



## Relación de la periodontitis y artritis reumatoide a través del eje IL-23/IL-17A

Ruth Rodríguez-Montaño,\* Jessica Alejandra Aguilar-Carrillo,\*  
Ana Ghilaisne Bernard-Medina,† Vianeth María del Carmen Martínez-Rodríguez,§  
Belinda Claudia Gómez-Meda,|| Celia Guerrero-Velázquez\*

### RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) y la periodontitis (P) son enfermedades inflamatorias crónicas. De manera reciente, se ha descrito que 90% de los pacientes con AR presentan P. Ambas patologías se caracterizan por la destrucción de la articulación y el hueso alveolar, respectivamente. Se sabe que 1% de la población mundial presenta artritis y en México es el 1.6%. Sobre la periodontitis, su prevalencia es de 15 a 20% de la población mundial y en México es de 60%. La etiología de ambas enfermedades es similar, ya que son multifactoriales y comparten varios factores de riesgo que pueden desencadenarlas, como lo son factores genéticos, biológicos o ambientales, dentro de los cuales uno de los que mantiene más cercana la relación de estas enfermedades es el factor biológico, donde una disbiosis a nivel bucal o intestinal puede comenzar con inflamación local y a su vez sistemática. Las citocinas proinflamatorias IL-23 e IL-17 y sus receptores juegan un papel muy importante en la inmunopatología de estas enfermedades. IL-23 activa y expande los clones Th17 a través de IL-23R y promueve la producción de IL-17 y RANKL; sin embargo, la IL-23R soluble puede bloquear el receptor de IL-23 al inhibir su señalización. IL-17 a través de IL-17RA puede activar fibroblastos y macrófagos que expresan RANKL que activa los precursores de osteoclastos e inicia la erosión ósea en las articulaciones y el hueso alveolar. Al igual que el receptor soluble de IL-23R, el ser soluble de IL-17RA puede bloquear a IL-17A e inhibir su señalización.

**Palabras clave:** IL-23, IL-17A, periodontitis, artritis reumatoide.

### ABSTRACT

*Rheumatoid arthritis (RA) and periodontitis (P) are chronic inflammatory diseases. Recently it has been described that 90% of patients with RA present P. Both pathologies are characterized by the destruction of the joint and alveolar bone respectively. It is known that 1% of the population in the world presents arthritis and in Mexico 1.6%. About periodontitis, its prevalence is 15 to 20% of the population in the world and in Mexico it is 60%. The etiology of these diseases is similar because they are multifactorial and the risk factors that can trigger them have them in common. Such as genetic, biological or environmental factors, within which one of the ones that keeps the relationship of these diseases closer is the biological one where a dysbiosis at the buccal or intestinal level can start with local and in turn systematic inflammation. The proinflammatory cytokines IL-23 and IL-17 and their receptors play a very important role in the immunopathology of these diseases. IL-23 activates and expands Th17 clones through IL-23R and promotes the production of IL-17 and RANKL, however, the soluble IL-23R receptor can block IL-23 by inhibiting its signaling. IL-17 through IL-17RA can activate fibroblasts and macrophages which express RANKL that activates osteoclast precursors and initiates bone erosion in joints and alveolar bone. Like the soluble receptor of IL-23R, IL-17RA being soluble can block IL-17A and inhibit its signaling.*

**Keywords:** IL-23, IL-17A, periodontics, rheumatoid arthritis.

\* Instituto de Investigación en Odontología. Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

† Servicio de Reumatología, OPD. Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde».

§ Especialidad de Periodoncia. Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

|| Instituto de Genética Humana «Dr. Enrique Corona Rivera». Departamento de Biología Molecular y Genómica. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 10 de octubre de 2019. Aceptado: 02 de diciembre de 2019.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en [www.medigraphic.com/periodontologia](http://www.medigraphic.com/periodontologia)

### INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica y autoinmune, se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial, destrucción de la sinovia y erosiones del hueso articular dando lugar a una discapacidad severa y mortalidad prematura.<sup>1,2</sup> A nivel mundial la población afectada por AR es de 1%.<sup>3</sup> Sin embargo, en México el 1.6% presenta esta patología.<sup>4</sup> Por otra parte, la periodontitis es una enfermedad crónica, inflamatoria e infecciosa de los tejidos de sostén de los órganos dentales. Esta enfermedad se asocia

a una disbiosis bacteriana, en donde los tejidos periodontales se inflaman y el hueso alveolar es erosionado por acción del proceso inflamatorio.<sup>5,6</sup> Ésta es una de las dos principales patologías bucales que afectan a la población mundial.<sup>7</sup> Además, se conoce que en México, de acuerdo a los datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucles 2017 (SIVEPAB), aproximadamente 57% de los pacientes incidentes de los servicios de salud de primer nivel, tenían algún signo de enfermedad periodontal.

