



Expresión de IL-12R e IL-18R en tejido gingival de pacientes con periodontitis

Expression of IL-12R and IL-18R in gingival tissue of patients with periodontitis

María de Jesús Pérez-Murillo,* María del Carmen López-Elías,*
Karina Franco-Topete,† Rocío Patricia Mariaud-Schmidt,*§ Ruth Rodríguez-Montaño,*¶
Alondra del Carmen Ruíz-Gutiérrez,*|| Celia Guerrero-Velázquez**

RESUMEN

Introducción: la periodontitis es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica causada por una disbiosis bacteriana, que conlleva la destrucción de los tejidos periodontales. Se ha propuesto que IL-12, IL-18 e IFN- γ están implicados en la respuesta inmune en la periodontitis. En este sentido, se han encontrado resultados discrepantes de estas citocinas en diversas muestras biológicas de pacientes con periodontitis. Asimismo, se ha observado una fuerte expresión del receptor a IFN- γ . Sin embargo, no se han estudiado las expresiones del IL-12R e IL-18R en la periodontitis. **Objetivo:** determinar la expresión de la IL-12R e IL-18R en muestras de tejido gingival de pacientes con periodontitis. **Material y métodos:** la expresión del IL-12R (IL-12R β 1 e IL-12R β 2) e IL-18R (IL-18R1 e IL-18R2) se determinó por la técnica de inmunohistoquímica en muestras de tejido gingival de sujetos sanos (n = 7) y pacientes con periodontitis (n = 11). **Resultados:** en esta prueba piloto no logramos encontrar diferencias significativas de la expresión del IL-12R e IL-18R en muestras de tejido gingival de pacientes con periodontitis. **Conclusión:** se requiere aumentar el tamaño de la muestra en este estudio para plantear resultados contundentes de la expresión del IL-12R e IL-18R en la periodontitis.

Palabras clave: receptor de IL-12, receptor de IL-18, periodontitis.

ABSTRACT

Introduction: periodontitis is a chronic immuno-inflammatory disease caused by bacterial dysbiosis, which leads to the destruction of periodontal tissues. It has been proposed that IL-12, IL-18 and IFN- γ are involved in the immune response in periodontitis. In this sense, discrepant results of these cytokines have been found in various biological samples from patients with periodontitis. Likewise, a strong expression of the IFN- γ receptor has been observed. However, the expression of IL-12R and IL-18R in periodontitis has not been studied. **Objective:** determine the expression of IL-12R and IL-18R in gingival tissue samples from patients with periodontitis. **Material and methods:** the expression of IL-12R (IL-12R β 1 and IL-12R β 2) and IL-18R (IL-18R1 and IL-18R2) were determined by the immunohistochemistry technique in gingival tissue samples from healthy subjects (n = 7) and patients with periodontitis (n = 11). **Results:** in this pilot test we have not been able to find significant differences in the expression of IL-12R and IL-18R in gingival tissue samples from patients with periodontitis. **Conclusion:** it is necessary to increase the sample size in this study to present conclusive results on the expression of IL-12R and IL-18R in periodontitis.

Keywords: IL-12 receptor, IL-18 receptor, periodontitis.

* Licenciatura en Cirujano Dentista.

† Técnico Histotecnóloga. Licenciatura en Biología.

§ Especialista en Odontopediatría. Maestría y Doctorado en Genética Humana.

¶ Doctorado en Ciencias Biomédicas (Inmunología).

|| Especialista en Periodoncia y Doctorado en Investigación Clínica.

** Licenciatura en Biología. Maestría y Doctorado en Inmunología.

Universidad de Guadalajara

Recibido: 05 de octubre de 2023. Aceptado: 12 de octubre de 2023.

Citar como: Pérez-Murillo MJ, López-Elías MC, Franco-Topete K, Mariaud-Schmidt RP, Rodríguez-Montaño R, Ruíz-Gutiérrez AC et al. Expresión de IL-12R e IL-18R en tejido gingival de pacientes con periodontitis. Rev Mex Periodontol. 2022; 13 (1-3): 6-13. <https://dx.doi.org/10.35366/113888>

Abreviaturas:

PIC = inserción clínica.
 PS = profundidad al sondeo.
 IFN- γ = interferón gamma.
 IL = interleucina.
 SS = sujetos sanos.
 RI = rango intercuartil.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es causada por una disbiosis bacteriana y varios factores de riesgo, entre ellos el tabaquismo. Está caracterizada por una fuerte respuesta inmunoinflamatoria que clínicamente se distingue por inflamación gingival, bolsas periodontales, pérdida de inserción, pérdida ósea radiográfica y, por último, pérdida de órganos dentarios.^{1,2}

