



El papel de la proteína de choque térmico 70 (HSP70) en la patogénesis de la periodontitis: una revisión actualizada

The role of heat shock protein 70 (HSP70) in the pathogenesis of periodontitis: an updated review

Saulo Oswaldo Sánchez-Rivera,* Susana Vanessa Sánchez-de la Rosa,* Blanca Patricia Lazalde-Ramos,† Belinda Claudia Gómez-Meda,§ Yveth Marlene Ortiz-García,* Celia Guerrero-Velázquez,* Ana Lourdes Zamora-Pérez*

RESUMEN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica asociada a la acumulación de biofilm, que ocasiona la destrucción de los tejidos periodontales. Este proceso implica una respuesta inmunitaria exacerbada y la producción de citocinas proinflamatorias que aceleran la degradación ósea y tisular. Entre los factores implicados en la defensa celular frente al estrés derivado de esta enfermedad, destacan las proteínas de choque térmico (HSP), en especial la HSP70, que tiene un papel multifacético en la regulación de la inflamación y el mantenimiento de la homeostasis periodontal. HSP70 actúa como chaperona molecular, al proteger a la célula contra el daño oxidativo y al prevenir el plegamiento adecuado de las proteínas. Además, esta proteína puede modular la respuesta inmune al aumentar la producción de citocinas y regular la actividad de factores inflamatorios como NF- κ B. Algunos estudios han mostrado diferencias en los niveles de HSP70 en pacientes con periodontitis, lo que sugiere su implementación como biomarcadores para evaluar la gravedad de la enfermedad y la eficacia del tratamiento periodontal. Asimismo, HSP70 participa en la regeneración tisular al facilitar la angiogénesis y la reparación de tejidos afectados. Sin embargo, su sobreexpresión puede contribuir a la patogénesis de lesiones periodontales crónicas, lo que destaca su dualidad en su función. Por otro lado, la inhibición de HSP70 podría afectar negativamente la cicatrización e incrementar la apoptosis celular, lo que muestra su importancia en el ámbito clínico. **Conclusión:** HSP70 es crucial en la respuesta

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disease associated with the accumulation of biofilm, leading to the destruction of periodontal tissues. This process involves an exacerbated immune response and the production of proinflammatory cytokines that accelerate bone and tissue degradation. Among the factors involved in cellular defense against the stress caused by this disease, heat shock proteins (HSPs), particularly HSP70, stand out due to their multifaceted role in regulating inflammation and maintaining periodontal homeostasis. HSP70 acts as a molecular chaperone by protecting the cell against oxidative damage and ensuring proper protein folding. Additionally, this protein can modulate the immune response by increasing cytokine production and regulating the activity of inflammatory factors such as NF- κ B. Some studies have shown differences in HSP70 levels in patients with periodontitis, suggesting its potential use as a biomarker to assess disease severity and the effectiveness of periodontal treatment. HSP70 also contributes to tissue regeneration by promoting angiogenesis and the repair of affected tissues. However, its overexpression may contribute to the pathogenesis of chronic periodontal lesions, highlighting the dual nature of its function. On the other hand, inhibition of HSP70 could negatively affect wound healing and increase cellular apoptosis, underlining its clinical relevance in the context of periodontal disease. **Conclusion:** HSP70 plays a crucial role in the response to stress and periodontal inflammation, acting as

* Instituto de Investigación en Odontología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

† Maestría en Ciencias y Tecnología Química, Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

§ 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, México.

Recibido: 10 de junio de 2025. Aceptado: 15 de julio de 2025.

Citar como: Sánchez-Rivera SO, Sánchez-de la Rosa SV, Lazalde-Ramos BP, Gómez-Meda BC, Ortiz-García YM, Guerrero-Velázquez C et al. El papel de la proteína de choque térmico 70 (HSP70) en la patogénesis de la periodontitis: una revisión actualizada. Rev Mex Periodontol. 2024; 15 (1-3): 22-29. <https://dx.doi.org/10.35366/121226>

frente al estrés y la inflamación periodontal, al actuar como vínculo entre la patogénesis y la regeneración tisular. Además de actuar como un posible biomarcador para el seguimiento del terapéutico y el diagnóstico en la enfermedad periodontal.

Palabras clave: periodontitis, proteínas de choque térmico, HSP70, enfermedad periodontal.

a link between pathogenesis and tissue regeneration. Furthermore, it holds potential as a biomarker for monitoring therapeutic progress and for the diagnosis of periodontal disease.

Keywords: periodontitis, heat shock proteins, HSP70, periodontal disease.