Existe una relación entre la periodontitis y la AR, ya que ambas se caracterizan por inflamación crónica, resorción ósea, daño del tejido periodontal y articular, respectivamente, presentan una respuesta inmune celular y humoral similares, además, comparten factores de riesgo que pueden llegar a desencadenar estas enfermedades. En este sentido se ha descrito que cerca de 96% de pacientes diagnosticados con AR padecen también periodontitis.<sup>8</sup> De igual forma, se ha reportado que aquéllos con AR son más propensos a tener periodontitis, mientras que los sujetos con periodontitis moderada o severa tienen una prevalencia más alta de AR que los que no presentan periodontitis. Esta relación bidireccional entre las dos enfermedades puede estar relacionada con una respuesta inmune común del hospedero así como una etiopatología similar.<sup>9</sup>

Cabe mencionar que estas dos patologías están mediadas inmunológicamente de manera similar, por medio del eje de RANK/RANKL/OPG y el eje de IL-23/IL-17.<sup>10</sup>

### CARACTERÍSTICAS EN COMÚN DE LA PERIODONTITIS Y ARTRITIS REUMATOIDE

La etiología de estas enfermedades es similar, debido a que son multifactoriales y tienen en común varios de los factores de riesgo que pueden desencadenarlas, por ejemplo, factores genéticos como la expresión del HLA-DRB1-04, factores ambientales como el tabaquismo o factores biológicos como la disbiosis bacteriana y la presencia de anticuerpos antiantígenos citrulinados. Cabe señalar que ambas enfermedades pueden promover la citrulinación de varios autoantígenos, en este sentido la *Porphyromonas gingivalis* induce la citrulinación de autoantígenos que pueden ser blanco para los autoanticuerpos en ambas enfermedades.<sup>10,11</sup>

### CÉLULAS Th17

En los últimos años fue detectada una familia de células Th CD4+, las cuales se caracterizan esencialmente por la producción de IL-17 y de esta forma se nombraron Th17,<sup>12,13</sup> son el tercer tipo de células colaboradoras reconocido por la comunidad científica y desempeñan un papel fundamental en la respuesta contra bacterias de crecimiento extracelular y hongos. Las citocinas implicadas en el control de la actividad Th17 son la IL-23, TGF- $\beta$  y la IL-6. El TGF- $\beta$  y la IL-6 promueven la diferenciación de los linfocitos quiescentes en Th17 y, una vez diferenciados, la citocina que induce la proliferación de estas células es la IL-23.<sup>12,14</sup>

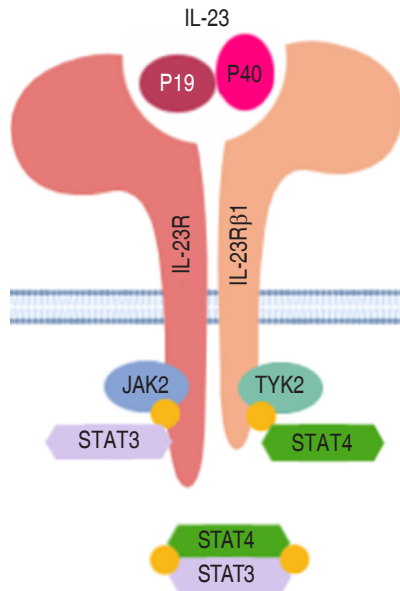
La principal función de las citocinas producidas por las células Th17 es la quimioatracción por diferentes tipos de células mediante la inducción de otras citocinas y quimocinas. Tanto, IL-17 (IL-17A) como IL-17F actúan sobre un amplio rango de tipos celulares para inducir la expresión de citocinas.<sup>13,15</sup>

### INTERLEUCINA 23 Y SU RECEPTOR IL-23R

La IL-23 es una citocina heterodimérica compuesta por dos subunidades enlazadas por un puente de disulfuro: una subunidad soluble p40 y una subunidad de haz tetrahelical p19.<sup>16,17</sup> El receptor a IL-23 está formado por una subunidad llamada IL-23R que forma un complejo con la subunidad beta 1 del receptor a IL-12 (IL-12R $\beta$ 1).<sup>18</sup>