Existe un modelo inmunológico de IL-12, IL-18 e IFN- γ en lepra,³ que puede aplicarse a la periodontitis, debido a que estas citocinas también se han estudiado en esta enfermedad y observado varias desregulaciones.⁴⁻¹² De acuerdo con este modelo, los macrófagos y células dendríticas que han fagocitado a las bacterias periodontopatógenas, son capaces de producir IL-12 e IL-18.^{13,14} Ambas citocinas actúan de manera sinérgica sobre las células T y NK a través de sus receptores específicos (IL-12R e IL-18R), produciendo IFN- γ , el cual, en un proceso de retroalimentación positiva, puede unirse de nuevo a la célula T y NK (autocrina) a través de su receptor específico (IFN- γ R) y de manera paracrina a los macrófagos invadidos por las bacterias periodontopatógenas.^{3,15-18} Cabe mencionar que IL-12R está compuesta

por la subunidad IL-12R β 1 y la subunidad IL-12R β 2. La coexpresión de las dos cadenas del IL-12R se requiere para la unión de IL-12 y sólo la cadena β 2 funciona para la señalización que activa la vía de las JAK2 y STAT 4, para inducir la producción de IFN- γ .¹⁹⁻²¹ Por su parte, el IL-18R está formado por la cadena IL-18R1 (unión del ligando) e IL-18R2 que activa al NF- κ B para iniciar la transcripción de varios genes, entre ellos IFN- γ (Figura 1).^{22,23}

De acuerdo al modelo inmunológico de IL-12, IL-18 e IFN- γ , se ha demostrado desregulación de los niveles de IL-12 e IL-18, así como aumento de los niveles de IFN- γ en pacientes con periodontitis en varios tipos de muestras biológicas.²⁴⁻³¹ Asimismo, nuestro grupo de trabajo ha demostrado la sobreexpresión de la cadena R2 del receptor a IFN- γ en tejido gingival de pacientes con periodontitis.³¹ Respecto al IL-12R, se han detectado varios polimorfismos que se asocian a la periodontitis en diferentes poblaciones.³² No obstante, a nivel de proteína no se ha determinado la expresión de IL-12R e IL-18R en tejido gingival de pacientes con periodontitis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de estudio

El presente estudio es de tipo descriptivo, analítico transversal y observacional; se realizó en conformidad con las normas de la declaración de Helsinki y sus modificaciones en Brasil en el año 2013. El propósito de la

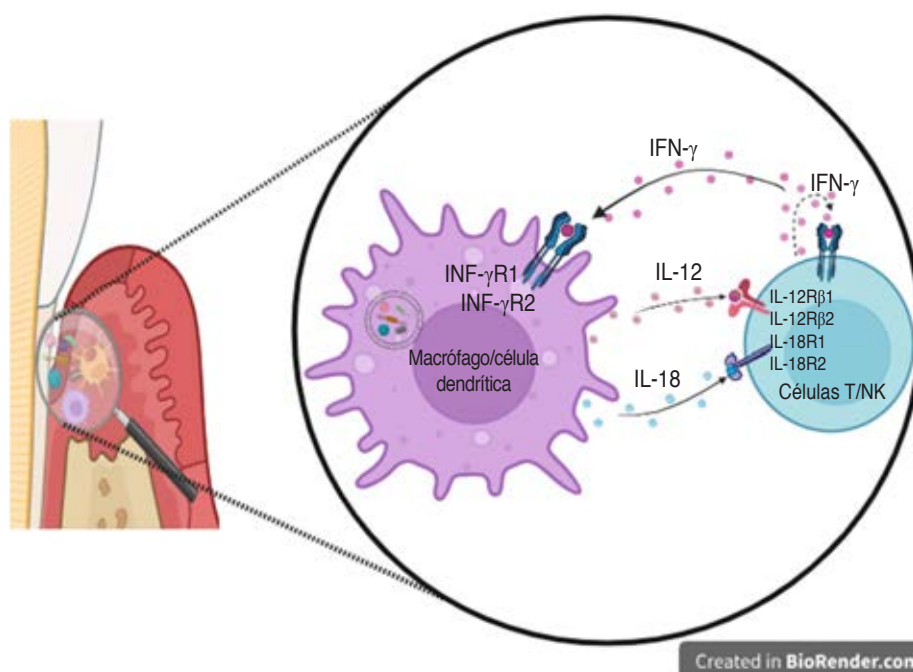


Figura 1:

Papel de IL-12, IL-18 e IFN- γ en la periodontitis. Las bacterias periodontopatógenas estimulan a macrófagos y células dendríticas para producir IL-12 e IL-18 entre otras citocinas. IL-12 e IL-18 actúan de manera sinérgica y se unen a sus receptores específicos sobre las células T y NK, induciendo la producción de IFN- γ . Este IFN- γ puede unirse de manera autocrina a través de sus receptores a la célula T o NK y, en un proceso de retroalimentación positiva, sobre las células dendríticas.³

investigación fue explicado a cada sujeto antes de que aceptara participar; después 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 con el número de dictamen: CI-00921, basándose en la Ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana (NOM).

Los sujetos de estudio fueron seleccionados de las Clínicas de Especialidad en Periodoncia 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 con la nueva clasificación de la enfermedad periodontal del año 2017.³³ Dentro del examen periodontal se registró la pérdida de inserción clínica (PIC) y la profundidad al sondeo (PS). Para llevar a cabo el examen, se usó una sonda periodontal (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) por un sólo periodoncista.

