

Epigenetics in Periodontics

Epigenética en Periodoncia

María Eugenia Paredes Herrera¹  , Oswaldo Damián Miranda Rosero¹  , Adriana Nicole Tobar Peñaherrera¹  , María de los Ángeles Salazar Durán¹  

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Sede Ambato. Ecuador.

Submitted: 04-12-2023

Revised: 05-03-2024

Accepted: 08-06-2024

Published: 09-06-2024

How to Cite: Paredes Herrera ME, Miranda Rosero OD, Tobar Peñaherrera AN, Salazar Durán MA. Epigenetics in Periodontics. Interamerican Journal of Health Sciences. 2024; 4:114. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2024114>

ABSTRACT

Introduction: periodontitis is a pathology characterized by the destruction of dental support tissue, in its worst scenario it can cause the loss of the dental organ; Its etiological factor is periodontopathogenic bacteria, however, this is a multifactorial disease, that is, not only environmental factors are involved but also genetic factors that are responsible for modulating the progression of periodontal disease. Not all patients will have the same susceptibility to developing Periodontitis since basically this will depend on the immunity of the host and its genetic code.

Objective: to present the epigenetic mechanisms that have been applied in the field of Periodontics in order that these studies lead to the discovery of new regulatory treatments that offer to be an alternative to control inflammation in Periodontitis, that is, based on the findings already exposed in the future it is estimated that they can be translated into clinical practice.

Method: this article has prepared a compilation and analysis of the literature using the database of Scopus, Pubmed, EBSCO and Cochrane. We included experimental trials, case-control studies, review studies and meta-analyses.

Results: several studies have been presented that facilitate the understanding of the epigenetic mechanisms involved in pathological processes, such as specific biomarkers for certain diseases and genes that regulate inflammatory processes; In addition, it was mentioned that there are inhibitory molecules that allow the modulation of the inflammatory process of the host.

KEYWORDS

Epigenetics in Periodontitis, Periodontitis, Epigenetics.

RESUMEN

Introducción: la periodontitis es una patología que se caracteriza por la destrucción del tejido de soporte dentario, en su peor escenario puede ocasionar la pérdida del órgano dental; su factor etiológico son las bacterias periodontopatógenas, sin embargo, esta es una enfermedad multifactorial, es decir que no solamente se involucran factores ambientales sino también factores genéticos que son los encargados de modular la progresión de la enfermedad periodontal. No todos los pacientes presentarán la misma susceptibilidad a desarrollar Periodontitis ya que básicamente esto dependerá de la inmunidad del huésped y su código genético.

Objetivo: presentar los mecanismos epigenéticos que se han aplicado en el campo de la Periodoncia con la finalidad de que estos estudios encaminen el descubrimiento de nuevos tratamientos reguladores que ofrezcan ser una alternativa para controlar la inflamación en la Periodontitis, es decir, que en base a los hallazgos ya expuestos a futuro se estima que puedan traducirse a la práctica clínica.

Método: el presente artículo fue elaborado a través de una recopilación y análisis de la literatura usando bases de datos de alto impacto como Scopus, Pubmed, EBSCO y Cochrane. Se incluyeron estudios clínicos experimentales, estudios de casos y controles, estudios de revisión y metaanálisis.

Resultados: se han expuesto varios estudios que facilitan la comprensión de los mecanismos epigenéticos

involucrados en los procesos patológicos, tales como los biomarcadores específicos para ciertas enfermedades y los genes que regulan procesos inflamatorios; además, se mencionó que existen moléculas inhibitoras que permiten la modulación del proceso inflamatorio del huésped.

PALABRAS CLAVE

Epigenética en Periodontitis, Periodontitis, Epigénética.

INTRODUCCIÓN

Las patologías periodontales que aquejan con mayor prevalencia a la población a nivel mundial son la periodontitis y la gingivitis, enfermedades infecto contagiosas que destruyen las estructuras que rodean al diente, siendo estas el periodonto de protección y el periodonto de soporte; la enfermedad periodontal principalmente se caracteriza por presentar inflamación de origen multifactorial.^(1,2)

La Periodontitis es una patología grave que actúa de manera silenciosa, la inflamación de los tejidos periodontales progresa paulatinamente hasta volverse de carácter crónica; en efecto ésta es la principal causa para la pérdida de dientes en adultos, y el factor etiológico principal es la acumulación de Biofilm. Dentro de toda la población que padece Periodontitis existe un grupo de pacientes que no responden de manera positiva al tratamiento periodontal, por lo cual no se logra controlar la destrucción del periodonto afectado, cuando esto ocurre se atribuye su causa a la presencia de algún microorganismo periodontopatógeno resistente o al factor de riesgo genético.⁽³⁾