La señalización mediante IL-23R induce la fosforilación de Janus Cinasa 2 (JAK2) y tirosina cinasa 2 (tyk2), la cual activa STAT3, permitiendo la sobreexpresión de ROR $\gamma$ T y de manera subsecuente incrementa la expresión de citocinas proinflamatorias. El IL-23R representa el transductor de señal con un sitio de asociación de Janus quinasa (JAK) y sitios de reclutamiento STAT. IL-12R $\beta$ 1 se considera como un receptor auxiliar (HR) que contiene secuencias ricas en aminoácidos de tirosina, así como Box1 y Box2 para la asociación de la proteína tirosina cinasa (PTK) Tyk2 o Jak1 y sin SRS. Las tirosinas dentro del dominio citoplasmático de IL-23R (Y416, Y504, Y542 e Y626, implicados en la señalización de IL-23) así como (Y448, Y469 e Y496) (*Figura 1*).<sup>19-21</sup>

El IL-23R puede estar de forma soluble por dos mecanismos, corte y empalme alternativo que genera variantes antagonistas IL-23R soluble (IL-23Rs), que podrían limitar las respuestas inmunes mediadas por



**Figura 1:** El ligando p19 se une a su receptor IL-23R y el ligando p40 se une a su receptor IL-23Rβ1. Posteriormente, se recluta JAK2 y fosforila a STAT3 y TYK2 fosforila a STAT4. STAT3 y STAT4 se dimerizan y se translocan al núcleo para activar los promotores de genes de citocinas proinflamatorias como la IL-17A.<sup>21,23</sup>

IL-23.<sup>22</sup> Por otra parte, se sabe que el IL-23R murino y humano son sustratos de ADAM10 y ADAM17, dando como resultado la liberación del IL-23R solubles que tiene la capacidad de unirse a la IL-23.<sup>24</sup>

## INTERLEUCINA 17A Y SU RECEPTOR IL-17R

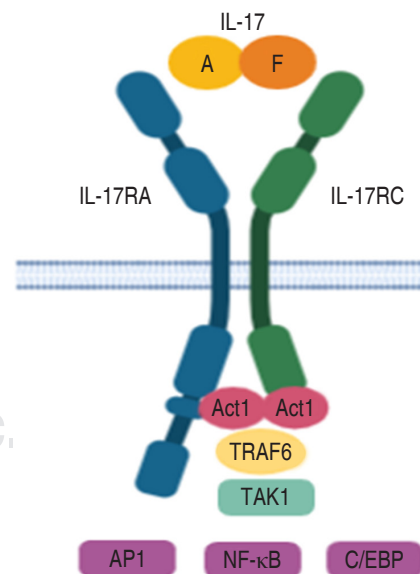
En la actualidad, se conocen seis moléculas diferentes que se nombran desde IL-17A hasta IL-17F. La IL-17F es muy similar a IL-17A y se ha considerado como una citocina inflamatoria que induce citocinas proinflamatorias y quimiocinas.<sup>25</sup> La principal fuente de IL-17A son las células Th17, LTi, NK, iNKT, mastocitos, neutrófilos y Tγδ. La IL-17F la secretan las mismas células excepto los mastocitos.<sup>26</sup>

El receptor para la IL-17A está presente en una amplia variedad de células y tejidos tanto del sistema inmune (linfocitos B y T, monocitos, células de estirpe mieloide, estroma de médula ósea) como extrínsecas epiteliales, fibroblastos, endotelio.<sup>27</sup>

Las seis isoformas de la IL-17 son reconocidas por cinco receptores (A-E) de los cuales los mayormente

caracterizados son el heterodímero formado por el receptor IL-17RA e IL-17RC, los cuales pueden transducir la señal de IL-17A e IL-17F. El receptor IL-17RA se encuentra expresado de forma ubicua y el IL-17RC se expresa en células epiteliales, fibroblastos, condrocitos, así como adipocitos.<sup>26</sup> Los homodímeros, ya sea de IL-17A o IL-17F, pueden unirse independientemente al receptor IL-17RA o IL-17RC.<sup>28,29</sup> Así como el heterodímero de las citocinas pueden unirse a cualquiera de los dos receptores RA o RC.<sup>29,30</sup> Después, la molécula Act1 es reclutada por el complejo del receptor, consecuentemente el complejo TAK1/TAB2/TAB3, es requerido para la activación de NF-κB.<sup>31,32</sup> El IL-17RA puede expresarse de forma soluble (IL-17RAs) mediante corte y empalme alternativo, una vez soluble la IL-17 puede ser atrapada por una variante del receptor IL-17RA soluble, el cual puede tener una función inhibitoria para la señalización de IL-17.<sup>33</sup>