Grupos de estudio

Grupo de sujetos sanos (SS): siete individuos periodontalmente sanos (cuatro mujeres y tres hombres), con un promedio de edad de 38 años y un mínimo de 12 años, quienes fueron tratados por cirugía estética o alargamiento de corona. El grupo de sujetos sanos mostró una PS ≤ 2 y PIC ≤ 1 .

Grupo de pacientes con periodontitis (P): incluyó 11 sujetos sanos (siete mujeres y cuatro hombres); con un promedio de edad de 42 años y un mínimo de 21 años, quienes presentaron una PS ≥ 5 mm y una PIC ≥ 5 . Cabe señalar que sólo se incluyeron pacientes en estadio III y IV, debido a que, de acuerdo con el tratamiento periodontal, eran los que requerían cirugía periodontal. Y de esta forma se recolectó el tejido gingival para las inmunohistoquímicas.

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, fueron excluidos los individuos que presentaran enfermedades infecciosas como hepatitis, infección por virus de inmunodeficiencia adquirida, tuberculosis; aquellos que hubieran estado en tratamiento con fenitoína, ciclosporina o bloqueadores de los canales de calcio; y también mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Recolección de la muestra y procedimiento quirúrgico

La recolección del tejido gingival de los SS fue realizada por cirugía estética y la de los pacientes con periodon-

titis durante la fase quirúrgica de tratamiento, como se describe a continuación: dos cirujanos periodoncistas realizaron la operación. Todos los pacientes se prepararon con gluconato de clorhexidina por dos minutos antes del procedimiento quirúrgico. Se usó anestesia local para realizar el procedimiento quirúrgico (2% de articaína con 1:1'000,000 de epinefrina). Para los pacientes de periodontitis, se hicieron incisiones surcales en todos los dientes y colgajos mucoperiostales fueron diseñados en las áreas palatal y linguales, con ayuda de una cureta Prichard (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) y un elevador periodontal. Los colgajos fueron diseñados en todos los cuadrantes de los dientes, preservando los tejidos gingivales conectivos lo mejor posible. Una vez que el colgajo fue realizado, el surco gingival, el epitelio de unión y el tejido adyacente fueron removidos cuidadosamente con ayuda de un incisora LaGrange (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA), escisores de tejido y cureta Lucas (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA). Para la cirugía también se utilizó un ultrasonido de mano e instrumentos rotatorios de diamante.

La muestra de tejido gingival se colocó en un buffer de paraformaldehído y se envió al histopatólogo, para el proceso de inmersión en bloques de parafina.

Expresión de IL-12R e IL-18R (inmunohistoquímica)

Para la detección de las cadenas IL-12R β 1 e IL-12R β 2 del IL-12R y de las cadenas IL-18R1 e IL-18R2 se empleó el método de inmunohistoquímica directa. Se utilizaron secciones seriales (6 \times 5 mm) provenientes de los bloques del tejido embebidos en parafina. Cortes delgados de 5 μ m se desparafinaron en xileno, se rehidrataron a través de diferentes gradientes seriados de etanol y se calentaron en un vaporizador con un buffer de citratos (10 mM; pH 6.0) por 30 minutos para desenmascarar el antígeno.

Las laminillas se lavaron con un buffer de fosfatos salinos y se trataron con esta solución (Life Technologies, Camarillo, CA, USA) por cinco minutos a temperatura ambiente y se limpiaron con un buffer salino tris (TBS) por cinco minutos. Las secciones se incubaron por 90 minutos con los anticuerpos diluidos en TBS, anti-IL-12R β 1 (1:300) o IL-12R β 2 (1:400), anti-IL-18R1 (1:400) e IL-18R2 (1:500) (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA) diluidos en un buffer de TBS. Por último, para la tinción de la inmunohistoquímica se utilizó el kit de detección Histostain R-Plus Gen IHC (Life Technologies, Camarillo, CA, USA). Después de la incubación con el anticuerpo primario, cada muestra se incubó por 10 minutos con el anticuerpo secundario, enseguida se incubó con la estrepto-avidina-peroxidasa conjugada por 10 minutos. El cromógeno DAB se utilizó como sustrato. Todas las secciones se contratiñeron con hematoxilina QS (Vector

Tabla 1: Parámetros clínicos y demográficos.

Parámetros	SS (N = 7)	P (N = 11)	p
Mediana edad (años)	38 (12)	42 (21)	0.001
Femenino/masculino	4/3	7/4	0.270
%SS	0 (0)	10.87 (46.96)*	0.003
PS (mm)	2.3 (1)	5.2 (1)*	< 0.001
PIC (mm)	0 (1.56)	5.4 (2.2)*	< 0.001

Los datos se presentan como medianas y rangos intercuartiles o porcentajes.

SS = sujetos sanos. P = periodontitis. %SS = porcentaje de sangrado al sondeo. PS = profundidad al sondeo. PIC = pérdida de inserción clínica.

