

IL-1 Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

Rodríguez Ticona Álvaro Lucio¹
Mgs. Dra. Bustamante C. Gladys²

PALABRAS CLAVE

Enfermedad periodontal. Citosina. Interleucina-1. Osteolisis.

RESUMEN

La enfermedad periodontal es un proceso inflamatorio de etiología infecciosa (placa bacteriana) del periodonto, los factores iniciadores de la enfermedad son la caries dental que está compuesta por una diversidad de bacterias, cálculo dental que es la calcificación de la placa dental y materia alba que es un depósito blanquecino blando no adherente producto de las bacterias que irritan a la encía. La enfermedad periodontal se inicia con una gingivitis donde no hay compromiso de hueso alveolar, se presenta como encía enrojecida edematosa que sangra fácilmente, si el proceso continúa se produce la periodontitis donde existe destrucción del hueso alveolar con presencia de bolsa periodontal, movilidad dentaria con su consiguiente pérdida. La IL-1 es una citosina proinflamatoria producto de los macrófagos, sintetizado en respuesta a una inflamación inducida por productos bacterianos, es un mediador clave en la respuesta inflamatoria, reuniendo a los neutrófilos para la producción de péptidos e incrementando el fluido crevicular para controlar la agresión bacteriana. Cuando el sistema inmune no puede controlar los efectos de productos bacterianos, existe una sobreproducción de IL-1, provocando exacerbación en la respuesta inflamatoria.

INTRODUCCION

La enfermedad periodontal es un proceso inflamatorio de los tejidos de soporte del diente, manifestado por la presencia de bolsas periodontales, resorción ósea, sangrado gingival, que pueden llevar a la pérdida de la pieza dentaria afectada.^{1,2} Es de ésta manera que la inflamación crónica producida por los mediadores pro inflamatorios como la interleucina (IL-1), interferón gamma (IFN γ) y factor de necrosis tumoral (TNF α) han sido implicados en la severidad de la lesión periodontal y su progresión, considerándose como marcadores útiles en la progresión del cuadro en mención.³

ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal es una enfermedad infecciosa crónica localizada en las encías de manera local o completa y secundaria a infecciones por *Actinobacillus*, *Actinomycetem comitans*, *Phorphyromonas gingivalis*, lesiones traumáticas o enfermedades sistémicas, que desencadenan una reacción inflamatoria en el periodonto, provocando lesiones destructivas que pueden llevar a corto, mediano o largo plazo a la pérdida de la pieza dentaria afectada.¹

La gingivitis es la manifestación clínica inicial de la enfermedad periodontal y se caracteriza por enrojecimiento de la encía, sin afectación del hueso alveolar, alrededor de la pieza dentaria, se observará placa bacteriana, que irrita la encía circundante produciendo sangrado fácil y edema local.¹ Si el proceso continúa, se produce la periodontitis, donde la encía comienza a producir

¹ Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

² Médico Internista. Diplomado en Bioética UNESCO. Docente Emérito UMSA. Mg.Sc. Psicopedagogía y Educación Superior. Mg.Sc. Gestión, Planificación, Evaluación de proyectos. MBL. Dirección de Desarrollo

distensión local de los tejidos, con la formación de bolsas periodontales de evolución lenta (en adultos) o rápida (jóvenes y niños) que posteriormente se asociará a halitosis, aumento de sensación dentaria al frío, movilidad dentaria, abscesos, destrucción del hueso alveolar y del tejido de soporte del diente con su consiguiente pérdida.⁴⁻⁶

Las enfermedades periodontales asociadas a cambios hormonales aparecen en la pubertad y en el embarazo donde las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progesterona aumentan considerablemente por la existencia de receptores de estrógenos y progesterona en el tejido gingival. La progesterona produce una dilatación de los capilares disminuyendo la producción de colágeno, el estrógeno se metaboliza en el tejido gingival por acción enzimática que transforma la estrona en estradiol que actúa disminuyendo la queratinización del epitelio. Durante el embarazo, aumenta la proporción de bacterias, disminuyendo la respuesta inmune produciéndose una inflamación de la encía, aumento del fluido crevicular y una sobreproducción de citosinas como IL-1, TNF α y prostaglandinas, ocasionando una exacerbación en la respuesta inflamatoria con destrucción severa de los tejidos de soporte del diente.⁷

FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal depende de los factores que intervienen en su producción, debiendo hacer mención que el condicionamiento genético puede llevar a mayor o menor sensibilidad del periodonto al ingreso bacteriano, además que la ausencia de dientes no lleva a enfermedad periodontal, por lo que los dientes que tienen apiñamiento, o perlas de esmalte, favorecerán a la aparición de lesiones periodontales a

diferencia de aquellos que se encuentran en posición normal, ya que evitan el acúmulo de placa bacteriana. De igual forma, se deberá tomar en cuenta, el tipo de bacterias encontradas en la flora saprófita de boca, siendo las más peligrosas, las bacterias anaerobias, que han permanecido por un tiempo mayor a 10 semanas en la encía. Es así, que los puntos antes mencionados se aplican perfectamente en el caso de enfermedades sistémicas, donde uno u otro factor es el que se presenta con mayor predominancia.^{4,6}

Fisiopatológicamente la enfermedad periodontal se explica por el ingreso bacteriano por debajo de la encía, generando acúmulo de células inflamatorias en el tejido conectivo de la región, generando bolsas alrededor de la lesión donde se acumulan grandes cantidades de bacterias que no invaden los tejidos periodontales, a las cuales el sistema inmune del organismo no logra eliminar, causando un proceso de inflamación crónica y respuesta excesiva del huésped que lleva a destrucción de los tejidos regionales, por acúmulo leucocitario y la liberación de mediadores y citosinas pro inflamatorias (IL-1,IL-6),TNF α , las cuales rompen la homeostasis local estimulando la resorción ósea y la remoción de la matriz extracelular de la encía. Al haberse conocido el papel mediador de las citosinas en la inflamación crónica de la enfermedad periodontal, su elevación en el líquido crevicular obtenido de los sitios de las lesiones demuestran su alto valor pronóstico y de medición de gravedad de lesión ante la presencia de procesos destructivos, por lo que su estudio merece especial interés.^{1,8,9,10}

INTERLEUCINA – 1 (IL-1)

La interleucina 1 descubierta en 1940, al haberse estudiado pacientes con fiebre siendo denominada, en esa época como pirógeno endógeno, y posteriormente

recibió la denominación de *interleukina* haciendo mención a una citosina que media la comunicación interleucocitaria.²

Esta proteína termolábil, recibió la numeración de 1 por ser resultante del producto de los macrófagos, diferenciándola de aquella que producían los linfocitos o IL-2.² Progresivamente se fueron encontrando varios tipos de interleucinas, teniendo la mayoría de ellas actividad pro inflamatoria por su gran habilidad de estimular la expresión de genes asociados a la inflamación, como ocurre con la IL-1 β , que incrementa la expresión de genes de la cicla tipo 2 (PLA2). La súper familia así designada por sus múltiples componentes ha sido denominada en el caso de la IL-1, como IL-1F.^{1,2}

Esta interleucina tiene varias moléculas ligando de su receptor, teniendo solo cuatro de ellas funciones conocidas como son:

1. IL-1 α : Es sintetizada sin precursor de frecuencia líder. La IL- α es sintetizada por los ribosomas y permanece en el citosol ante ausencia de señal, pudiendo ser activada por proteasas extracelulares solo en condiciones patológicas.
2. IL-1 β : Son sintetizadas como precursores sin secuencia líder. Después de su síntesis, se encuentra en el citosol, debiendo ser procesada por la caspasa-1 implicada en la apoptosis.
3. IL-1, localizado en el brazo largo del cromosoma 11 y mide 19,5 kb.
4. IL-1Ra que es un antagonista del receptor que se une a la IL-1 sin producir una señal. Su gen tiene 19,6kb y tiene 3 isoformas conocidas, IL-Ra soluble glicosilada (sIL-Ra), y dos formas no glicosiladas.

Nombre actual	Nombre antiguo	Propiedad	Cromosoma
IL-1F1	IL-1 α	Agonista	2q
IL-1F2	IL-1 β	Agonista	2q
IL-1F3	IL-1Ra	Antagonista	2q
IL-1F4	IL-18;	Agonista	11q
IL-1F5	factor inductor de	Desconocida	2q
IL-1F6	IFN γ , IL-1 γ IL-1Hy1,	Desconocida	2q
IL-1F7	FIL-1 δ , IL-1H ζ ,	Desconocida	2q
IL-1F8	IL-1RP ζ ,	Desconocida	2q
IL-1F9	IL-1L1, IL-1 δ	Desconocida	2q
IL-1F10	FIL-1, IL-1 ϵ FIL-1 ζ , IL-1H4, IL-1RP1 FIL-1h, IL-1H2 IL1-H1, IL1-RP2 IL-1Hy2, FKSG75	Desconocida	2q

Fuente: Castrillón Rivera L., Macín Cabrera S., Palma Ramos A.

