relationship between periodontal parameters and plasma cytokine profiles in pregnant woman with preterm birth or low birth weight. *Clin Oral Investig*. 2016; 20 (4): 669-674.
38. Sohda M, Misumi Y, Tashiro K, Yamazaki M, Saku T, Oda K. Identification of a soluble isoform of human IL-17RA generated by alternative splicing. *Cytokine*. 2013; 64 (3): 642-645.
39. Rosenberg-Hasson Y, Hansmann L, Liedtke M, Herschmann I, Maecker HT. Effects of serum and plasma matrices on multiplex immunoassays. *Immunol Res*. 2014; 58 (2-3): 224-233.
40. Lee JE, Kim JW, Han BG, Shin SY. Impact of whole-blood processing conditions on plasma and serum concentrations of cytokines. *Biopreserv Biobank*. 2016; 14 (1): 51-55.

Correspondencia:

Dra. en. C. Celia Guerrero-Velázquez

Profesora docente con funciones de investigación de tiempo completo, Universidad de Guadalajara.

Manuel R. Alatorre 3246, Casa 81, Col. Jardines de los Poetas, 44800, Guadalajara, Jalisco, México.

Tel: 01 (33) 1099 4182

Cel: 33 1005 0480

E-mail: celiagv2001@yahoo.com.mx