* Diferencias significativas entre SS y P.

Laboratories Inc., Burlingame, CA, USA), y se examinaron bajo el microscopio de luz con un solo objetivo (60×). Las secciones de controles negativos se trataron de manera similar, pero sin anticuerpos primarios.

Evaluación de la tinción de inmunohistoquímica

Las evaluaciones histológicas e inmunohistoquímicas se realizaron de manera independiente por dos patólogos. Las reacciones de tinción se evaluaron con ayuda de un índice de inmunorreactividad (IRS, por sus siglas en inglés). En donde: IRS = IT (intensidad de la tinción) × PP (porcentaje de células positivas). La IT fue determinada como 0 (negativo), 1 (leve), 2 (moderado) y 3 (fuerte). Y el PP se definió como 0 (negativo), 1 (1-10% de células positivas), 2 (11-50% de células positivas), 3 (51-75% de células positivas) y 4 (76-100% de células positivas).³⁴

Análisis estadístico

La expresión de los IL-12Rβ1, IL-12Rβ2, IL-18R1 e IL-18R2 se presenta en las gráficas como la mediana y el rango intercuartil (RI). La distribución de los datos se analizó mediante la prueba de Shapiro-Wilk para una muestra pequeña. Después se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para observar si existían diferencias significativas de la expresión de IL-12R e IL-18R entre los grupos de estudio.

RESULTADOS

Las características sociodemográficas y parámetros clínicos del grupo de sujetos sanos mostraron un bajo porcentaje de sangrado al sondeo en comparación con el grupo de periodontitis. Así mismo, se encontró una disminución de la profundidad al sondeo y pérdida de inserción clínica en

el grupo de sujetos sanos en comparación con el grupo de periodontitis (Tabla 1).

Expresión de IL-12R e IL-18R en epitelio

Los resultados se presentan como medianas y rango intercuartil (RI) de la inmunorreactividad.

No se encontraron diferencias significativas de la expresión del IL-12Rβ1 en el epitelio gingival superficial (mediana, 5; RI 0), epitelio intermedio (mediana 4; RI 9) y basal (mediana 3; RI 10) de pacientes con periodontitis, en comparación con sujetos sanos: epitelio superficial (mediana 5; RI 5), intermedio (mediana 13; RI 7) y basal (mediana, 5; RI 7).

Respecto a la expresión del IL-12Rβ2 no detectamos diferencias significativas en el epitelio gingival superficial (mediana 5; RI 0), epitelio intermedio (mediana 4; RI 0) y basal (mediana 0; RI 4) de pacientes con periodontitis en comparación con sujetos sanos: epitelio superficial (mediana 5; RI 7), intermedio (mediana 5; RI 10) basal (mediana 5; RI 11).

No se encontraron diferencias significativas de la expresión de IL-18R1 en el epitelio gingival superficial (mediana 10; RI 9), epitelio intermedio (mediana 10; RI 3) y basal (mediana 4; RI 1) de pacientes con periodontitis, en comparación con sujetos sanos: epitelio superficial (mediana, 10; RI 10), intermedio (mediana 5; RI 8), basal (mediana, 3; RI 6). Respecto a la expresión de IL-18R2, tampoco encontramos diferencias significativas en el epitelio gingival superficial (mediana 10; RI 8), epitelio intermedio (mediana 5; RI 6) y basal (mediana 0; RI 5) de pacientes con periodontitis, en comparación con sujetos sanos: epitelio superficial (mediana, 10; RI 10), intermedio (mediana 5, RI 6), basal (mediana, 5; RI 2).

Expresión de la IL-12R e IL-18R en estroma

Por otra parte, no se observaron diferencias significativas de la expresión de la IL-12Rβ1 (Figuras 2A, 3A y 3B) e IL-12Rβ2 (Figuras 2B, 3C y 3D) en las células mononucleares, plasmocitos, células endoteliales y fibroblastos de los pacientes con periodontitis en comparación con sujetos sanos. Tampoco se observaron diferencias significativas de la expresión de IL-18R1 (Figuras 2C, 4A y 4B) e IL-18R2 (Figuras 2D, 4C y 4D) en las células mononucleares, células endoteliales y fibroblastos de los pacientes con periodontitis en comparación con sujetos sanos.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, no observamos diferencias estadísticas de IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2 en el epitelio gingival y

células mononucleares, endoteliales y fibroblastos, entre los pacientes con periodontitis y sujetos sanos. Hasta el momento, no se tiene ningún reporte de la expresión de estos receptores en tejidos periodontales. Sin embargo, se ha demostrado la asociación de un polimorfismo de un sólo nucleótido de la región flanqueante 5' del IL-12R β 2 en pacientes japoneses con periodontitis. Esta variante del IL-12R β 2 presenta una baja expresión en los pacientes japoneses, lo que podría conferir susceptibilidad a la población japonesa a presentar enfermedad periodontal.³² Cabe mencionar que los niveles de IFN- γ se encuentran aumentados en los pacientes con periodontitis^{28,29,31} y que la producción de IFN- γ en células T y NK, depende de la unión de IL-12 e IL-18 a sus receptores,¹⁵ por lo que, en el presente estudio, habíamos hipotetizado que la expresión de las cadenas del IL-12R estarían aumentadas. No obstante, no en-