La estructura genética de la IL-1 está localizada en el brazo largo del cromosoma 2, de la región 2q12-a21, y la separación entre IL-1 α e IL- β , están separados por 40 a 110 kb, siendo el promotor de la IL- β , 50 veces más fuerte que el de la IL- α .

La IL-1 tiene como fuente celular a los mononucleares activados, neutrófilos, queratinocitos y células endoteliales, y su producción se encuentra inducida por la liberación de los lipopolisacáridos bacterianos y la presencia de otras citoquinas como el TNF, IL-2, IL-3, IL-12, etc. La IL-1 también se produce por inductores no microbianos como la injuria tisular, isquemia, presencia de moléculas inflamatorias, medicamentos, etc.^{3,11}

RECEPTORES DE IL-1

Los receptores de la IL-1 se denominan IL-1/Toll-Like que participan en la respuesta inmune innata y en la inflamación, este grupo incluye los receptores de la IL-18 y para productos bacterianos como el lipopolisacárido de las bacterias Gram negativas y peptidoglicano de las Gram positivas.

Existen dos formas de receptores, el receptor tipo I la proteína P 80 (IL-1RI) que pertenece a la familia de las inmunoglobulinas, que se encuentran en las células T, osteoblastos, hepatocitos y células endoteliales, responsable de la señalización específica. El receptor tipo II la proteína P68 (IL-1RII) que también pertenece a la familia de las inmunoglobulinas, que se encuentran en las células B, macrófagos y neutrófilos, actuando como un receptor señuelo (no causa estimulación celular), ambos de estos receptores se encuentran en la membrana celular y son de diferente afinidad. En una reacción inflamatoria, cuando la interleucina – 1 una vez fragmentado es captado por el receptor tipo I (IL-1RI) de la superficie de la célula inmediatamente ingresa a la célula que permanece por aproximadamente 12 horas para producir la transducción de información genética hacia el núcleo, esto ocurre en una lesión crónica y cuando la lesión es agresiva (periodontitis agresiva) la interleucina se une al receptor tipo II (IL-1RII) en la cual permanece 60 minutos en la superficie celular para cumplir su función, ya que es un receptor que no causa estimulación celular porque generalmente no ingresa dentro de la célula.^{2,3,9}

MODULACION DE LA IL-1

La IL-1 tiene un receptor antagonista, una glicoproteína de 22kda que se denominó Interleucina – 1 Receptor

antagonista (IL-1 Ra) que inhibe la unión de la IL-1 a su receptor que se encuentra en el linfocito B o T, previniendo la formación del heterodímero y la transducción de la señal al núcleo, la IL-1 Ra no tiene ninguna acción sobre el TNF alfa y las prostaglandinas y como solamente bloquea la IL-1 no se produce la transducción de la información hacia el núcleo y por lo tanto no se produce la acción de regulación de la respuesta inmunoinflamatoria. Las interleucinas junto con el factor de necrosis tumoral mandan señales metabólicas destructivas intracelulares para producir la reabsorción ósea ya que el TNF es un potente estimulador para producir la muerte celular programada.^{2,3}

POLIMORFISMO GENETICO DE LA IL – 1 Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

La interleucina-1 está relacionado con enfermedades sistémicas como neutropenia adquirida, leucemia, lupus eritematoso sistémico, tuberculosis, mieloma múltiple, síndrome de Papillon-LeFevre, síndrome de Cohen, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, síndrome de Down histiocitosis X.