El tratamiento periodontal no quirúrgico de raspado y alisado radicular (acción mecánica) en conjunto con la terapia química (antibióticos y colutorios) constituye una terapéutica confiable para el tratamiento de la Periodontitis, ya que es un procedimiento mediante el cual se elimina el factor etiológico principal de la patología, es decir el Biofilm dental;⁽⁴⁾ sin embargo, la terapia periodontal básica no funciona equitativamente en todos los pacientes, debido a la variabilidad genética en la población.⁽³⁾ La inflamación crónica en el organismo exacerba la actividad destructiva de los tejidos periodontales, además, sino es controlada eficazmente, puede desencadenar enfermedades más graves como el cáncer.⁽⁵⁾

“La nueva clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias” considera que la Periodontitis se clasifica en cuatro estadios, a cada uno de los cuales se le asigna un grado de progresión de la enfermedad: ya sea lenta “A”, moderada “B” o rápida “C”;⁽⁶⁾ es decir que no evoluciona de la misma manera y con la misma velocidad en todos los pacientes.

Los polimorfismos genéticos son variaciones específicas en determinadas áreas del ADN, se pueden presentar en un grupo reducido de la población (menos del 1%). Algunas de estas composiciones genéticas favorecen al desarrollo de enfermedades, entre ellas la periodontitis.^(1,7) El “polimorfismo genético de la IL-1 (interleucina-1) es la variación genética” más estudiada, y, se relaciona directamente con pacientes que presentan destrucción periodontal activa. Entre otras alteraciones del genoma humano, se pueden encontrar los genes para codificar el “factor de necrosis tumoral (TNF), IL-6, IL-4 e IL-10”.^(1,7,8)

Covani et al.⁽⁹⁾ realizaron un análisis de los distintos genes que se relacionan directamente con la enfermedad periodontal, e identificaron “cinco genes líderes: 1)NFKB1, 2)CBL, 3)GRB2, 4)PIK3R1 y 5)RELA”, los cuales cumplen un papel primordial regulando el desarrollo de la patología; este conjunto de genes resulta ser de gran importancia en el presente estudio ya que representan un factor de riesgo de carácter genético para la manifestación de la Periodontitis. Es por ello que el objetivo de la investigación fue analizar la literatura con referente a ciertos genes, y mostrar un enfoque futurista en cuanto al tratamiento periodontal desde el punto de vista de la Epigenética. De acuerdo al NIH/Centro Nacional de Información Biotecnológica⁽¹⁰⁾ el “gen GRB2 o proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento está ubicado en el cromosoma 17 (17q25.1)”, además, “codifica una proteína que se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico y está implicado en la vía de transducción de señales”. Se expresa en algunos tejidos en el Homo Sapiens, tales como: ganglios linfáticos, glándulas salivales, apéndice, ovarios, corazón, páncreas, pulmón, entre otros.

“NF-κB es un grupo de 5 proteínas homólogas que pertenece a los mamíferos, estas son: 1) RelA, también llamado p65, 2) RelB, 3) c-Rel, 4) NF-κB1, también llamado p50 y su proteína precursora p105, y 5) NF-κB2 también llamado p52 y su precursor p100 (entre ellas forman homo y heterodímeros)”.^(11,12,13)

La ubicación del gen NFKB1 en el ADN es 4q24, es decir, está en el exón 24 del brazo largo del cromosoma 4.^(14,15) Este gen también conocido como “factor nuclear kappa B, subunidad 1”, participa activamente en la respuesta del sistema inmune y se expresa varios tipos celulares de tejidos como médula ósea, piel, glándulas salivales, próstata, entre otros.⁽¹⁶⁾ Es decir que su función principal es regular la respuesta inmunológica cuando hay infección en el organismo.^(5,17) Companioni et al.⁽¹⁸⁾, señalan que el gen NFKB1 favorece la “expresión de

citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión celular para provocar una respuesta inmune contra la infección bacteriana”.

Marconcini et al.⁽¹⁹⁾ señalan que existe una fuerte relación del gen NFKB1 con la actividad inflamatoria y la fase de resorción ósea. Así también, Paredes⁽²⁰⁾ en su estudio concluye que “el gen NFKB1 se expresa en procesos inflamatorios”, por lo tanto se relaciona directamente con la Periodontitis, esto debido a que es un patología inflamatoria. Además, es importante añadir que existen mutaciones de ciertos genes, que constituyen un factor importante en el progreso de la enfermedad periodontal.^(7,8)