contramos diferencias significativas entre los pacientes con periodontitis y los sujetos sanos. Considerando que este estudio es una prueba piloto, requerimos ampliar el tamaño de la muestra para obtener resultados más contundentes de la expresión del IL-12R en los pacientes con periodontitis. Por otra parte, en el presente estudio tampoco observamos diferencias significativas de las dos cadenas del IL-18R en epitelio y estroma gingival (células mononucleares, células plasmáticas, células endoteliales y fibroblastos) entre los pacientes con periodontitis y sujetos sanos. No obstante, se observa un aumento de la expresión de IL-18R1 e IL-18R2 en células mononucleares del tejido gingival de los pacientes con periodontitis en comparación con los sujetos sanos. En este sentido, se conoce que IL-12 e IL-15 aumentan la expresión de la cadena IL-18R2, la cual es esencial para las señales de transducción si IL-18 se une a su receptor, sobre células T

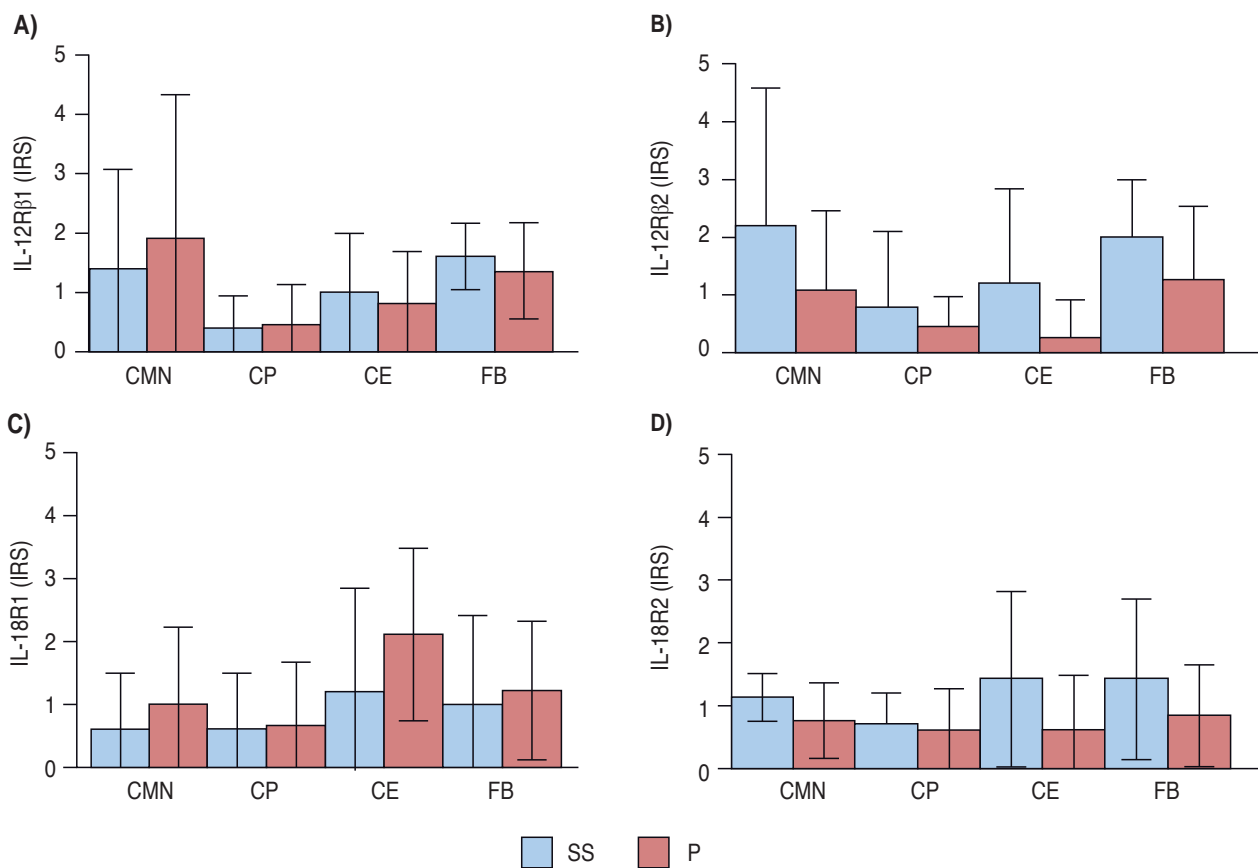


Figura 2: Expresión de IL-12R e IL-18R en tejido gingival de sujetos sanos y pacientes con periodontitis. Los resultados se presentan como la mediana y el rango intercuartil de los IRS y demuestran que no existen diferencias significativas de la expresión de IL-12R β 1, IL-12R β 2 (A y B), IL-18R1 e IL-18R2 (C y D) sobre células mononucleares, plasmáticas, endoteliales y fibroblastos en tejido gingival de pacientes con periodontitis y sujetos sanos.