Respecto a su función, la IL-17A e IL-17F activan células inmunes como células T, células B y macrófagos para la producción de anticuerpos y la producción de citocinas proinflamatorias, y las células no inmunes para inducir varios mediadores proinflamatorios tales como citocinas, quimiocinas, MMP,



**Figura 2:** La IL-17A como la IL-17F, se une al heterodímero IL-17RA e IL-17RC.<sup>27</sup> Posteriormente, la molécula Act1 es reclutada por el complejo del receptor, consecuentemente, el complejo TAK1/TAB2/TAB3, el cual es requerido para la activación de NFκB.<sup>34</sup>

VEGF, RANKL y péptidos antimicrobianos. Estos mediadores inducen el reclutamiento de neutrófilos en los sitios inflamatorios, promueven la destrucción del tejido local, inducen la neovascularización de los tumores, aumentan la osteoclastogénesis y protegen de los patógenos, lo que resulta en el desarrollo de la enfermedad y la protección del huésped. Además, la IL-17A está principalmente involucrada en respuestas alérgicas y autoinmunes, desarrollo tumoral y defensa del huésped contra infecciones bacterianas y fúngicas (Figura 2).<sup>34</sup>

### MODELO INMUNE DE EROSIÓN ÓSEA EN PERIODONTITIS Y ARTRITIS REUMATOIDE

El modelo inmune de estas enfermedades tiene en común el inicio de la inflamación, ya sea en el tejido periodontal o en la membrana sinovial. Esta inflamación se lleva a cabo debido al reconocimiento de patógenos por células presentadoras de antígenos, así como por la expresión de antígenos citrulinados, ya sea por el hospedero o alguna bacteria como la *Porphyromonas gingivalis*,<sup>35</sup> estos antígenos modificados y los epítomos bacterianos pueden ser presentados mediante el MHC a los linfocitos T y B, los cuales expanden la inflamación por medio de citocinas y quimiocinas atrayendo un amplio infiltrado inflamatorio compuesto principalmente por macrófagos M1, NK y neutrófilos. Los linfocitos B pueden diferenciarse a células plasmáticas productoras de anticuerpos y bajo este estímulo producen autoanticuerpos que se dirigen a los antígenos propios que han sido modificados por citrulinaciones como el fibrinógeno,  $\alpha$ -enolasa, vimentina y colágeno tipo II,<sup>36</sup> proteínas altamente expresadas en las células y tejidos que conforman el periodonto y las articulaciones como los preosteoclastos, sinoviocitos tipo fibroblastos o fibroblastos del ligamento periodontal. Estos autoanticuerpos pueden formar complejos inmunes, son reconocidos por los receptores de Fc para IgG (Fc $\gamma$ R) en las células inmunes y exacerbaban la inflamación activando el sistema de complemento.<sup>37</sup> Por otra parte, las células dendríticas producen IL-23, la cual ayuda en la diferenciación, mantenimiento y activación de las Th17 para la producción de IL-17A, entre otras citocinas.<sup>12,35</sup> La IL-17A activa distintas células como los sinoviocitos tipo fibroblastos o fibroblastos del ligamento periodontal mediante la señalización mediada por su receptor IL-17RA principalmente produciendo

así citocinas proinflamatorias como RANKL que diferencia un preosteoclasto a osteoclasto maduro, el cual se encarga de las erosiones óseas alveolares y articulares, características de estas enfermedades (Figura 3).<sup>38,39</sup>