Sin embargo, algunas mutaciones del gen NFKB1 han ocasionado dos problemas principales, el primero es que puede afectarse la activación correcta del gen y por lo tanto la función reguladora del sistema inmune se verá disminuida, y el organismo será propenso a infecciones.^(21,22) El segundo inconveniente es que las mutaciones en el gen se alteran y ocurren cambios fisiopatológicos a nivel molecular, aumentando la respuesta inflamatoria, con una sobreproducción de mediadores inflamatorios que prolongan el estado de inflamación en el organismo.⁽²³⁾

La epigenética involucra mecanismos capaces de regular tanto la inmunidad individual como los procesos inflamatorios en el organismo, razón por la cual constituye una herramienta clave para el desarrollo de nuevos métodos terapéuticos frente a la Periodontitis.⁽²⁴⁾

Gracias a la investigación genética y genómica se ha ampliado el conocimiento acerca de ciertas patologías y sus mecanismos, ya que se pueden relacionar ciertas variaciones genéticas con determinada enfermedad o la susceptibilidad de desarrollarla. Lo que finalmente contribuiría a implementar nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento.^(25,26)

Actualmente para definir el grado de la Periodontitis existen factores como la evidencia directa e indirecta y los modificadores; además Tonetti et al.⁽⁶⁾, propone que en un futuro se integre el uso de exámenes más específicos como “biomarcadores salivales del fluido gingival crevicular y del suero sanguíneo” que aporten evidencia concreta sobre la biología de la Periodontitis en cada paciente, especialmente en casos de enfermedad periodontal agresiva o recurrente.

En base a ello la presente investigación sugiere la implementación en el uso de pruebas genéticas que identifiquen la presencia de ciertos genes que presentan una relación directa con la enfermedad, y que se convierta en un método de diagnóstico válido que complemente el diagnóstico del paciente. Así también se busca presentar la epigenética como un componente novedoso para diseñar nuevas técnicas de tratamiento de la enfermedad periodontal.

MÉTODO

La presente investigación es una revisión bibliográfica con una búsqueda de la literatura en bases de datos con gran relevancia (Scopus, Pubmed, EBSCO, Cochrane) utilizando las palabras clave: “Genes en Periodontitis”, “Patogénesis de la Periodontitis”, “Epigenética en Periodontitis”.

Los criterios de inclusión fueron: artículos escritos en inglés/español, estudios clínicos experimentales, estudios de casos y controles, estudios de revisión y metanálisis, disponibles en texto completo. Mientras que los criterios de exclusión fueron estudios ecológicos, tesis, libros o capítulos de libros, y, que no contengan la información sobre el tema de interés principal.

Se realizó un profundo análisis de los artículos completos para determinar si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, los artículos seleccionados fueron analizados para su posterior recolección de datos, los cuales se expresaron en una tabla para brindar una mejor comprensión de los mismos. La evaluación de calidad de los artículos se realizó con el formato PRISMA. Se consideró un estudio de calidad si los resultados tenían relación con el tema de investigación y que estos a su vez sean útiles para la sociedad.

La metodología empleada para la redacción fue analítica y descriptiva de la muestra de la literatura ya existente acerca de la relación de la epigenética con la Periodontitis. Mientras que, la selección de la información se realizó mediante un análisis de datos cualitativos para extraer las principales conclusiones de este análisis bibliográfico.

RESULTADOS

Los resultados de la presente revisión de la literatura han sido organizados en una tabla que se muestra a continuación, donde se evidencia la información más relevante del estudio.

Tabla 1. Tabla comparativa de los artículos seleccionados de acuerdo a su objetivo, intervención y resultados

Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo	Intervención	Resultados
Fengzhen Lei et al. ⁽²⁷⁾ / 2022	Estudio experimental in vitro	“Analizar el potencial de los exosomas secretados por las células madre del ligamento periodontal (PDLSC)” como tratamiento para los defectos óseos en la periodontitis. ⁽²⁷⁾	Experimento in vitro con ratas. Aislaron “exosomas secretados por PDLSC derivados de ligamentos periodontales sanos (h-PDLSC) y se evaluó su acción sobre PDLSC aisladas del ligamento periodontal inflamatorio de ratas con periodontitis (i-PDLSC)”. ⁽²⁷⁾	“El tratamiento de exosomas de h-PDLSC condujo a un aumento en la formación de nódulos óseos mineralizados y la expresión de genes y proteínas osteogénicos en i-PDLSC”. ⁽²⁷⁾
Jurdziński et al. ⁽²⁴⁾ / 2020	Estudio de revisión bibliográfica	Analizar la “regulación epigenética como un factor importante en la patogénesis de la periodontitis”. ⁽²⁴⁾	Se realiza una revisión de la literatura acerca de la regulación epigenética de la inflamación en la periodontitis, con una profunda descripción de los mecanismos celulares y el potencial terapéutico de los mecanismos de epigenética.	Patógenos periodontales inducen cambios epigenéticos que favorecen el proceso inflamatorio. Estas citoquinas pueden ser suprimidas por moléculas inhibitoras y modificar la “inflamación, la osteoclastogénesis y la reabsorción ósea alveolar en modelos animales de periodontitis, lo que sugiere su potencial clínico como agentes terapéuticos de modulación del huésped”. ⁽²⁴⁾
Suzuki et al. ⁽²⁸⁾ / 2022	Estudio de revisión bibliográfica	Analizar los componentes epigenéticos relacionados con la periodontitis.	Se realiza una revisión de la literatura existente acerca de la epigenética en la susceptibilidad, progresión y diagnóstico de la periodontitis.	Existen “factores genéticos, enfermedades sistémicas y factores ambientales locales, como el tabaquismo que alteran la expresión de genes, además, la epigenética influye en la susceptibilidad a la periodontitis”. ⁽²⁸⁾
Asad et al. ⁽²⁹⁾ / 2020	Revisión sistemática y metanálisis	“Evaluar los patrones de expresión de los miARN en las enfermedades periodontales y periimplantarias, identificando al mismo tiempo los posibles miARN con mayor capacidad diagnóstica como biomarcador en fluidos orales”. ⁽²⁹⁾	“Se incluyeron estudios en humanos y animales al evaluar la expresión de miRNAs entre la salud y diferentes formas/etapas de enfermedades, en los que se realizó microarray y/o reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para detectar cambios de pliegue en la expresión génica. Después del análisis de texto completo, se consideraron 43 artículos para una evaluación cualitativa y se seleccionaron 16 miARN para realizar un metanálisis”. ⁽²⁹⁾	La regulación de los micro ARN brinda resultados positivos en la periodontitis, exactamente se mostró “resultados más concluyentes con miRNA-142-3p y miRNA-146a”. Sin embargo, aún falta evidencia científica disponible acerca de los “miARN específicos y su potencial como dianas terapéuticas en enfermedades periodontales y periimplantarias”, para desarrollar nuevas técnicas de tratamiento y control de la inflamación.

Yoneda et al. ⁽³⁰⁾ / 2019	Estudio de casos y controles	Identificar la “asociación entre la periodontitis y las tasas de expresión de ciertos microARN (miARN) en el tejido periodontal”. ⁽³⁰⁾	Se realiza un “estudio de casos y controles en pacientes con periodontitis crónica para investigar los niveles séricos de miARN”. ⁽³⁰⁾	“Hsa-miR-664a-3p, hsa-miR-501-5p y hsa-miR-21-3p son biomarcadores séricos candidatos para la periodontitis crónica, sin embargo, se desconoce la asociación entre la periodontitis y los niveles de miARN en el suero humano”. ⁽³⁰⁾
Fawzy et al. ⁽³¹⁾ / 2018	Estudio experimental in vitro	Evaluar el “efecto de los fragmentos bacterianos sonicados totales de <i>A.actinomycetemcomitans</i> -bacterial en células madre/progenitoras mesenquimales gingivales (G-MSCs) y su expresión génica in vitro”. ⁽³¹⁾	Se aislaron “G-MSC” y fueron expuestas a “fragmentos sonicados totales de <i>A.actinomycetemcomitans</i> -bacterial” con un grupo control y 4 grupos experimentales con diferentes concentraciones del microorganismo patógeno “(0 µg/ml para el control negativo; 15, 60, 120 y 240 µg/ml para grupos experimentales)”. Además, se analizó la “proliferación celular y la expresión de ARNm de NF-κβ (NFKB1), fosfatasa alcalina (ALPL), colágeno-I (COL1A1), colágeno-III (COL3A1), osteonectina (SPARC) y osteopontina (SPP1); se evaluaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) a las 24, 48 y 72 horas y se evaluó la capacidad de las UFC a los doce días”. ⁽³¹⁾	Las G-MSC demostraron que al estar expuestas a “fragmentos bacterianos de <i>A. actinomycetemcomitans</i> (hasta 72 horas)” aumentan la proliferación celular y la presencia de biomarcadores como “NFKB1 elevada (p=0,017), COL1A1 (p=0,025), SPARC (p=0,025), ALPL disminuida (p=0,017), sin diferencias significativas para los tiempos de expresión o estimulación de COL3A1 y SPP1”. ⁽³¹⁾
Afonina et al. ⁽¹²⁾ / 2017	Estudio de revisión bibliográfica	Analizar los mecanismos moleculares del proceso inflamatorio y la relación del inflammasoma con el NF-κB. ⁽¹²⁾	Se realiza una revisión de la literatura existente acerca de “la regulación negativa de NF-κB y el inflammasoma NLRP3”. ⁽¹²⁾	“Los mecanismos post-transcripcionales y post-traduccionales que regulan la NF-κB y la señalización inflamatoria juegan un papel clave en el mantenimiento de la especificidad inmunológica y la homeostasis”. ⁽¹²⁾
Bhindi et al. ⁽³²⁾ / 2007	Estudio de revisión bibliográfica	Realizar un rastreo de las terapias con antígenos centrándose principalmente en las enzimas de ADN y el ARN de interferencia corto, las cuales podrían desempeñar un papel integral en el futuro.	Se realiza una revisión de la literatura existente acerca de “enzimas de ADN, ARN de interferencia corto y la ola emergente de estrategias de silenciamiento de genes basadas en ácido nucleico de molécula pequeña”. ⁽³²⁾	“Con la identificación en curso de nuevos genes y una apreciación de sus vías reguladoras y roles patológicos, las estrategias de antígenos de molécula pequeña no solo han surgido como un enfoque molecular importante para delinear las funciones de estos genes, sino que ahora también son una realidad terapéutica clínica”. A futuro es posible que se utilice los “ácidos nucleicos de molécula pequeña para silenciar los genes que causan enfermedades en el hombre de forma específica y con una toxicidad mínima”. ⁽³²⁾