SS = sujetos sanos. P = pacientes con periodontitis. CMN = células mononucleares. CP = células plasmáticas. CE = células endoteliales. FB = fibroblastos. TG = tejido gingival. IRS = del inglés *immunoreactive score*.

Figura 3:

Expresión del IL-12R sobre células mononucleares, plasmáticas, endoteliales y fibroblastos de tejido gingival de pacientes con periodontitis. La prueba U de Mann-Whitney demostró que no existen diferencias significativas de la expresión de la cadena IL-12R β 1 e IL-12 β 2 en células mononucleares (CMN), células plasmáticas (CP), células endoteliales (CE) y fibroblastos (FB) de tejido gingival (TG) de pacientes con periodontitis (P) y en sujetos sanos (SS) **(A y B)**. Del mismo modo, no se observaron diferencias significativas de la expresión del IL-18R1 e IL-18R2 en CMN, CP, CE y FB de TG entre el grupo de SS y P **(C y D)**. Aumento original 60x. Contraintinción con hematoxilina.

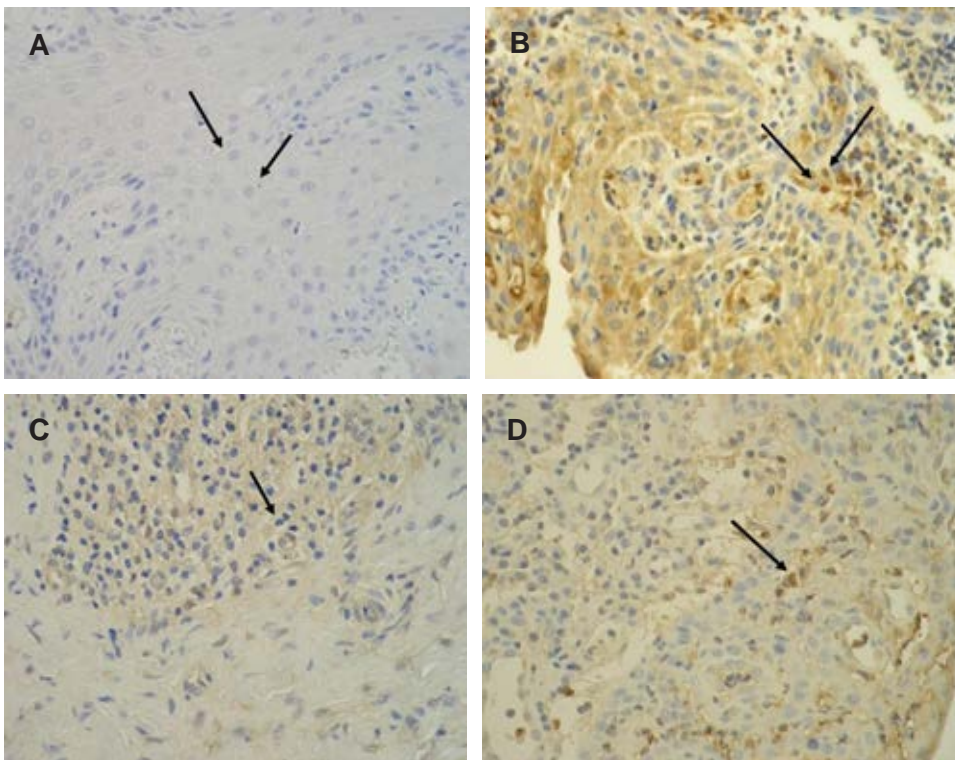
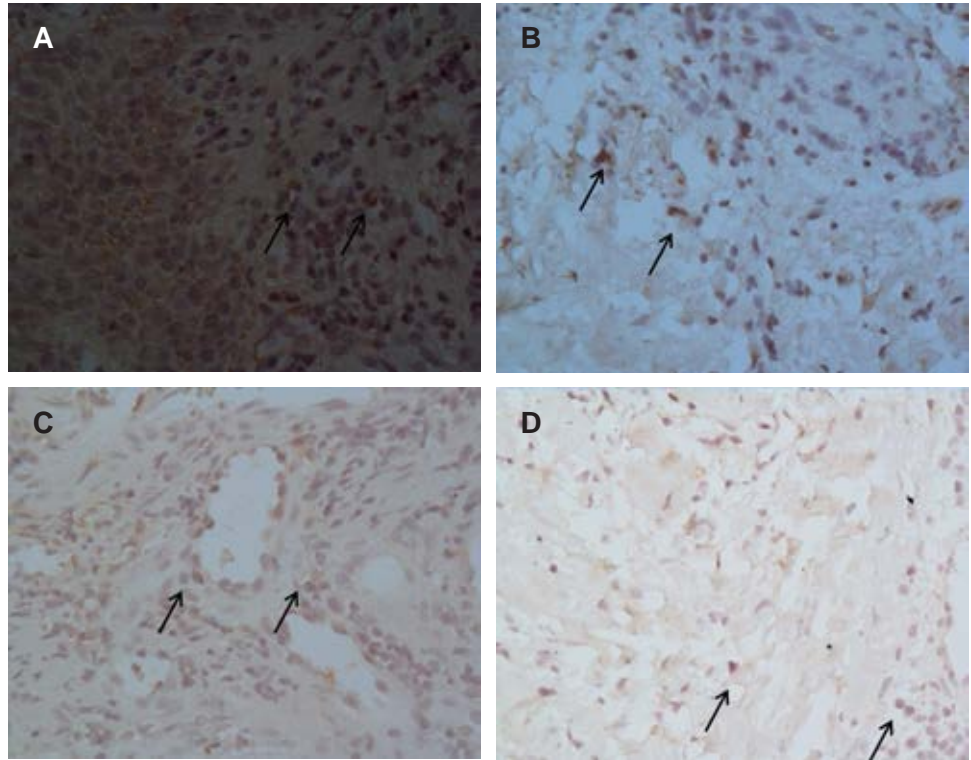