Como estas lesiones son a nivel sistémico puede haber una concentración mayor de interleucina, prostaglandina, TNF los que por vía sanguínea pueden migrar a la cavidad oral y ocasionar una enfermedad periodontal severa. Las personas con enfermedades sistémicas generalmente son inmunosuprimidos, no presentan un buen sistema de defensa, generándose altas concentraciones de interleucina y prostaglandina con una exacerbada respuesta inflamatoria.^{3,5,9}

IL-1 EN PROCESOS DE ENFERMEDAD PERIODONTAL

La forma activa de la IL-1 más común de encontrar es la IL-1 β que se encuentra presente en el fluido crevicular de las personas con enfermedad periodontal, y posteriormente se fragmenta en forma madura por las enzimas (plasmina, catepsina G, colagenasa y serina proteasa) que se encuentran en dicho fluido para realizar su función, regulando el proceso inflamatorio y estimulando la proliferación de fibroblastos gingivales y periodontales para la síntesis de prostaglandinas y el TNF α . La periodontitis crónica caracterizada por la destrucción de tejido de soporte del diente y reabsorción de hueso alveolar, es causada por las bacterias Gram negativas que producen lipopolisacáridos y endotoxinas que se depositan en el fluido crevicular y en la pieza dentaria causando una reacción inflamatoria en la encía. La IL-1 como mediador de defensa, congrega a los neutrófilos en el sitio de la inflamación, y cuando existe una sobreproducción de ésta molécula, actúa como un mediador de destrucción de los tejidos por la exacerbación que produce cuando se encuentra en concentraciones elevadas.^{2,3,9,11}

BIBLIOGRAFIA

1. Botero J., Bedoya E. Determinantes del Diagnóstico Periodontal. *Revista Clínica Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral.* 2010; 3(2): 94-99. URL disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/piro/v3n2/art07.pdf>. Accedido en fecha 13 de abril de 2013.
2. Castrillón Rivera L., Macín Cabrera S., Palma Ramos A. Participación de la Interleucina 1 β (IL-1 β) en Periodontitis. *Revista Odontológica Mexicana.* 2007; 11(4):186-200. URL disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2007/uo074e.pdf>. Accedido en fecha 6 de abril de 2013.
3. Vélez S., Camargo J., Correa P., Anaya J. Bases Moleculares de la Familia de la Interleucina-1. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2004; 11(1); 11-39. URL disponible en: <http://www.rcreumatologia.org/index.php/rcr/article/view/265/230>. Accedido en fecha 13 de abril de 2013.
4. Gómez R., Calatayud O., Rosado A., Martínez B. El papel de la Genética en la Aparición y Desarrollo de la Periodontitis. 2007; 19(2); 71-83. URL disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/peri/v19n2/original1.pdf>. Accedido en fecha 6 de abril de 2013.
5. Vanzato C. A., Marcon B. E., Rico P. J., Correa de Toledo B., Salimon R. F., Partata Z. E. Influencia de la Enfermedad Periodontal Sobre las Células Sanguíneas y los Niveles de Proteína C Reactiva. *Acta Odontológica Venezolana.* 2011; 49(2);1-9. URL disponible en: <http://www.actaodontologica.com/ediciones/2011/2/pdf/art20.pdf>. Accedido en fecha 6 de abril de 2013.
6. Mesa F., Gijón J., López C., Gutiérrez J. Ovalle F. Influencia de la Herencia en la Periodontitis. 2002; 12(2); 97-104. URL disponible en: <http://europa.sim.ucm.es/compludoc/AA?articuloid=171334>. Accedido en fecha 6 de abril de 2013.
7. Méndez J. Enfermedad Periodontal y Embarazo. (Revisión Bibliográfica). *Revista Haban. Cienc. Med. La Habana.* 2008; 7(1); 1-8. URL disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v7n1/rhcm06108.pdf>. Accedido en fecha 13 de abril de 2013.
8. Estela C. C., Koss M., López E. Marcadores Bioquímicos de la Enfermedad Periodontal. *Med.Oral.*

- 2003:8; 322-328. URL disponible en:<http://www.medicinaoral.com/medoralfree/v8i5/medoralv8i5p322.pdf>. Accedido en fecha 6 de abril de 2013.
9. Duque A., Herrera A., Salazar L., Vélez M., Martínez C. Polimorfismo de IL-1 como Marcador Genético en Enfermedad Periodontal. Revista CES Odontología. 2007: 20(1); 51-58. URL disponible en: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/odontologia/article/viewFile/138/126>. Accedido en fecha 6 de abril de 2013.
10. Arce R. M. Terapia Periodontal del Futuro. Colombia Médica. 2004. 35(3); 40-47. URL disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/313/316>. Accedido en fecha 6 de abril de 2013.
11. Ávila A. D., Martínez M. E., López S. y Col. Esterasa Leucocitaria e Interleucina 1 beta en Fluido Crevicular Gingival. Revista ADM2009: 155(2);48-59. URL disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2009/od092h.pdf>. Accedido en fecha 6 de abril de 2013.