Abreviaturas:

HSP = proteínas de choque térmico (*Heat Shock Proteins*)

LPS = lipopolisacáridos

MMP = metaloproteinasas de matriz

PE = periodontitis

ROS = especies reactivas de oxígeno

SNP = polimorfismo de nucleótido único

INTRODUCCIÓN

La periodontitis (PE) es una enfermedad crónica inflamatoria, asociada con la acumulación de placa dento-bacteriana o *biofilm*, factores ambientales y factores del huésped,¹⁻⁴ los cuales pueden inducir la reabsorción ósea alveolar y la pérdida de inserción, por lo tanto, afectar progresivamente a los tejidos de soporte del diente y dañarlos de manera irreversible hasta generar la pérdida del diente.⁴⁻⁶ Las características clínicas de la periodontitis incluyen la inflamación gingival, pérdida de inserción clínica, evidencia radiográfica de pérdida de hueso alveolar, sitios con profundidad al sondaje mayor a 3 mm, movilidad dental y sangrado al sondaje.³

En el ámbito mundial, la periodontitis crónica presenta una prevalencia de 45 a 50%, esto la vuelve la sexta enfermedad humana más común.^{3,6} A medida que progresa la periodontitis, se produce una afectación progresiva de los tejidos periodontales que dan soporte a los dientes, hasta culminar en su eventual pérdida.³ El desequilibrio entre el *biofilm* y la respuesta inflamatoria del hospedero generará inflamación no específica y la producción de citocinas proinflamatorias en los tejidos periodontales.⁷

El *biofilm* es una comunidad microbiana compleja que se desarrolla en la superficie dental y en el surco gingival. Está compuesto principalmente por bacterias anaeróbicas gramnegativas, especialmente las bacterias del «complejo rojo» que incluyen a *Porphyromona gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*.⁸

A medida que la PE avanza, estas bacterias prosperan y crean condiciones adversas para la salud bucal, mediante la liberación de lipopolisacáridos (LPS) que estimulan a las células inflamatorias y desencadenan la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral, interleucina β , y prostaglandina E2.^{3,9-11}

La presencia de estos patógenos y las citocinas proinflamatorias conducen a la producción de enzimas llamadas

metaloproteinasas de matriz (MMP) en varias células, como macrófagos, fibroblastos, células epiteliales y neutrófilos. Las MMP, a su vez, provocan la degradación de las fibras de colágeno en los tejidos que rodean los dientes, especialmente en el ligamento periodontal.

Las citocinas proinflamatorias también influyen en las células óseas, como los osteoblastos y las células T-helper, e inducen la producción del ligando del factor nuclear κB , activador del receptor RANK-L, el cual se une al receptor RANK en las células precursoras de los osteoclastos, lo que conduce a la formación y maduración de los osteoclastos.

Estos osteoclastos maduros son los principales responsables de la destrucción del hueso alveolar que sostiene los dientes.³ Este proceso de degradación del tejido periodontal afecta principalmente a las células del linaje de los osteoblastos, esenciales para el desarrollo y mantenimiento de los huesos. Además, puede involucrar a otras células como las del sistema inmune y a fibroblastos, los cuales contribuyen a la inflamación y destrucción del tejido periodontal. Como resultado, se producen citocinas que inducen la osteoclastogénesis y la reabsorción ósea.^{12,13}

La periodontitis al desencadenar una respuesta inflamatoria crónica no sólo activa vías destructivas que degradan los tejidos periodontales (como la producción de MMP y RANK-L), sino que también induce la expresión de moléculas protectoras para contrarrestar el daño. Entre estas destacan las proteínas de choque térmico (HSP), componentes clave en la defensa de la célula frente al ambiente hostil generado por la placa bacteriana y sus productos como los LPS. Estas proteínas cumplen una función vital al mitigar el daño causado por las citocinas proinflamatorias y las MMP, lo que sugiere un efecto protector en el tejido periodontal.

Proteínas de choque térmico (HSP)

Entre los mecanismos de protección implicados en la respuesta inmune frente a infecciones periodontales, se destacan las HSP, las cuales juegan un papel crucial en la defensa del organismo contra las infecciones periodontales.^{14,15}

Las HSP, a las que a menudo se les denomina chaperonas moleculares, constituyen una familia de proteínas conservadas evolutivamente.^{9,16,17} Su principal función es proteger a la célula, al incrementar su expresión como respuesta a condiciones adversas, como altas temperaturas, el frío, presencia de metales como cadmio, cobre y níquel, así como a la falta de oxígeno, infecciones, inflamación y estrés oxidativo.¹⁸ Además de desempeñar funciones protectoras esenciales en la síntesis, transporte y plegamiento de proteínas.^{19,20}

Estas proteínas están divididas en cinco clases principales y se clasifican según su peso molecular, en los siguientes grupos: SP110, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 y HSP27.^{2,16,17,21,22}

Entre los miembros de las HSP se encuentra la familia molecular HSP70, la cual es una de las más estudiadas por sus múltiples funciones. La familia HSP70 está compuesta por 13 miembros expresados por los genes *HSPA*, *HSPA1A*, *HSPA1B*, *HSP1L*, *HSPA2*, *HSPA5*, *HSPA6*, *HSPA7*, *HSPA8*, *HSPA9*, *HSPA12A*, *HSPA12B*, *HSPA13* y *HSPA14*.²²⁻²⁴ Dentro de la familia de HSP70 podemos encontrar a HSP72 y HSP73. HSP72 es inducida por estrés, mientras que HSP73 es expresada de manera constitutiva, y ha sido de las HSP más estudiadas.^{25,26}