Figura 4:

Localización celular del IL-18R en tejido gingival de pacientes con periodontitis (P). La prueba U de Mann-Whitney demostró que no existen diferencias significativas de la expresión del IL-18R1 en células mononucleares (CMN), células plasmáticas (CP), células endoteliales (CE) y fibroblastos (FB) de tejido gingival (TG) de pacientes con periodontitis (P) y en sujetos sanos (SS) **(A y B)**. Del mismo modo, no se observaron diferencias significativas de la expresión del IL-18R2 en CMN, CP, CE y FB de TG entre el grupo de SS y P **(C y D)**. Aumento original 60x. Contraintinción con hematoxilina.

o NK.³⁵ Aunado a estos hallazgos, varios investigadores, entre ellos nuestro grupo de trabajo, hemos demostrado que hay un aumento de IL-12 en suero, saliva y tejido gingival de pacientes con periodontitis.^{4,6-8,25} Probablemente, con un aumento del tamaño de la muestra, podríamos observar si la expresión del IL-18R2 está aumentada en los pacientes con periodontitis.

En el presente estudio piloto, aunque no observamos diferencias significativas de la expresión de IL-12R e IL-18R, consideramos que el tamaño reducido de la muestra influyó en los resultados. Por lo que ampliaremos la población de estudio, además de analizar la expresión de IL-12R e IL-18R en muestras de tejido gingival de pacientes con periodontitis a nivel de expresión génica, así como en las modificaciones postraduccionales para conocer si estas moléculas están involucradas en la alta producción de IFN- γ en el tejido gingival de pacientes con periodontitis.

CONCLUSIONES

En el presente estudio como prueba piloto no encontramos diferencias significativas del receptor a IL-12 e IL-18 en tejido gingival de pacientes con periodontitis en comparación de sujetos sanos. Se requiere aumentar el tamaño de la muestra para obtener resultados confirmatorios de esta prueba.

AGRADECIMIENTOS

Al patólogo bucal Sergio José Zepeda Nuño, y al médico patólogo Ramón Franco Topete, ambos profesores del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

REFERENCIAS

1. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Prim*. 2017; 3 (1): 17038.
2. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15 (1): 30-44.
3. Altare F, Jouanguy E, Lamhamedi S, Doffinger R, Fischer A, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Curr Opin Immunol*. 1998; 10 (4): 413-417.
4. Sánchez-Hernández P, Zamora-Perez A, Fuentes-Lerma M, Robles-Gómez C, Mariaud-Schmidt R, Guerrero-Velázquez C. IL-12 and IL-18 levels in serum and gingival tissue in aggressive and chronic periodontitis. *Oral Dis*. 2011; 17 (5): 522-529.
5. Vahabi S, Yadegari Z, Pournaghi S. The comparison of the salivary concentration of interleukin-17 and interleukin-18 in patients with chronic periodontitis and healthy individuals. *Dent Res J (Isfahan)*. 2020; 17 (4): 280-286.
6. Gündoğar H, Üstün K, Senyurt SZ, Ozdemir EC, Sezer U, Erciyas K. Gingival crevicular fluid levels of cytokine, chemokine, and growth factors in patients with periodontitis or gingivitis and