Tomita et al. ⁽³³⁾ / 2000	Estudio experimental in vitro	Examinar la “inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y metaloproteinasas de matriz (MMP) del tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide mediante la introducción de ADN sintético de doble cadena con alta afinidad por el sitio de unión de NFκB”. ⁽³³⁾	“Los oligonucleótidos señuelo (ODN) de NFκB se introdujeron en células sinoviales derivadas de pacientes con artritis reumatoide. Los niveles de interleucina-1β (IL-1β), IL-6, TNF-α, molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y MMP-1 se determinaron mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y Northern blotting. Se usó un kit de recuento de células para estudiar el efecto del ODN señuelo de NFκB sobre la proliferación de células sinoviales”. ⁽³³⁾	“La producción de estos mediadores fue significativamente inhibida por la introducción del ODN señuelo NFκB en comparación con el efecto del ODN señuelo codificado. La transfección del ODN señuelo de NFκB dio como resultado una inhibición significativa de la proliferación de células sinoviales en comparación con la del ODN señuelo codificado”. ⁽³³⁾
Paredes ⁽²⁰⁾ / 2022	Estudio de revisión bibliográfica	Establecer “la relación del gen NFκB1 con la Periodontitis y su proceso inflamatorio”. ⁽²⁰⁾	Se realiza una revisión de la literatura existente acerca de cómo se asocia la presencia del gen NFκB1 con la Periodontitis.	“El gen NFκB1 se expresa en procesos inflamatorios, por lo tanto, al ser la Periodontitis una patología inflamatoria, si se relaciona directamente con este gen. Dato que permitiría implementar el uso de una prueba genética al momento de tratar pacientes con enfermedad periodontal destructiva o recurrente que no reaccionan adecuadamente a los tratamientos periodontales convencionales. Proponiendo así un nuevo enfoque en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal”. ⁽²⁰⁾

DISCUSIÓN

La periodontitis es una patología oral caracterizada por un proceso inflamatorio que se relaciona directamente con una disbiosis, su factor etiológico principal es la presencia de microorganismos periodontopatógenos que invaden los tejidos periodontales e inician la destrucción de los mismos, el periodonto reacciona a la infección bacteriana con inflamación de los tejidos, mecanismo en el cual participan no solamente factores locales sino también factores genéticos.^(1,2) Una parte de la población presenta modificaciones genéticas que afectan directamente la producción de citoquinas inflamatorias, lo que los vuelve susceptibles a la enfermedad periodontal.⁽⁶⁾

Para comprender los mecanismos a nivel celular y los procesos celulares que preceden a los polimorfismos genéticos observados en pacientes con Periodontitis, y a su vez entender también cuáles son las consecuencias fisiopatológicas y los factores ambientales específico, es necesario realizar un análisis de la epigenética sumado a un estudio del funcionamiento de las enzimas y proteínas que participan en el desarrollo y la progresión de la Periodontitis.⁽²⁴⁾

Asad y cols. concluyen que existe una diferencia en la expresión de micro ARN (miARN) específicos en células provenientes de pacientes con enfermedad periodontal vs. muestras sanas, su cambio en la regulación de los genes sería también originado por la presencia de ciertas condiciones sistémicas tales como enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes. Por lo tanto, estos micro ARN (miARN-142-3p y miARN-146) simbolizarían biomarcadores prometedores para fines de diagnóstico de la Periodontitis.⁽²⁹⁾ De igual manera Yoneda et al.⁽³⁰⁾ indican que los “miARN, miR-664a-3p, miR-501-5p y miR-21-3p, pueden servir como biomarcadores séricos para la periodontitis crónica”.