HSP70

Las HSP son usadas como biomarcadores diagnósticos y en investigación se utilizan como marcadores pronósticos.⁴ Además, estas ejercen activadores de señalización intracelular con propiedades que se asemejan a las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.²⁷ Las HSP70 comprenden varias isoformas implicadas en una serie de patologías que van desde cáncer hasta enfermedades neurodegenerativas (Tabla 1). Asimismo, los niveles de HSP70 también pueden ser considerados como potenciales marcadores de la gravedad en enfermedades periodontales.²⁸

Las HSP70 se expresan en distintos componentes celulares como el retículo endoplásmico rugoso, el proteasoma, mitocondrias y la membrana lisosomal.²⁵ Aseguran la conformación tridimensional correcta de las proteínas durante su síntesis o en caso de estrés celular, evitar la agregación de proteínas mal plegadas y su eliminación, si no se pueden reparar, de esta manera restablecen el equilibrio entre la síntesis, el ensamblaje y la degradación de proteínas, además regulan los factores de transcripción y proteínas quinasas.^{19-21,23,29}

También algunas pueden tener actividad extracelular e intracelular, además de encargarse de la citoprotección y desempeñar funciones duales en la modulación de la reacción inmune inflamatoria.³⁰ También pueden

Tabla 1: Familia HSP70.

Proteína	Localización celular	Inducible por el estrés
HSPA1A	Citosol, núcleo, membrana celular, exosomas extracelulares	Sí
HSPA1B	Citosol, núcleo, exosomas extracelulares	Sí
HSPA1L	Citosol, núcleo	No
HSPA2	Citosol, núcleo, membrana celular, exosomas extracelulares	No
HSPA5	Retículo endoplásmico, exosomas extracelulares, citosol, exosomas extracelulares	No
HSPA6	Citosol, exosomas extracelulares	Sí
HSPA7	Micropartículas sanguíneas, exosomas extracelulares	Sí
HSPA8	Citosol, núcleo, membrana celular, exosomas extracelulares	No
HSPA9	Mitocondrias, núcleo	No
HSPA12A	Exosomas intracelulares y extracelulares	No
HSPA12B	Células endoteliales, intracelulares, plasma sanguíneo	No
HSPA13	Retículo endoplásmico, extracelulares, microsomas	No
HSPA14	Citosol, membrana	Sí

Modificado de: Radons.²⁴

incrementar la respuesta celular a LPS para estimular la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y el aumento en las vías de TLR4 (del inglés Toll-like receptor 4).^{31,32} Además, la HSP70 protege a las células de la destrucción de tejido mediante la protección y la inhibición de la apoptosis. Sin embargo, la inducción de citoquinas proinflamatorias por HSP70 puede contribuir a la patogenia de enfermedades autoinmunes e inflamación crónica como es el caso de la PE.^{23,33,34} Además, se ha descrito que las HSP70 tienen un papel regulador en el mantenimiento de la homeostasis en los tejidos periodontales y el ligamento periodontal.³⁵

PE y HSP70

La periodontitis es una enfermedad bucal, derivada de la acumulación y crecimiento de bacterias periodontopatógenas dentro de las bolsas periodontales.³ Estas bacterias desencadenan una respuesta por parte del sistema inmune, que por medio de inflamación tratará de combatir la

infección la cual se mantendrá por periodos prolongados, donde se llegará a elevar la temperatura alrededor de 2 °C y creará un ambiente de estrés propicio para la producción de HSP70.³⁶ Dicho proceso será desencadenado debido a una serie de eventos que involucran a la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la respuesta de la célula para defenderse.^{23,37,38}

La inflamación crónica conlleva a la liberación de moléculas inflamatorias y formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) como son los radicales libres. Los radicales libres son moléculas con uno o más electrones desapareados en su último orbital, estas moléculas tienen la capacidad de dañar las estructuras de la célula como lípidos, proteínas y ADN. A este proceso se le conoce como estrés oxidativo y es un factor importante en la patogénesis de la periodontitis^{39,40} (Figura 1).

