
LA INTERLEUQUINA-8 COMO MOLÉCULA CLAVE EN EL PERIODONTO*

MARÍA EUGENIA MEDINA**, PABLO PATIÑO***, LUZ INÉS SIERRA****

RESUMEN. Las periodontitis son el resultado de la interacción de microorganismos periodontopáticos y la respuesta inmune del individuo. Los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) son la primera línea de defensa celular innata en tejidos periodontales y su funcionamiento es importante en la protección inicial contra las bacterias periodontopáticas. Las quimiocinas, en especial la interleuquina 8 (IL-8), son fundamentales para el reclutamiento y activación de los PMN en los tejidos periodontales. Las bacterias estimulan la producción de IL-8 en diferentes células derivadas de los tejidos periodontales in vitro y en pacientes con periodontitis. El estímulo bacteriano puede activar varios mecanismos de señalización intracelular, sin embargo, entre las bacterias periodontopáticas hay diferencias en el estímulo que induce la producción de esta citocina: *Fusobacterium (Fn) sp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans (Aa)*, y algunos *Treponemas* siempre inducen su producción. *Porphyromonas gingivalis (Pg)* y *Treponema denticola (Td)* aunque estimulan producción, presentan mecanismos que pueden llevar a la degradación rápida de esta citocina. La demostración de proteasas de *Pg* y el hallazgo de anticuerpos contra la IL-8 pueden explicar las variaciones en los pacientes con periodontitis y probablemente en el funcionamiento de los PMN en diferentes periodontitis agresivas. En el presente artículo revisamos las respuestas de poblaciones celulares productoras de IL-8, en tejidos periodontales y fluido crevicular de pacientes con periodontitis y su papel como molécula clave en la defensa.

Palabras clave: interleuquina 8, polimorfonuclear neutrófilo, bacterias periodontopáticas, periodontitis.

ABSTRACT. Periodontal disease is the result of the interaction of periodontal pathogens and the immune response of the individual. Neutrophils are the first line of innate cellular defense in periodontal tissues and also important in the initial protection against pathogens. The chemokines especially the interleukin 8 (IL-8) are fundamental for the recruitment and activation of the neutrophils in the periodontal tissues. The bacteria stimulate the production of IL-8 in different cells, which are derivative of the periodontal tissues in vitro and in patients with periodontitis. Several mechanisms of intracellular signaling bring to the production of IL-8. Among the periodontal pathogens there are differences in the stimulus for the production of this cytokine: *Fusobacterium sp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, and some *Treponemas* always induce their production. *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* also stimulate production, but they present mechanisms that can induce quick degradation of this cytokine. The proteases from *Porphyromonas gingivalis* and the presence of antibodies against the IL-8 can explain the variations in the level of this cytokine in patients with periodontitis and probably in the function of the neutrophils in different aggressive periodontitis. This article reviews the production of IL-8 by several cell populations, in periodontal tissues and crevicular fluids and its role as a clue molecule in immune and inflammatory response.

Key words: disease, Interleukin 8, Neutrophils, Bacterial periodontal pathogens, periodontitis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales se deben a la inflamación de los tejidos de soporte del diente y se presentan como resultado de la interacción de la

flora del surco gingival y la respuesta inmune del hospedero, con pérdida de inserción periodontal y daño de tejido conectivo y hueso alveolar. La res-

* Artículo derivado de una investigación financiada por el Comité de Investigación de la Universidad de Antioquia CODI.

** Bacterióloga, Profesora Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, Dirección electrónica: mmedina@quimbaya.udea.edu.co.

*** Médico, Magister en Inmunología, Doctor en Ciencias, Coordinador del Grupo de Investigación de Inmunodeficiencias Primarias-Biogénesis, Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

**** Odontóloga, Magister en Microbiología, Profesora Titular, Facultad de Odontología Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Dirección electrónica: lsierra@chami.udea.edu.co.

MEDINA MARÍA EUGENIA, PABLO PATIÑO, LUZ INÉS SIERRA. La Interleuquina-8 como molécula clave en el periodonto. Rev Fac Odont Univ Ant, 2005; 16 (1 y 2): 115-124

RECIBIDO: MARZO 8/2005 - ACEPTADO: MAYO 24/2005

puesta inmune individual frente a microorganismos periodontopáticos, en especial ciertas bacterias, explican las diferencias en las enfermedades periodontales que se presentan como entidades clínicas permanentemente en revisión y clasificación. La gingivitis, inflamación en tejidos blandos sin comprometer la inserción o el hueso, se puede presentar en todas las edades como respuesta al aumento de una flora compleja en el surco gingival. La periodontitis crónica, aunque se puede presentar en cualquier edad se manifiesta frecuentemente en la quinta década de la vida. Las periodontitis agresivas corresponden a las periodontitis destructivas que se presentan en individuos más jóvenes y generalmente están asociadas a la presencia de ciertos microorganismos con características especiales de virulencia y patogenicidad. Estas últimas incluyen hoy a las que antes se denominaban periodontitis de aparición temprana como la periodontitis prepuberal, juvenil y rápida progresiva.^{1, 2}