### EJE IL-23/IL-17A EN PERIODONTITIS

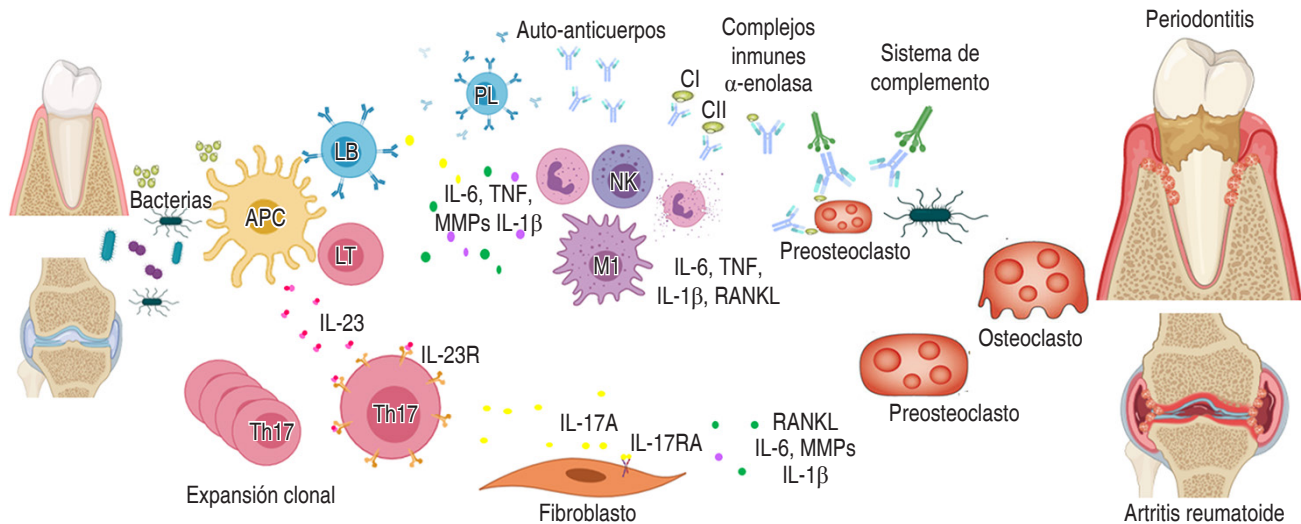
La IL-23 y la IL-17 han sido evaluadas en distintas muestras biológicas como líquido crevicular gingival (LCG), saliva, suero y plasma, en donde la IL-23 se ha reportado elevada en el LCG de pacientes con periodontitis,<sup>40,41</sup> así como en saliva.<sup>42</sup> Al contrario de Sadeghi R y colaboradores, quienes encontraron disminuida la IL-23 en suero al compararla con los sujetos sanos.<sup>43</sup> Por otra parte, Shimada Y y colegas no observaron diferencias significativas de IL-23 entre sujetos sanos y periodontitis en muestras de LCG.<sup>44</sup>

Mientras que nuestro grupo de trabajo en un estudio piloto con muestras de suero y plasma observamos concentraciones elevadas de IL-23 en sujetos con periodontitis crónica y agresiva en comparación con sujetos sanos.<sup>45</sup> Aunado a estos hallazgos otros grupos de estudio demostraron que los pacientes con periodontitis tienen niveles más elevados de IL-23 en comparación con sujetos sanos.<sup>46</sup>

En relación al receptor soluble a IL-23 (IL-23Rs), en suero y plasma, nuestro equipo de trabajo reportó una mayor concentración en sujetos con periodontitis crónica y agresiva comparado con sanos.<sup>47</sup> Por otra parte, en tejido gingival Ohyama H y su grupo reportaron la expresión del RNAm de IL-23R más elevada en lesiones periodontales tempranas y avanzadas en comparación con biopsias de sitio sanos de periodontitis.<sup>48</sup>

Respecto a las concentraciones de IL-17, en muestras de (LCG) se han reportado elevadas en pacientes con periodontitis en comparación con sujetos sanos.<sup>44,49-51</sup> Sin embargo, dos grupos de trabajo independientes reportaron esta citocina en concentraciones disminuidas en pacientes con periodontitis en comparación con sujetos sanos.<sup>52,53</sup> Pradeep A y su equipo, Shimada Y y colaboradores, Takahashi K y colegas, y Guzman I y su grupo no detectaron a la IL-17 en LCG de sujetos sanos, pacientes con gingivitis y periodontitis.<sup>44,54-56</sup>

En muestras de suero, plasma y saliva se han reportado concentraciones elevadas de IL-17A en aquellos con periodontitis en comparación con sujetos sanos, mientras que la IL-17F en suero se encuentra



**Figura 3:** El modelo inmune de estas dos patologías tiene en común la inflamación mediada por una respuesta inmune celular como humoral. Sin embargo, el eje IL-23/IL-17 participa una vez que las células dendríticas reconocen a los patógenos o expresan proteínas citrulinadas, además de expresar citocinas proinflamatorias como la IL-23, esta interleucina se une a su receptor específico en las células Th17, ayudando a mantener la clona, cuya respuesta involucra la producción de IL-17, IL-21, IL-23, IL-23R y RANKL, entre otras.<sup>12,37</sup> Todas estas citocinas están involucradas en la resorción ósea. La IL-17 se une a su receptor en fibroblastos y éstos secretan RANKL; tanto el RANKL producido por las Th17 o los fibroblastos activan a los preosteoclastos para su diferenciación a osteoclastos maduros, los cuales se encargan de la reabsorción ósea alveolar.<sup>12</sup> Ya activado el osteoclasto produce erosiones óseas mediadas por la enzima anhidrasa carbónica. A su vez, en la AR el cartílago sufre daño por efectos catabólicos en los condrocitos después de su estimulación por citocinas proinflamatorias.<sup>39,40</sup>