La exposición crónica a niveles elevados de radicales libres daña de forma irreversible a las células hasta llevarlas a muerte celular. Para resistir este daño, las células cuentan con un sistema de defensa antioxidante muy

eficiente, dentro de este se encuentran las HSP70, que están encargadas no sólo de mantener la proteostasis, sino también la eliminación de proteínas oxidadas y la regulación de la expresión y degradación de enzimas antioxidantes para contribuir a la reducción del daño oxidativo (Figura 2).^{38,41}

La principal función de las HSP70 es ayudar a las proteínas celulares a plegarse correctamente y evitar que se desnaturalicen debido al estrés que genera la periodontitis.³⁸ Además, las HSP70 también facilitan la degradación de proteínas dañadas y promueven la reparación celular, evitan que la célula pase a muerte celular.^{22,33} Además, ajustan la actividad de las enzimas antioxidantes, al inducir la expresión de enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa y la catalasa.³⁸ Estas proteínas son inducidas en respuesta a la inflamación crónica y al aumento de los niveles de radicales libres. Las HSP70 también pueden modular la respuesta inmunológica a favor de la periodontitis.³⁰ Influyen en la regulación de citocinas inflamatorias, lo que incrementa la respuesta

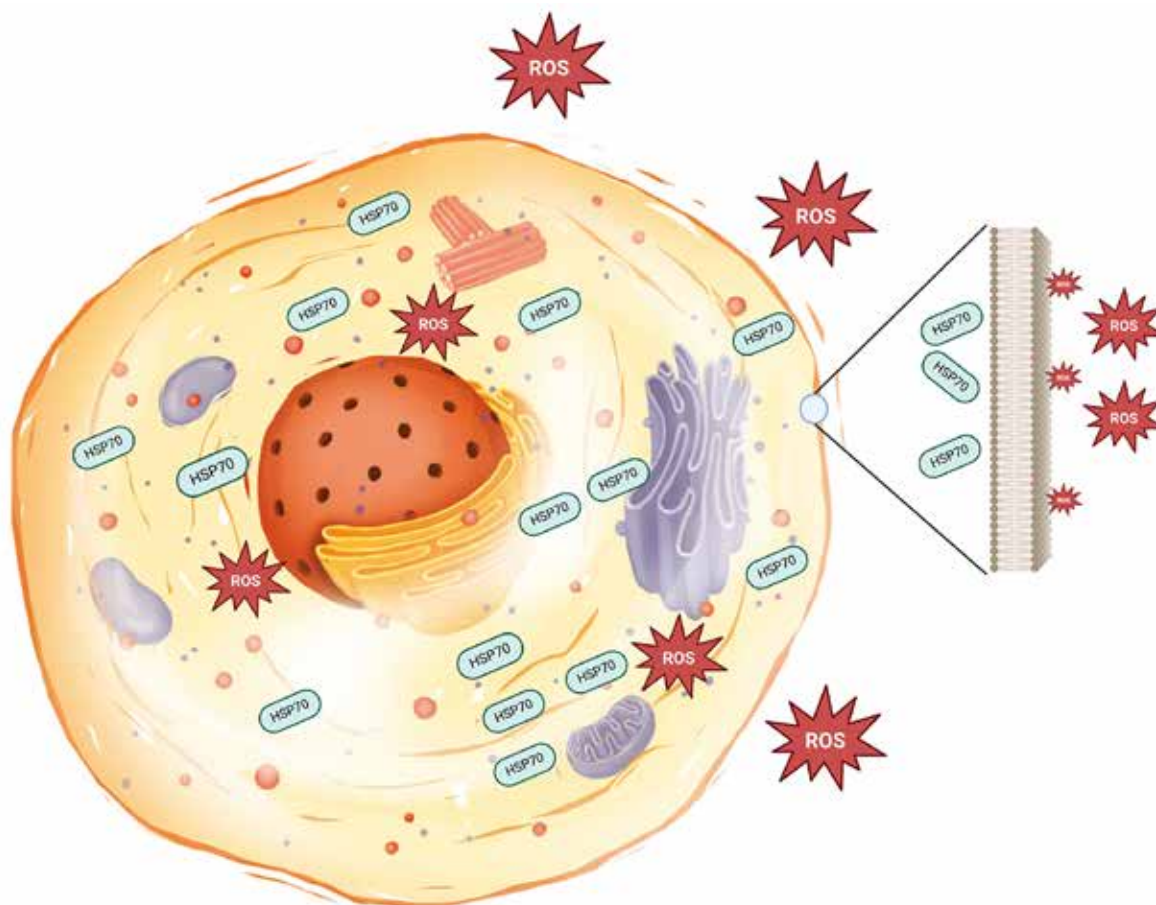


Figura 1: Presencia de HSP70 en célula periodontal bajo estrés oxidativo.