Frente a la agresión causada por los microorganismos, los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) son la primera línea celular innata de defensa en los tejidos, incluido el tejido periodontal. Defectos en el funcionamiento de los PMN llevan a enfermedades periodontales agresivas.³ La activación de los PMN depende de una gran variedad de moléculas proinflamatorias entre las cuales los factores quiotácticos tienen papel preponderante. La interleuquina 8 (IL-8) es una citocina con capacidad quimiotáctica y de activación principalmente de PMN y para muchos se constituye en el factor preponderante durante la respuesta inflamatoria en la periodontitis. En el presente artículo revisamos el papel de la IL-8 en la periodontitis.

INTERLEUQUINA 8 PRODUCCIÓN Y FUNCIÓN

En el proceso de migración de leucocitos al sitio colonizado por bacterias, la expresión de moléculas de adhesión y la producción local de citocinas quimiotácticas se consideran como el evento necesario para el mantenimiento del equilibrio hos-

pedero-parásito. Tonneti en sus estudios presenta a la IL-8 y al ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular), como las moléculas orquestadoras de la trans migración del neutrófilo en el tejido periodontal sano.^{4, 5} Además de encontrarse en leucocitos y microvasculatura, la IL-8 y sus receptores se encuentran en otras células del tejido periodontal como en queratinocitos y fibroblastos, lo cual indica que estas células son también importantes en la defensa.⁶⁻⁹

La población bacteriana y la naturaleza de la respuesta inflamatoria asociada con periodontitis, son marcadamente diferentes de la encontrada en el individuo clínicamente sano. Un grupo de bacterias se encuentra asociado a la periodontitis, principalmente gramnegativas y algunas grampositivas, en su mayoría anaeróbicas o que crecen preferiblemente en ambientes microaerobios y tienen el calificativo de periodontopáticas. Entre las gramnegativas están: *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythienses* (Tf) (antes *Bacteroides forsythus* (Bf)), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Eikenella corrodens* (Ec), *Treponema denticola* (Td), *Campylobacter rectus* (Cr) y *Fusobacterium nucleatum* (Fn);^{10, 11} y entre las grampositivas están: *Peptostreptococcus micros* (Pm), *Streptococcus intermedius* (Si) y *Eubacterium ssp.* Por otra parte es claro que pueden encontrarse diferentes grados de inflamación¹² y que la cantidad y tipo de los microorganismos cambia en la transición de la salud a la enfermedad periodontal.^{10, 11, 13}

Recientemente se ha propuesto que uno de los mecanismos que el hospedero usa para regular la respuesta inflamatoria frente a bacterias diferentes, se hace con base en el reconocimiento del microorganismo.¹⁴ El sistema inmune innato, por medio de sus receptores PRR (receptores de reconocimiento de patrones) identifica estructuras moleculares de patógenos conocidos como PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos). Entre los PAMP están lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas, ácido lipoteicoico de bacterias grampositivas, DNA bacteriano y RNA de cadena doble viral, y entre los PRR están: la proteína

ligadora de lipopolisacáridos (LBP), CD14 de membrana y soluble (mCD14 y sCD14) y receptores tipo Toll (TLR).¹⁵ Varios componentes bacterianos han sido estudiados como estimuladores o inhibidores de la respuesta inmune y, en algunas publicaciones más recientes, se analizan estos componentes como ligando de los receptores de reconocimiento, en especial TLR4 y TLR2 para bacterias periodontopatógenas gramnegativas.¹⁶⁻¹⁸

Como reconocimiento a los cambios de patrones moleculares bacterianos, los tejidos periodontales en un principio producen una cantidad alta de IL-8 llevando a un gran acúmulo de polimorfonucleares neutrófilos como respuesta inicial,¹⁹ sin embargo, en el proceso crónico asociado al surco gingival profundo, se puede presentar incremento de citocinas proinflamatorias, como la IL-6 y la IL-1 β , con disminución de la IL-8, y cambio en el infiltrado celular de neutrófilos a monocitos y macrófagos.²⁰