Jurdziński et al.⁽²⁴⁾ señalan la importancia de utilizar un nuevo enfoque mediante estudios básicos y clínicos que trabajen de manera integrada para “crear un mapa completo de los cambios epigenéticos en la periodontitis e identificar los tipos de células donde ocurren estos cambios”. Tal es el caso del gen NFkB1, cuyo polimorfismo puede ocasionar una sobreactividad de las citoquinas inflamatorias e incluso cáncer;⁽¹³⁾ es por ello que se desarrollan terapias innovadoras para reemplazar la utilización de fármacos, es decir, se promueve el uso de moléculas de señalización como técnica de regulación antiinflamatoria que actúa directamente sobre el mecanismo de los genes involucrados en enfermedades inflamatorias.⁽¹²⁾

Jurdziński et al.⁽²⁴⁾ también mencionan que los estudios in vitro acerca de las células propias de los tejidos periodontales deben encaminarse más hacia descubrir los factores causantes de la “desregulación de los mecanismos epigenéticos en las células inmunitarias que se infiltran en la encía inflamada”.

Existen factores extrínsecos como las infecciones por “patógenos orales Porphyromonas gingivalis o Treponema denticola que inducen modificaciones en la expresión del proceso inflamatorio”, al producirse estos cambios epigenéticos se genera una “producción excesiva de citoquinas inflamatorias, quimioquinas y enzimas que degradan la matriz”, este proceso patológico puede ser suprimido por moléculas inhibitoras proteínas con el objetivo de mejorar el escenario de “la inflamación, la osteoclastogénesis y la reabsorción ósea alveolar en modelos animales de periodontitis”, por lo tanto la utilización de dichas moléculas representa un agente terapéutico en potencia para la modulación de la respuesta inflamatoria del huésped.⁽²⁴⁾

Munegowda⁽²⁵⁾, utilizó ruxolitinib y CAPE con el objetivo de inhibir moléculas pequeñas que intervienen en la activación del gen NKFB1, y como resultado se redujo la sobreproducción de citocinas secretadas por los macrófagos; hecho que demuestra el efecto protector que ejercen estas moléculas inhibitoras en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Tomita et al.⁽³³⁾, sugiere la utilización del Oligonucleótidos tipo señuelo de NFkB (ODN) como un potencial terapéutico génico de la sinovitis inflamatoria en la artritis reumatoide, ya que demostró en su experimento in vitro que inhibe la “producción de citocinas proinflamatorias”. Así también, se ha demostrado que la regulación de los mecanismos moleculares del proceso inflamatorio ofrece efectos positivos;⁽¹²⁾ además, el “silenciamiento o desregulación de la expresión genética” promete ser a futuro un excelente tratamiento de “enfermedades inflamatorias y cáncer, buscando inhibir tanto los oncogenes como los genes involucrados en inflamación”.⁽³²⁾

Varios estudios han demostrado que existen “mecanismos moleculares responsables de los efectos antiinflamatorios y protectores de los huesos de los fármacos epigenéticos observados en modelos celulares y animales de periodontitis”. Lo que significaría que a futuro estos estudios de la epigenética y su relación con la Periodontitis podrían incorporarse como hipótesis que encaminen la posibilidad de utilizar dichas moléculas inhibitoras de genes como un novedoso tratamiento de la enfermedad periodontal.⁽²⁴⁾

Paredes⁽²⁰⁾ en su estudio concluye que el “descubrimiento de los genes que lideran el mecanismo de la Enfermedad Periodontal, facilitaría la creación de una tarjeta genética para cada paciente e identificar la susceptibilidad del mismo a desarrollar periodontitis, entre otras patologías”.

Marconcini⁽¹⁹⁾ ya propone el uso de la epigenética mediante una previa identificación de los factores de riesgo genéticos para la Periodontitis, y que se pueden implementar métodos preventivos en los pacientes con mayor susceptibilidad a presentar enfermedad periodontal. Suzuki⁽²⁸⁾ por otro lado, ha señalado que “la evaluación y la

modulación del estado epigenético de las células del ligamento periodontal permiten evaluar y acelerar su tropismo regenerativo para predecir pronósticos más precisos de la terapia de regeneración periodontal y desarrollar una medicina de precisión en la terapia de regeneración periodontal”.

CONCLUSIONES

Son varios los factores involucrados en el desarrollo de la enfermedad periodontal, es así que su prevalencia va a depender de varios factores, sean estos de carácter individual, medioambiental y genético. Por lo que se concluye que, la susceptibilidad va a ser variada y específica para cada individuo, por lo tanto, la patología periodontal representa un proceso bastante complicado de comprender y analizar de manera general, y se recomienda examinar cada paciente de manera individual para brindar un tratamiento más eficaz.