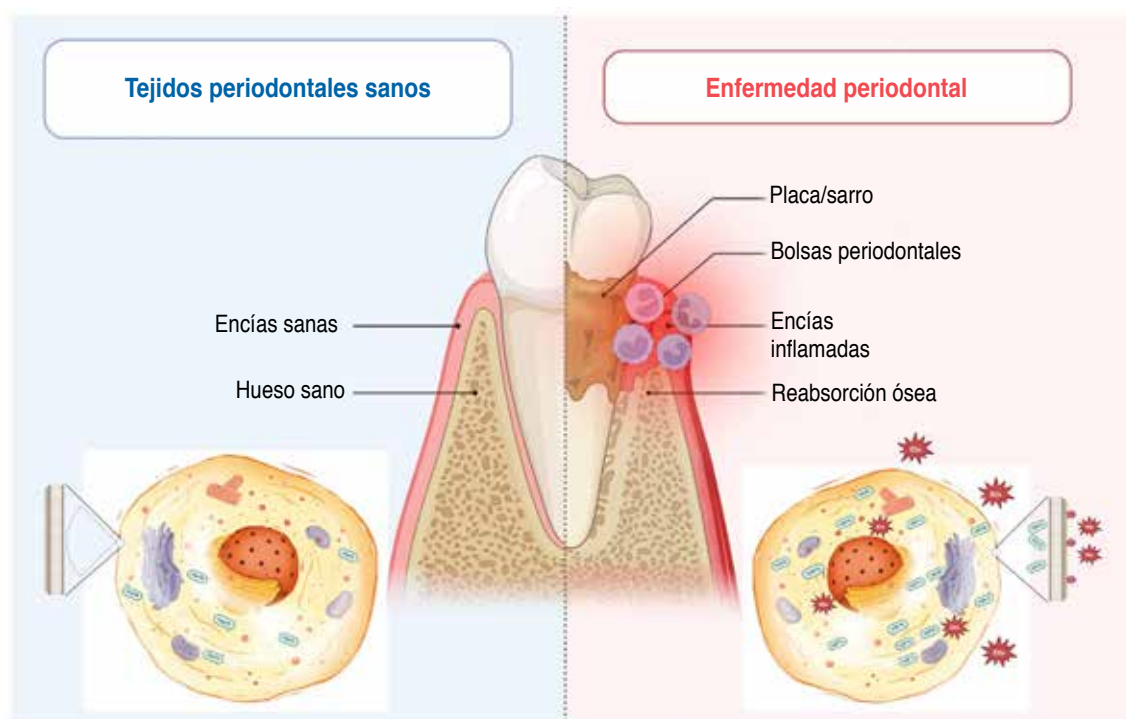


Figura 2: Presencia de la HSP70 en la progresión de la enfermedad periodontal.

inflamatoria y favorecerá al avance de la enfermedad periodontal.²³

Función protectora en la regulación de la respuesta inflamatoria

Estudios como el realizado por Marciniak y colaboradores,³⁰ mostraron que la presencia de HSP70 disminuyó la respuesta inflamatoria inducida por carga mecánica en el ligamento periodontal, lo que sugiere la capacidad protectora de las HSP70 en la regulación de la inflamación. También en el estudio de Motahari y su equipo, se encontraron niveles incrementados de HSP70 en saliva de pacientes con periodontitis al compararlo con los que presentaban los individuos sanos. Asimismo, observaron correlación entre los parámetros clínicos periodontales y los niveles de HSP70, lo que lo vuelve un marcador potencial para el diagnóstico y seguimiento de la respuesta al tratamiento periodontal, aunque no para el diagnóstico por estadios, ya que en el estudio no se estratificó, lo que reduce significativamente la especificidad de este marcador, lo cual podría interferir con su utilidad para un diagnóstico preciso y confiable de la enfermedad periodontal. Esto sugiere que, aunque el biomarcador tenga potencial

diagnóstico, su interpretación podría verse afectada por la presencia de otras condiciones que alteran sus niveles en la saliva.

Yamaguchi y colaboradores observaron mayores niveles de HSP70 en individuos con periodontitis que en individuos sanos, y consideraron que los niveles de expresión de HSP70 cambian conforme al grado de inflamación en los tejidos periodontales.^{4,42}

Estos estudios concuerdan y apoyan lo descrito por Hulina y colaboradores, donde observaron de forma in vitro que HSP70 induce la inflamación, además de modular la respuesta inflamatoria en la línea celular THP-1 (células monocíticas humanas), donde la presencia de HSP70 extracelular desencadena la respuesta inflamatoria con la secreción de IL-1 α e IL-8. De igual manera, Hulina-Tomaskovic y su equipo, observaron en la línea celular 16HBE (línea celular de epitelio branquial), que HSP70 extracelular modula la respuesta inflamatoria al disminuir la inflamación inducida por LPS (lipopolisacáridos) y humo de cigarrillo.^{43,44}

HSP70 en la patogénesis de las lesiones periodontales

La expresión de HSP70 ha sido implicada en la patogénesis de las lesiones periodontales. Goodman y colabo-

radores observaron la presencia de HSP70 en granulomas periapicales, lo que sugiere su participación en la respuesta inflamatoria y el desarrollo de estas lesiones. Además, Maheshwari y su equipo evaluaron variantes de un sólo polimorfismo de nucleótido único (SNP) de genes de la familia HSP70 y observaron que los individuos con variantes en los genes HSPA1L y HSPA6 se asociaron con el desarrollo de caries y lesiones periapicales, lo que podría influir en el desarrollo y el avance de la enfermedad periodontal, ya que actuaría tanto en la inflamación como en la progresión del daño tisular.^{16,23}