elevada en periodontitis, así como el heterodímero de IL17A/IL-17F en saliva.<sup>41,57,58</sup> Contrariamente, otro grupo de trabajo encontró más elevada la IL-17 en saliva de sujetos sanos en comparación de pacientes con periodontitis.<sup>59</sup> En tejido gingival también se ha encontrado una concentración elevada de IL-17A en aquéllos con periodontitis comparado con sujetos sanos.<sup>49,60</sup> Sin embargo, Takahashi y colaboradores encontraron moderadamente expresada la IL-17A y únicamente en nueve de 23 muestras se detectó el ARNm.<sup>56</sup>

Respecto al receptor soluble de IL-17RA (IL-17RAs) en suero y en plasma, nuestro grupo de trabajo ha reportado concentraciones elevadas en sujetos sanos en comparación con pacientes con periodontitis.<sup>51</sup>

### **IL-23 E IL-17A EN ARTRITIS REUMATOIDE**

Se ha reportado que la IL-17A e IL-23 en suero se encuentran más elevadas en sujetos con AR comparados con sujetos sanos.<sup>61-63</sup> En plasma, Rasmussen TK y su equipo reportaron que no hay diferencias

en la concentración de IL-17A de pacientes con AR al momento del diagnóstico, a tres y a 12 meses de evolución, considerados como artritis temprana. Tampoco hubo cambios de la IL-17 en sujetos con más de ocho años de evolución. En cuanto a la IL-23 en plasma se observó que esta citocina aumenta en los primeros 12 meses y posteriormente disminuye en aquéllos con evolución avanzada.<sup>64</sup> De forma similar, Andersen T y colegas analizaron los niveles de IL-23 en plasma de pacientes con AR, en los primeros 12 meses de diagnóstico se observó que la IL-23 se encuentra aumentada en pacientes con AR en comparación de sujetos sanos.<sup>65</sup>

Del mismo modo, Melis L y su grupo encontraron en suero niveles de IL-23 más elevados en AR comparados con sujetos sanos. De forma inversa, observaron la IL-17 más elevada en sujetos sanos que en pacientes con AR.<sup>66</sup> En biopsias de tejido sinovial de pacientes con AR mediante inmunohistoquímica la IL-23 se encontró elevada en tejido sinovial de pacientes con AR.<sup>67</sup>

El RNAm de IL-17A e IL-17F, así como sus receptores RA y RC, están altamente expresados

en tejido de sinovia observados mediante inmunohistoquímica de pacientes con AR comparado con sujetos control.<sup>68</sup>

Hasta el momento sólo Gümüş P y colaboradores han evaluado pacientes con AR que presentan periodontitis crónica respecto a los niveles de IL-17 en LCG y suero, encontrando más elevada esta citocina en suero en comparación con sujetos sanos. En cuanto a la IL-17 en LCG no encontraron diferencias significativas en los dos grupos de estudio.<sup>69</sup>

## CONCLUSIÓN

Se conoce que el eje IL-23/IL-17 juega un papel fundamental en la diferenciación, activación y maduración de osteoclastos, los cuales se encargan de la degradación del tejido conectivo y óseo que forman la anatomía de las articulaciones y el periodonto en pacientes con artritis reumatoide y periodontitis.

Sin embargo, existe discrepancia en las concentraciones de IL-23 e IL-17A de pacientes con periodontitis, artritis reumatoide y sujetos sanos, además que las muestras biológicas utilizadas para evaluar los niveles de estas citocinas es distinto, ya sea local como el tejido gingival o sinovial, sistémico como suero o plasma, así como saliva y LCG que comparten componentes sistémicos como locales. Respecto a esto, cabe la posibilidad que las concentraciones de estas citocinas fluctúen de acuerdo al tipo de muestra, así como a la fase o cronicidad de la enfermedad, por lo cual es de suma importancia evaluar los niveles de estas citocinas, así como la expresión de sus receptores con el fin de conocer el patrón de sobreexpresión de estas moléculas, lo cual podría ayudar a dirigir tratamientos oportunos, principalmente los tratamientos biológicos.