LA RESPUESTA DE CÉLULAS PRODUCTORAS DE IL-8 VARÍA SEGÚN LA CLASE DE CÉLULAS Y EL TIPO DE ESTÍMULO BACTERIANO

La interacción entre la bacteria y la superficie de la mucosa induce la producción de citocinas proinflamatorias por las células epiteliales, que son las primeras que se encuentran ante cualquier clase de bacterias, sean éstas comensales o patógenas.²¹ En cultivos de células epiteliales gingivales con diferentes bacterias gramnegativas, se ha demostrado que las células responden con producción de IL-8 e IL-6.²² Yumoto y colaboradores encontraron que los componentes solubles de *E. corrodens* pueden estimular células epiteliales en cultivo produciendo IL-8 e IL-6²³ y los LPS de bacterias orales pueden inducir producción de esta quimiocina en monolitos.^{24, 25} De otro lado, los fibroblastos gingivales producen IL-8 al ser estimulados con *T. pectinovorum* vivos o muertos, más que con *T. denticola*.²⁶ Por el contrario, las células epiteliales no producen IL-8 cuando son estimuladas con *T. denticola*²⁷ posiblemente debido a proteasas de esta bacteria.¹⁸

Existen diferentes evidencias experimentales en cuanto a las vías de activación celular y producción de IL-8. Darveau y colaboradores demostraron que *Pg* tiene efectos activadores en células endoteliales y monocitos, activan MAP quinasas en monocitos y las bloquean en células endoteliales; así de este modo, presentan a la vez efectos antagónicos y agonistas en diferentes momentos de la respuesta.²⁸ Las proteínas de las fimbrias de *Pg* y los extractos de treponemas orales, activan en células epiteliales receptores TLR2 y TLR4.^{17, 18} El péptidoglicano de *S. aureus* también estimula TLR2, induce la producción de IL-8 y factores de transcripción en células epiteliales de la línea HEK 293.²⁹

El mayor estímulo en la producción de quimiocinas está dado por una reacción en cascada, donde los productos bacterianos tales como LPS, estimulan la producción de la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y activan a su vez a otras células para la producción de la IL-8.^{30, 31} Los LPS de las bacterias gramnegativas son los principales mediadores inflamatorios. Este factor ha sido propuesto como una molécula clave que alerta las defensas del hospedero. La proteína sérica ligadora de glicoproteínas (LBP), une LPS, formando un complejo que es reconocido por proteínas de la superficie celular como mCD14; las células mieloides llevan mCD14; sin embargo las células no mieloides requieren del complejo sCD14/LPS para interactuar con la célula,³² siendo posiblemente ésta la ruta de inducción de algunas bacterias para la producción de IL-8. Así la activación celular en monocitos y macrófagos puede ocurrir directamente por complejos sCD14/LPS o indirectamente mediante mCD14 induciendo, en ambas formas, la liberación de citocinas.³² Sin embargo las células endoteliales y los monocitos responden mal a los LPS de *Pg* en la producción de IL-8. A diferencia de *Escherichia coli* (*Ec*), los LPS de *Pg* en vez de activar las células inhiben en ellas la expresión de E selectina, ICAM-1 e IL-8.²² Se propone entonces a *Pg* como un patógeno periodontal capaz de crear una confusión inmunológica en la cavidad oral. La infección por *Aa* induce la producción de IL-8 e inicia el reclutamiento de neutrófilos, y *Pg* retarda el proceso al

inhibir la producción de esta quimiocina, indicando dos perspectivas diferentes de virulencia.³³

LA IL-8 PUEDE SER DEGRADADA EN FLUIDO CREVICULAR GINGIVAL (FCG)

Las bacterias estimulan la producción de la IL-8 como se mencionó anteriormente, y algunas evidencias muestran que también pueden degradarla o inhibir su producción como ocurre con *Pg*, la cual puede inhibir la producción de IL-8 por proteasas y otras vías.^{34,35} Aunque *T. denticola* inhibe la producción de IL-8 no lo hace tanto como *Pg*, y este efecto se debe también a proteasas.²⁷ En estudios in vitro las proteasas de *Pg* atenúan la producción de IL-8 estimulada por *Fn* y otras bacterias.²² *Pg* inhibe la acumulación de IL-8 en células epiteliales³⁴ e inhibe la trasmigración de neutrófilos a través de una barrera epitelial intacta.³⁶ Esas proteasas de cisteína de *Pg* son más efectivas en fragmentar IL-8 cuando están asociadas a vesículas de las bacterias que cuando están en forma soluble.¹⁹ Xie y colaboradores reportaron que además de proteasas, existen anticuerpos contra la IL-8 en el fluido crevicular gingival (FCG) de pacientes con periodontitis del adulto y, Kurdoswska y colaboradores observaron que hay anticuerpos anti IL-8, en la mayoría de pacientes con periodontitis refractaria.^{37, 38}

MEDICIÓN DE LA IL-8

La producción de IL-8 se mide in vitro en cultivos de diferentes células derivadas de tejidos periodontales y de otras mucosas luego de estimulación por bacterias, o componentes bacterianos de bacterias periodontopáticas y otros patógenos,^{17, 18, 39} en los tejidos periodontales sanos y enfermos,^{8, 40} en FCG⁴¹⁻⁴³ y en suero.^{44, 45} La cuantificación de IL-8 en el fluido crevicular gingival implica estimar el volumen de un ultrafiltrado de la sangre que fluye por el tejido gingival y sale al espacio crevicular.