- periodontally healthy subjects: a cross-sectional multiplex study. *Cent Eur J Immunol*. 2021; 46 (4): 474-480.
7. Jayadi AA, Masulili SLC, Wiyanto FXA, Sulistio E, Sunarto H, Auerkari EI. Analysis of the relationship between interleukin-12 and chronic periodontitis in smokers and non-smokers. *J Int Dent Med Res*. 2019; 12 (3): 1149-1153.
8. Ladez MAR, Fakour SR, Karbasi M. Evaluation of interleukin 8, 12 & 33 serum level in patients with chronic periodontitis, aggressive periodontitis and healthy subjects. *Life Sci J*. 2012; 9 (4): 111-117.
9. Shahbeik S, Taleghani F, Sattari M, Mahvash Mohammadi M, Moravej M. Evaluation of NLRP3 and IL-18 levels after periodontal therapy. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021; 20 (6): 764-770.
10. Sheibak N, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H. Immunoexpression of interferon-gamma in the interdental gingiva of chronic periodontitis patients with interferon-gamma (+874A/T) rs62559044 polymorphism. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2022; 12 (5): 727-732.
11. Tsuneto PY, de Souza VH, de Alencar JB, Zacarias JMV, Silva CO, Visentainer JEL et al. IL18 polymorphism and periodontitis susceptibility, regardless of IL12B, MMP9, and smoking habits. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019: 9585964.
12. Li ZG, Li JJ, Sun CA, Jin Y, Wu WW. Interleukin-18 promoter polymorphisms and plasma levels are associated with increased risk of periodontitis: a meta-analysis. *Inflamm Res*. 2014; 63: 45-52.
13. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008; 79: 1585-1591.
14. Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. Biomarkers of periodontitis in oral fluids. *J Oral Sci*. 2008; 50 (1): 53-56.
15. Nakahira M, Ahn HJ, Park WR, Gao P, Tomura M, Park CS et al. Synergy of IL-12 and IL-18 for IFN- γ gene expression: IL-12-induced STAT4 contributes to IFN- γ promoter activation by up-regulating the binding activity of IL-18-induced activator protein 1. *J Immunol*. 2002; 168 (3): 1146-1153.
16. 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 (1): 495-521.
17. Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells. *Nature*. 1995; 378 (6552): 88-91.
18. Dinarello CA, Giamila F. Interleukin-18 and host defense against infection. *J Infect Dis*. 2003; 187 Suppl 2: S370-S384.
19. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002; 168 (11): 5699-5708.
20. Floss DM, Klocker T, Schroder J, Lamertz L, Mrotzek S, Strobl B et al. Defining the functional binding sites of interleukin 12 receptor β 1 and interleukin 23 receptor to Janus kinases. *Mol Biol Cell*. 2016; 27 (14): 2301-2316.
21. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3 (2): 133-146.
22. Born TL, Thomassen E, Bird TA, Sims JE. Cloning of a novel receptor subunit, AcPL, required for interleukin-18 signaling. *J Biol Chem*. 1998; 273 (45): 29445-29450.
23. Torigoe K, Ushio S, Okura T, Kobayashi S, Taniai M, Kunikata T et al. Purification and characterization of the human interleukin-18 receptor. *J Biol Chem*. 1997; 272 (41): 25737-25742.
24. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour CJ. Interleukin-1 β , 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.

25. Yücel OO, Berker E, Cariboglu S, Otlu H. Interleukin-11, interleukin-1beta, interleukin-12 and the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2008; 35 (5): 365-370.
26. Honda T, Aoki Y, Takahashi N, Maekawa T, Nakajima T, Ito H et al. Elevated expression of IL-17 and IL-12 genes in chronic inflammatory periodontal disease. *Clin Chim Acta*. 2008; 395 (1-2): 137-141.
27. Figueredo CM, Rescala B, Teles RP, Teles FP, Fischer RG, Haffajee AD et al. Increased interleukin-18 in gingival crevicular fluid from periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol*. 2008; 23 (2): 173-176.
28. Dutzan N, Vernal R, Hernandez M, Dezerega A, Rivera O, Silva N et al. Levels of interferon-gamma and transcription factor T-bet in progressive periodontal lesions in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009; 80 (2): 290-296.
29. Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2003; 30 (12): 1046-1052.
30. Johnson RB, Serio FG. Interleukin-18 concentrations and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*. 2005; 76 (5): 785-790.
31. Franco-Topete R, Zepeda-Nuño JS, Zamora-Perez AL, Fuentes-Lerma MG, Gómez-Meda BC, Guerrero-Velázquez C. IFN- γ R2 is strongly expressed on endothelial cells of gingival tissues from patients with chronic periodontitis. *J Appl Oral Sci*. 2018; 26: e20170291.
32. Takeuchi-Hatanaka K, Ohyama H, Nishimura F, Kato-Kogoe N, Soga Y, Matsushita S et al. Polymorphisms in the 5' flanking region of IL12RB2 are associated with susceptibility to periodontal diseases in the Japanese population. *J Clin Periodontol*. 2008; 35 (4): 317-323.
33. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Periodontol*. 2018; 89 Suppl 1: S173-S182.
34. Ikeda O, Egami H, Ishiko T, Ishikawa S, Kamohara H, Hidaka H et al. Expression of proteinase-activated receptor-2 in human pancreatic cancer: a possible relation to cancer invasion and induction of fibrosis. *Int J Oncol*. 2003; 22 (2): 295-300.
35. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19: 423-474.

Correspondencia:

Celia Guerrero-Velázquez

E-mail: celia.guerrero@academicos.udg.mx