HSP70 y la regeneración del tejido periodontal

En estudios realizados en ratones como el trabajo de Muraoka y colaboradores, se ha mostrado una expresión incrementada de HSP70 en fibroblastos del ligamento periodontal en zonas sometidas a presión mecánica. Esto sugiere una mayor capacidad de regeneración del tejido periodontal, ya que HSP70 contribuye a la expresión de proteínas esenciales para la formación de hueso, lo que es apoyado con el trabajo de Yamato y su grupo, en donde observaron que se mejoraba el proceso de curación y cicatrización al incrementar la expresión de GRP78 (miembro de la familia de HSP70) con geranilgeranilacetona (GGA) en tejido gingival y hueso alveolar afectado por la enfermedad periodontal, ya que HSP70 participa en la mejora de la angiogénesis por medio de la producción de la proteína 4 similar a la angiopoyetina y antifirregulina, asimismo induce la migración de las células del ligamento periodontal a la superficie de la raíz y libera citoquinas que ayudan a reparar el tejido; de igual manera en el trabajo realizado por Merkel y su equipo, el papel que desempeña HSP70 específicamente la GRP78 en la promoción de la osteogénesis y angiogénesis en las células madre del ligamento periodontal (PDLSCs), al promover la regeneración del tejido periodontal además de facilitar la diferenciación osteogénica y la angiogénesis para regenerar el tejido periodontal.^{29,45,46}

Efecto de la inhibición de HSP70

Por otro lado, Wolf y colaboradores han observado que la inhibición de HSP70 conduce a incremento de la apoptosis y a disminuir la cicatrización de heridas en células del ligamento periodontal. Ya que posee la función inhibidora de caspasas mediada por Apaf-1 y en las vías de apoptosis independientes de caspasa. Esto evidencia el importante papel protector de HSP70 en los tejidos periodontales y cómo la inhibición de su expresión puede afectar de forma negativa la salud periodontal.^{35,47}

HSP70 en el tratamiento periodontal

Estudios como el de Furuse y su equipo han mostrado que, en individuos con enfermedad periodontal, los niveles de HSP70 son significativamente mayores en los sitios afectados por la enfermedad en comparación con los sitios sanos antes de recibir terapia periodontal, disminuyeron posteriormente al recibir la terapia. De manera similar, Takai y colaboradores observaron incremento en los niveles de anticuerpos anti-HSP70 en los sitios afectados durante la terapia periodontal inicial.^{2,28}

La expresión de HSP70 se incrementa en respuesta al estrés asociado con la enfermedad periodontal, desencadenada por factores como la inflamación y el incremento local de la temperatura (hasta 2 °C).³⁶ Esta respuesta al estrés genera que pueden alterar tanto el material genético como la proteostasis, favoreciendo así la inflamación crónica de los tejidos periodontales. Aunque existen mecanismos moleculares que ayudan a contrarrestar la inflamación y restaurar la homeostasis celular, la HSP70 puede actuar como una señal de peligro, al activar el sistema inmunológico para combatir patógenos productores de LPS presentes en la enfermedad periodontal. Además, se ha propuesto que la HSP70 es transportada fuera de la célula mediante exosomas, desempeñando un papel clave en la comunicación celular.⁴⁴

Sin embargo, debido a la naturaleza crónica de la periodontitis, la HSP70 también ejerce un efecto modulador de la inflamación al inhibir la actividad del factor NF-κB. De acuerdo con Chen y colaboradores, la transcripción de genes de HSP70 reduce la expresión de citocinas proinflamatorias, lo que limita la activación de NF-κB y contribuye a prevenir la muerte celular.⁴⁸ La cuantificación de HSP70 podría ser utilizada como biomarcadores del progreso de la enfermedad periodontal, además de ser útiles como herramientas para evaluar la eficacia del tratamiento periodontal. Se ha observado que sus concentraciones disminuyen al realizarse el tratamiento, lo que refleja una reducción del estrés celular y una respuesta inflamatoria más favorable.²⁸

CONCLUSIÓN

La presencia de HSP70 en la enfermedad periodontal muestra su papel multifacético: desde regular la inflamación y facilitar la regeneración del tejido, hasta influir en la patogénesis de las lesiones periodontales. Se ha mostrado que posee un rol terapéutico y puede ser utilizado como biomarcador de la progresión y respuesta al tratamiento. Su inhibición puede comprometer a la cicatrización y la respuesta celular frente a situaciones de estrés.

Se resalta la importancia de HSP70 no sólo como biomarcador, sino también un posible objetivo terapéutico para mejorar el tratamiento de la periodontitis y otras enfermedades inflamatorias. La capacidad de HSP70 para regular la respuesta inmune y proteger las células del estrés oxidativo sugiere que su modulación podría ser clave para reducir la inflamación y mejorar la reparación de los tejidos afectados. Además, investigaciones futuras podrían centrarse en desarrollar fármacos que apunten específicamente a HSP70, lo que abriría nuevas posibilidades para el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos, no sólo en el ámbito periodontal, sino también en enfermedades sistémicas asociadas a la inflamación prolongada.