## REFERENCIAS

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388 (10055): 2023-2038.
- Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P et al. Funovits J et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (9): 1589-1595.
- Saad MN, Mabrouk MS, Eldeib AM, Shaker OG. Identification of rheumatoid arthritis biomarkers based on single nucleotide polymorphisms and haplotype blocks: a systematic review and meta-analysis. *J Adv Res*. 2016; 7 (1): 1-16.
- Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011; 86: 3-8.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999; 4 (1): 1-6.
- Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 4th ed. Oxford, UK; Malden, MA: Blackwell. 2003. p. 1044.
- Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ*. 2005; 83 (9): 661-669.
- Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13 (10): 606-620.
- Kobayashi T, Yoshie H. Host responses in the link between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Curr Oral Health Rep*. 2015; 2: 1-8.
- Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol*. 2014; 35 (1): 3-11.
- Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine*. 2010; 77 (6): 537-541.
- Betelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol*. 2007; 19 (6): 652-657.
- Romagnani S. Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10 (2): 206.
- Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S. The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. *Int Immunol*. 2008; 20 (11): 1361-1368.
- 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.
- 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.
- 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; 192 (12): 6028-6036.
- Kuchař M, Vaňková L, Petroková H, Cerný J, Osička R, Pelák O et al. Human interleukin-23 receptor antagonists derived from an albumin-binding domain scaffold inhibit IL-23-dependent *ex vivo* expansion of IL-17-producing T-cells. *Proteins*. 2014; 82 (6): 975-989.
- Paunović 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.
- 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.
- Floss DM, Klöcker T, Schröder J, Lamertz L, Mrotzek S, Strobl B et al. Defining the functional binding sites of interleukin 12 receptor beta1 and interleukin 23 receptor to Janus kinases. *Mol Biol Cell*. 2016; 27 (14): 2301-2316.

22. 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.
23. Teng MW. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015. 21 (7): 719-729.
24. 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): 10551-1061.
25. Chang SH, Dong C. IL-17F: regulation, signaling and function in inflammation. *Cytokine.* 2009; 46 (1): 7-11.
26. Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: critical players in host defence and inflammatory diseases. *Immunology.* 2011; 134 (1): 8-16.
27. Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-*Candida albicans* host defense in mice. *J Infect Dis.* 2004; 190 (3): 624-631.
28. McAllister F, Henry A, Kreindler JL, Dubin PJ, Ulrich L, Steele C et al. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene-alpha and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis. *J Immunol.* 2005; 175 (1): 404-412.
29. Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, Luxenberg DP, Whitters MJ et al. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. *J Immunol.* 2008; 181 (4): 2799-2805.
30. Liu S, Desharnais J, Sahasrabudhe PV, Jin P, Li W, Oates BD, Shanker S et al. Inhibiting complex IL-17A and IL-17RA interactions with a linear peptide. *Sci Rep.* 2016; 6: 26071.
31. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine.* 2013; 64 (2): 477-485.
32. Song X, Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Cell Signal.* 2013; 25 (12): 2335-2347.
33. Sohma 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.
34. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011; 34 (2): 149-162.
35. Weighardt H, Jusek G, Mages J, Lang R, Hoebe K, Beutler B et al. Identification of a TLR4- and TRIF-dependent activation program of dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2004; 34 (2): 558-564.
36. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol.* 2014; 29 (6): 248-257.
37. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012; 122 (5): 1791-1802.
38. Martel-Pelletier J, Welsch DJ, Pelletier JP. Metalloproteases and inhibitors in arthritic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001; 15 (5): 805-829.
39. Bluml S, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of tissue damage in arthritis. *Semin Immunopathol.* 2014; 36 (5): 531-540.
40. 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.
41. Awang RA, Lappin DF, MacPherson A, Riggio M, Robertson D, Hodge P et al. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflamm Res.* 2014; 63 (12): 1001-1012.
42. Liukkonen J, Gürsoy UK, Könönen E, Gürsoy M, Metso J, Salminen A et al. Salivary biomarkers in association with periodontal parameters and the periodontitis risk haplotype. *Innate Immun.* 2018; 24 (7): 439-447.
43. Sadeghi R, Sattari M, Dehghan F, Akbari S. Interleukin-17 and interleukin-23 levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic and aggressive periodontitis. *Cent Eur J Immunol.* 2018; 43 (1): 76-80.
44. Shimada Y, Tabeta K, Sugita N, Yoshie H. Profiling biomarkers in gingival crevicular fluid using multiplex bead immunoassay. *Arch Oral Biol.* 2013; 58 (6): 724-730.
45. Peña-Echeverría PA, Rodríguez-Montaña R, Ruiz-Gutiérrez AC, Martínez-Rodríguez VMC, Gómez-Meda BC, Cervantes-Cabrera JJ et al. 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. *Rev Mex Periodontol.* 2018; 8 (2-3): 46-53.
46. Cifcibasi 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.
47. Rivadeneyra-Burgos C, Rodríguez-Montaña R, Ruiz-Gutiérrez AC, Martínez-Rodríguez 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.
48. Ohyama 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.
49. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta VM, 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.
50. Fu QY, Zhang L, Duan L, Qian SY, Pang HX. Correlation of chronic periodontitis in tropical area and IFN-gamma, IL-10, IL-17 levels. *Asian Pac J Trop Med.* 2013; 6 (6): 489-492.
51. Ruiz-Gutiérrez AC, Herrera-Mora MC, Zamora-Pérez AL, Meléndez-Ruiz JL, Martínez-Rodríguez VC, 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): 46-50.
52. Shaker OG, Ghallab NA. IL-17 and IL-11 GCF levels in aggressive and chronic periodontitis patients: relation to PCR bacterial detection. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 174764.
53. Yetkin Ay Z, Sütçü R, Uskun E, Bozkurt FY, Berker E. The impact of the IL-11:IL-17 ratio on the chronic periodontitis pathogenesis: a preliminary report. *Oral Dis.* 2009; 15 (1): 93-99.
54. Pradeep AR, Hadge P, Chowdhry S, Patel S, Happy D. Exploring the role of Th1 cytokines: interleukin-17 and interleukin-18 in periodontal health and disease. *J Oral Sci.* 2009; 51 (2): 261-266.