Se han expuesto varios estudios que facilitan la comprensión de los mecanismos epigenéticos involucrados en los procesos patológicos, tales como los biomarcadores específicos para ciertas enfermedades y los genes que regulan procesos inflamatorios; así también, se ha señalado la aplicación de moléculas inhibitoras que permiten la modulación del proceso inflamatorio del huésped.

Esta revisión bibliográfica permitió identificar relaciones causales entre ciertos genes alterados y mecanismos patológicos de varias enfermedades, entre ellas la Periodontitis, gracias a los estudios avanzados de la genética y epigenética. Sin embargo, el gran desafío actualmente es la regulación de la respuesta inmunitaria mediante la epigenética con el objetivo de manipular la expresión de aquellos que activan un proceso en específico.

Realizar un estudio de la epigenética en Periodoncia interviene como técnica coadyuvante que se podría implementar en un futuro como nueva terapéutica encaminada a mejorar los procedimientos de diagnóstico en pacientes con periodontitis bastante recurrentes o en casos inusuales donde no haya una respuesta positiva al tratamiento periodontal,

La epigenética constituye un factor importante en la regulación de los procesos fisiopatológicos de la Periodontitis. En torno a la presente investigación se estima que se sigan realizando nuevos estudios enfocados al descubrimiento de nuevos tratamientos reguladores que ofrezcan ser una alternativa para controlar la inflamación en la Periodontitis, es decir, que en base a los hallazgos ya expuestos a futuro estos puedan traducirse a la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lindhe J. PERIODONTOLOGIA CLINICA E IMPLANTOLOGIA ODONTOLOGICA. Sexta. Madrid: EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA; 2016.
2. Martínez Martínez A, Llerena M, Peñaherrera M. Prevalencia de enfermedad periodontal y factores de riesgo asociados. *Dominio las Ciencias*. 2017;3(1):99–108.
3. Chen Z, Guo Z, Lin H, Tian Y, Zhang P, Chen H, et al. The feasibility of phage therapy for periodontitis. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0161> [Internet]. 2021 Jun 8 [cited 2022 Oct 3];16(9):649–56. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb-2020-0161>
4. Haffajee AD, Uzel NG, Arguello EI, Torresyap G, Guerrero DM, Socransky SS. Clinical and microbiological changes associated with the use of combined antimicrobial therapies to treat “refractory” periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2022 Oct 3];31(10):869–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15367191/>
5. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* [Internet]. 1999 Nov 22 [cited 2022 Sep 27];18(49):6853–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10602461/>
6. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45(January):S149–61.
7. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32(SUPPL. 6):132–58.
8. Genco R, Borgnakke W. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013;62.
9. Covani U, Marconcini S, Giacomelli L, Sivozhelevov V, Barone A, Nicolini C. Bioinformatic prediction of leader genes in human periodontitis. *J Periodontol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Oct 5];79(10):1974–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18834254/>

10. National Center for Biotechnology Information. Proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento GRB2 [Homo sapiens (humano)] [Internet]. NIH. 2023. p. 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2885#gene-expression>
11. Gilmore TD. Nuclear Factor Kappa B. *Encycl Biol Chem Second Ed.* 2013 Jan 1;302–5.
12. Afonina IS, Zhong Z, Karin M, Beyaert R. Limiting inflammation - The negative regulation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2017;18(8):861–9.
13. Echeverri N, Mockus I. Factor Nuclear K B (Nf-K K B): Signalosoma Y Su Importancia En Enfermedades Inflamatorias Y Cáncer. *RevFacMed.* 2008;56(2):133–46.
14. Fliegau M, Grimbacher B. Nuclear factor κ B mutations in human subjects: The devil is in the details. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Sep 26];142(4):1062–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165054/>
15. National Center for Biotechnology Information. Chr4: 102.5M-102.6M - Visor de datos del genoma - NCBI [Internet]. NIH. [cited 2022 Sep 30]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/genome/?id=GCF_000001405.40
16. NCBI. RefSeq: NCBI / Reference Sequence Database of the National Center for Biotechnology Information [Internet]. References sequences are provided for genomes, transcripts, and proteins. 2020 [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>
17. LOOKAT, FERRANDO A. Chromosomal Translocations in B-Cell Leukemias and Lymphomas. In: *Molecular Biology of B Cells* [Internet]. Elsevier; 2004 [cited 2022 Sep 27]. p. 349–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780120536412500241>
18. Companioni O, Bonet C, García N, Ramírez-Lázaro MJ, Lario S, Mendoza J, et al. Genetic variation analysis in a follow-up study of gastric cancer precursor lesions confirms the association of MUC2 variants with the evolution of the lesions and identifies a significant association with NFKB1 and CD14. *Int J Cancer.* 2018;143(11):2777–86.
19. Marconcini S, Covani U, Barone A, Vittorio O, Curcio M, Barbuti S, et al. Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction Analysis of Patients With Refractory Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2011;82(7):1018–24.
20. Paredes Herrera ME, Cano Espinoza MJ. Relación del gen NFKB1 con periodontitis. *Recimundo.* 2022;6(4):398–409.
21. Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CIM, Gallegos T, Potter JJ, Bailey-Wilson JE, et al. Functional annotation of a novel NFKB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2022 Oct 7];13(1):35–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613970/>
22. Sha WC, Liou HC, Tuomanen EI, Baltimore D. Targeted disruption of the p50 subunit of NF- κ B leads to multifocal defects in immune responses. *Cell* [Internet]. 1995 Jan 27 [cited 2022 Oct 7];80(2):321–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7834752/>
23. Adamzik M, Schäfer S, Frey UH, Becker A, Kreuzer M, Winning S, et al. after Lipopolysaccharide Stimulation and Is Associated with Increased Mortality in Sepsis. *Anesthesiology.* 2013;118(1):123–33.
24. Jurdziński KT, Potempa J, Grabiec AM. Epigenetic regulation of inflammation in periodontitis: cellular mechanisms and therapeutic potential. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2020;12(1):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00982-7>
25. MunegowdaAM, HuJ. Transient blocking ofNK cell function withsmall molecule inhibitors for helperdependant adenoviral vector-mediatedgene delivery. *Cell Biosci.* 2015;5(29).
26. Luo Y, Peng X, Duan D, Liu C, Xu X, Zhou X. Epigenetic Regulations in the Pathogenesis of Periodontitis. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2017 Jul 19;13(2).