REFERENCIAS

- Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017; 11 (2): 72-80.
- Takai H, Furuse N, Ogata Y. Anti-heat shock protein 70 levels in gingival crevicular fluid of Japanese patients with chronic periodontitis. *J Oral Sci*. 2020; 62 (3): 281-284.
- Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *International Dental Journal*. 2021; 71 (6): 462-476.
- Yamaguchi A, Tsuruya Y, Igarashi K, Jin Z, Yamazaki-Takai M, Takai H et al. Changes in the components of salivary exosomes due to initial periodontal therapy. *J Periodontal Implant Sci*. 2023; 53 (5): 347.
- Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C et al. Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *IJMS*. 2019; 20 (6): 1414.
- Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontology*. 2020; 47 (3): 268-288.
- Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal disease: the good, the bad, and the unknown. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 766944.
- Mahendra J, Mahendra L, Sharma V, Alamoudi A, Bahammam HA, Mugri MH et al. Red-complex bacterial levels in pregnant women with preeclampsia and chronic periodontitis. *Int Dent J*. 2023; 73 (4): 503-510.
- Buhlin K, Holmer J, Gustafsson A, Horkko S, Pockley AG, Johansson A et al. Association of periodontitis with persistent, proatherogenic antibody responses. *J Clin Periodontology*. 2015; 42 (11): 1006-1014.
- Borilova Linhartova P, Poskerova H, Tomandlova M, Bartova J, Kankova K, Fassmann A et al. Interleukin-1 gene variability and plasma levels in Czech patients with chronic periodontitis and diabetes mellitus. *Int J Dent*. 2019; 2019: 1-10.
- Cafiero C, Spagnuolo G, Marenzi G, Martuscelli R, Colamaio M, Leuci S. Predictive periodontitis: the most promising salivary biomarkers for early diagnosis of periodontitis. *J Clin Med*. 2021; 10 (7): 1488.
- Radaic A, Kapila YL. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021; 19: 1335-1360.
- Zhou M, Graves DT. Impact of the host response and osteoblast lineage cells on periodontal disease. *Front Immunol*. 2022; 13: 998244.
- Han YL, Hou CC, Du C, Zhu JQ. Molecular cloning and expression analysis of five heat shock protein 70 (HSP70) family members in *Lateolabrax maculatus* with *Vibrio harveyi* infection. *Fish & Shellfish Immunol*. 2017; 60: 299-310.
- Wang J, Lee J, Liem D, Ping P. HSPA5 Gene encoding Hsp70 chaperone BiP in the endoplasmic reticulum. *Gene*. 2017; 618: 14-23.
- Goodman SC, Letra A, Dorn S, Araujo-Pires AC, Vieira AE, Chaves De Souza L et al. Expression of heat shock proteins in periapical granulomas. *J Endod*. 2014; 40 (6): 830-836.
- Li Y, Bu C, Li T, Wang S, Jiang F, Yi Y et al. Cloning and analysis of DnaJ family members in the silkworm, *Bombyx mori*. *Gene*. 2016; 576 (1): 88-98.
- Jacob P, Hirt H, Bendahmane A. The heat-shock protein/chaperone network and multiple stress resistance. *Plant Biotechnol J*. 2017; 15 (4): 405-414.
- Genest O, Wickner S, Doyle SM. Hsp90 and Hsp70 chaperones: Collaborators in protein remodeling. *J Biol Chem*. 2019; 294 (6): 2109-2120.
- Thulasidharan MU, Vijayaraghavan N, Krishnan V. Heat shock protein 70 and the extent of nuclear damage in periodontal ligament compression side cells with orthodontic force application – An ex-vivo evaluation. *Int Orthod*. 2021; 19 (3): 487-493.
- Martine P, Chevriaux A, Derangère V, Apetoh L, Garrido C, Ghiringhelli F, et al. HSP70 is a negative regulator of NLRP3 inflammasome activation. *Cell Death Dis*. 2019; 10 (4): 256.
- Nagai M, Kaji H. Thermal effect on heat shock protein 70 family to prevent atherosclerotic cardiovascular disease. *Biomolecules*. 2023; 13 (5): 867.
- Maheshwari K, Silva RM, Guajardo-Morales L, Carlet GP, Vieira AR, Letra A. Heat shock 70 protein genes and genetic susceptibility to apical periodontitis. *J Endodont*. 2016; 42 (10): 1467-1471.
- Radons J. The human HSP70 family of chaperones: where do we stand? *Cell Stress Chaperones*. 2016; 21 (3): 379-404.
- Fu X, Liu J, Yan X, DiSanto ME, Zhang X. Heat shock protein 70 and 90 family in prostate Cancer. *Life*. 2022; 12 (10): 1489.
- Hu C, Yang J, Qi Z, Wu H, Wang B, Zou F et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm* (2020). 2022; 3 (3): e161.
- Pockley AG, Henderson B. Extracellular cell stress (heat shock) proteins—immune responses and disease: an overview. *Phil Trans R Soc B*. 2018; 373 (1738): 20160522.
- Furuse N, Takai H, Ogata Y. Effects of initial periodontal therapy on heat shock protein 70 levels in gingival crevicular fluid from periodontitis patients. *J Clin Med*. 2020; 9 (10): 3072.
- Muraoka R, Nakano K, Kawakami T. Heat shock protein overexpression-mediated periodontal ligament regeneration: a fundamental approach to generate a potential biomaterial. *Materials (Basel)*. 2022; 15 (3): 809.
- Marciniak J, Lossdörfer S, Kirschneck C, Deschner J, Jäger A, Wolf M. Heat shock protein 70 dampens the inflammatory response of human PDL cells to mechanical loading *in vitro*. *J Periodontol Res*. 2019; 54 (5): 481-488.
- Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2021; 78 (4): 1233-1261.
- Fu YJ, Xu B, Huang SW, Luo X, Deng XL, Luo S et al. Baicalin prevents LPS-induced activation of TLR4/NF-κB p65 pathway and inflammation in mice via inhibiting the expression of CD14. *Acta Pharmacol Sin*. 2021; 42 (1): 88-96.
- Kim JY, Han Y, Lee JE, Yenari MA. The 70-kDa heat shock protein (Hsp70) as a therapeutic target for stroke. *Expert Opin Ther Targets*. 2018; 22 (3): 191-199.