55. Isaza-Guzmán DM, Cardona-Vélez N, Gaviria-Correa DE, Martínez-Pabón MC, Castaño-Granada MC, Tobón-Arroyave SI. Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2015; 60 (1): 91-99.
56. 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.
57. Liukkonen J, Gürsoy UK, Pussinen PJ, Suominen AL, Könönen E. Salivary concentrations of interleukin (IL)-1beta, IL-17A, and IL-23 vary in relation to periodontal status. *J Periodontol.* 2016; 87 (12): 1484-1491.
58. Batool H, Nadeem A, Kashif M, Shahzad F, Tahir R, Afzal N. Salivary Levels of IL-6 and IL-17 Could be an indicator of disease severity in patients with calculus associated chronic periodontitis. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 8531961.
59. Ozcaka O, Nalbantsoy A, Buduneli N. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* 2011; 46 (5): 592-598.
60. Johnson RB, Wood N, Serio FG. Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol.* 2004; 75 (1): 37-43.
61. Kageyama Y, Kobayashi H, Kato N. Infliximab treatment reduces the serum levels of interleukin-23 in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009; 19 (6): 657-662.
62. Moran EM, Mullan R, McCormick J, Connolly M, Sullivan O, Fitzgerald O et al. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: synergy with tumour necrosis factor-alpha, Oncostatin M and response to biologic therapies. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11 (4): R113.
63. Dalila AS, Mohd Said MS, Shaharir SS, Asrul AW, Low SF, Shamsul AS et al. Interleukin-23 and its correlation with disease activity, joint damage, and functional disability in rheumatoid arthritis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014; 30 (7): 337-342.
64. Rasmussen TK, Andersen T, Hvid M, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K et al. Increased interleukin 21 (IL-21) and IL-23 are associated with increased disease activity and with radiographic status in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010; 37 (10): 2014-2020.
65. Andersen T, Hvid M, Johansen C, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Hørslev-Petersen K et al. Andersen T et al. Interleukin-23 in early disease development in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2015; 44 (6): 438-442.
66. Melis L, Vandooren B, Kruithof E, Jacques P, De Vos M, Mielants H, Verbruggen G et al. Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (3): 618-623.
67. Hillyer P, Larché MJ, Bowman EP, McClanahan TK, de Waal Malefyt R, Schewitz LP et al. Investigating the role of the interleukin-23/-17A axis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48 (12): 1581-1589.
68. Van Baarsen LG, Lebre MC, Van der Coelen D, Aarass S, Tang MW, Ramwadhoebe TH et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: possible explanation for nonresponse to anti-IL-17 therapy? *Arthritis Res Ther.* 2014; 16 (4): 426.
69. Gümüş P, Buduneli E, Bıyıkoğlu B, Aksu K, Saraç F, Nile C et al. Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor-κB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease. *J Periodontol.* 2013; 84 (11): 1627-1637.

Correspondencia:

**Dra. Celia Guerrero Velázquez**  
Sierra Mojada 950, Col. Independencia,  
C.P. 44340 Guadalajara Jal. México.  
E-mail: celiagv2001@yahoo.com.mx