27. Lei F, Li M, Lin T, Zhou H, Wang F SX. Treatment of inflammatory bone loss in periodontitis by stem cell-derived exosomes. *Acta Biomater.* 2022;5(141):333–43.
28. Suzuki S, Yamada S. Epigenetics in susceptibility, progression, and diagnosis of periodontitis. *Jpn Dent Sci Rev [Internet].* 2022;58:183–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2022.06.001>
29. Asad F, Garaicoa-pazmiño C, Dahlin C, Larsson L. Expression of MicroRNAs in Periodontal and Peri-Implant Diseases : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4147.
30. Yoneda T, Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, Maruyama T, Fujimori K, et al. Serum microRNAs and chronic periodontitis: A case-control study. *Arch Oral Biol [Internet].* 2019;101(January):57–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.03.009>
31. Fawzy El-Sayed K, Graetz C, Köhnlein T, Mekhemar M, Dörfer C. Effect of total sonicated aggregatibacter actinomycetemcomitans fragments on gingival stem/progenitor cells. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2018;23(5):e569–78.
32. Bhindi R, Fahmy RG, Lowe HC, Chesterman CN, Dass CR, Cairns MJ, et al. Brothers in arms: DNA enzymes, short interfering RNA, and the emerging wave of small-molecule nucleic acid-based gene-silencing strategies. *Am J Pathol [Internet].* 2007 Aug 23 [cited 2022 Oct 6];171(4):1079–88. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC1988859>
33. Tomita T, Takano H, Tomita N, Morishita R, Kaneko M, Shi K, et al. Transcription factor decoy for NFkappaB inhibits cytokine and adhesion molecule expressions in synovial cells derived from rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford) [Internet].* 2000 [cited 2022 Oct 6];39(7):749–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908694/>

FINANCIACIÓN

No existe financiación para el presente trabajo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: María Eugenia Paredes Herrera, Oswaldo Damián Miranda Rosero, Adriana Nicole Tobar Peñaherrera, María de los Ángeles Salazar Durán.

Investigación: María Eugenia Paredes Herrera, Oswaldo Damián Miranda Rosero, Adriana Nicole Tobar Peñaherrera, María de los Ángeles Salazar Durán.

Metodología: María Eugenia Paredes Herrera, Oswaldo Damián Miranda Rosero, Adriana Nicole Tobar Peñaherrera, María de los Ángeles Salazar Durán.

Administración del proyecto: María Eugenia Paredes Herrera, Oswaldo Damián Miranda Rosero, Adriana Nicole Tobar Peñaherrera, María de los Ángeles Salazar Durán.

Redacción-borrador original: María Eugenia Paredes Herrera, Oswaldo Damián Miranda Rosero, Adriana Nicole Tobar Peñaherrera, María de los Ángeles Salazar Durán.

Redacción-revisión y edición: María Eugenia Paredes Herrera, Oswaldo Damián Miranda Rosero, Adriana Nicole Tobar Peñaherrera, María de los Ángeles Salazar Durán.