34. Tukaj S. Heat shock protein 70 as a double agent acting inside and outside the cell: insights into autoimmunity. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (15): 5298.
35. Wolf M, Marciniak J, Lossdorfer S, Kirschneck C, Brauner I, Gotz W, et al. Role of HSP70 protein in human periodontal ligament cell function and physiology. *Ann Anat*. 2019; 221: 76-83.
36. Singh D, Kumar G. Comparison of the subgingival temperature of smokers and nonsmokers in healthy and diseased sites of gingiva in association with sublingual body temperature. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8 (10): 3166.
37. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol*. 2000. 2020; 83 (1): 26-39.
38. Zhang H, Gong W, Wu S, Perrett S. Hsp70 in redox homeostasis. *Cells*. 2022; 11 (5): 829.
39. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med*. 2020; 14 (5): 583-600.
40. Gulcin I. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol*. 2020; 94 (3): 651-715.
41. Demirci-Cekic S, Ozkan G, Avan AN, Uzunboy S, Capanoglu E, Apak R. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *J Pharm Biomed Anal*. 2022; 209: 114477.
42. Motahari P, Pourzare Mehrbani S, Jabbarvand H. Evaluation of salivary level of heat shock protein 70 in patients with chronic periodontitis. *J Dent (Shiraz)*. 2021; 22 (3): 175-179. Available in: <https://doi.org/10.30476/dentjods.2020.87080.1228>
43. Hulina-Tomaskovic A, Somborac-Bacura A, Grdic Rajkovic M, Hlapcic I, Jonker MR, Heijink IH, et al. Extracellular Hsp70 modulates 16HBE cells' inflammatory responses to cigarette smoke and bacterial components lipopolysaccharide and lipoteichoic acid. *Cell Stress Chaperones*. 2022; 27 (5): 587-597.
44. Hulina A, Grdic Rajkovic M, Jaksic Despot D, Jelic D, Dojder A, Cepelak I, et al. Extracellular Hsp70 induces inflammation and modulates LPS/LTA-stimulated inflammatory response in THP-1 cells. *Cell Stress and Chaperones*. 2018; 23 (3): 373-384.
45. Yamato H, Sanui T, Yotsumoto K, Nakao Y, Watanabe Y, Hayashi C et al. Combined application of geranylgeranylacetone and amelogenin promotes angiogenesis and wound healing in human periodontal ligament cells. *J Cell Biochemistry*. 2021; 122 (7): 716-730.
46. Merkel A, Chen Y, Villani C, George A. GRP78 promotes the osteogenic and angiogenic response in periodontal ligament stem cells. *Eur Cell Mater*. 2023; 45: 14-30.
47. Schmitt E, Parcellier A, Gurbuxani S, Cande C, Hammann A, Morales MC et al. Chemosensitization by a non-apoptogenic heat shock protein 70-binding apoptosis-inducing factor mutant. *Cancer Res*. 2003; 63 (23): 8233-8240.
48. Chen H, Wu Y, Zhang Y, Jin L, Luo L, Xue B et al. Hsp70 inhibits lipopolysaccharide-induced NF- κ B activation by interacting with TRAF6 and inhibiting its ubiquitination. *FEBS Lett*. 2006; 580 (13): 3145-3152.

Correspondencia:

Dra. en C. Ana Lourdes Zamora-Pérez

E-mail: anazamora@gmail.com