La prueba de ELISA en sándwich se utiliza para las mediciones de IL-8 en fluidos y en sobrenadantes de cultivos celulares.^{17, 24, 43, 46} La

medición del RNA mensajero por hibridación in situ utilizando sondas es una de las técnicas más usadas para estudiar la producción de IL-8 en las diferentes células y tejidos.^{40, 47-49}

PAPEL DE LA IL-8 EN PERIODONTITIS. LA IL-8 COMO MOLÉCULA REGULADORA EN SALUD Y ENFERMEDAD

Una vez se produce IL-8 en el tejido, ésta actúa como un potente activador de los neutrófilos, pues causa su desgranulación con liberación de enzimas (β glucuronidasa, elastasa, gelatinasa), induce la explosión respiratoria y estimula la fagocitosis, actividades todas proinflamatorias que potencialmente pueden ocasionar daño tisular.⁵⁰ La generación de una respuesta inflamatoria nociva se observa cuando se estima la presencia de IL-8 y H_2O_2 en los PMN de pacientes con periodontitis, en los que se encuentran niveles altos comparados con los obtenidos después de iniciado el tratamiento periodontal adecuado.⁴⁴ Por otra parte, los PMN regulan la producción de citocinas inflamatorias en fibroblastos cuando se activan con LPS por medio de sCD14. La elastasa de PMN fragmenta el sCD14 en fibroblastos gingivales y regula en esta forma la producción de IL-8 en tejido periodontal inflamado.⁵¹ Los niveles de IL-8 en el fluido crevicular de pacientes con defectos en la quimiotaxis de los PMN (síndrome de Papillon-Lefevre (SPL), fueron mayores comparados con los de los controles normales.⁵²

Hay diferencias en los estudios de producción de IL-8 en pacientes con periodontitis. Algunos muestran una respuesta aumentada asociada con la enfermedad o la inflamación, en otros esta asociación es más indirecta y relacionada con la respuesta de algunas células in vitro y en contraste otros han encontrado que hay respuesta negativa o no asociación. En el cuadro 1 se muestran los resultados que analizan IL-8 en periodontitis.

Chung y colaboradores muestran que en el fluido gingival de pacientes con periodontitis, hay mayor cantidad de IL-8 y β -glucuronidasa que en el de sa-

nos. La β -glucuronidasa es una enzima indicadora de la presencia y degradación de leucocitos.⁴³ La IL-8 se correlaciona positivamente con la enfermedad periodontal, se expresa en sanos y en los tratados pero en menor cantidad.⁴¹ Igualmente, Gamonal y col. encuentran que la IL-8 se correlaciona con la periodontitis y esta respuesta disminuía con el tratamiento.^{41, 53} En 17 pacientes con periodontitis agresiva no tratada encontramos un incremento en la cantidad total de IL-8 asociada al volumen del fluido crevicular (VFC) y a la pérdida en el nivel de inserción. Esta citocina también se encontró en individuos controles.⁵⁴ Liu y colaboradores,⁵⁵ en

biopsias de pacientes con periodontitis agresiva no tratada, comparadas con individuos sanos y pacientes con periodontitis crónica, relacionan la mayor actividad de los neutrófilos, con la expresión de IL-8, ICAM-1, TNF- α e IL-1- β y mayor agresividad en la enfermedad periodontal. Gagnet y colaboradores determinan una relación entre las anomalías del neutrófilo, la entidad clínica y la flora bacteriana en pacientes con periodontitis del adulto, rápida progresiva y periodontitis juvenil localizada, cuando evalúan la activación celular, la expresión de moléculas de adhesión, la producción de IL-8 y la presencia de *Pg*.^{44, 56}

Cuadro 1
Estudios de interleuquina 8 en pacientes periodontales

Individuos estudiados	IL-8	Tratamiento periodontal	Referencia
Periodontitis agresiva (activa) y pacientes sanos	En FCG <i>Aumentada</i> en el fluido gingival pero no significativamente. El tratamiento no siempre disminuyó la IL-8	Detartraje y alisado	Chung ⁴³
Pacientes con periodontitis avanzada moderada <i>Correlación positiva</i> , que regresa con el tratamiento	En FCG <i>Correlación positiva</i> , que regresa con el tratamiento	Detartraje y alisado	Gamonal ⁵³
Periodontitis destructiva (agresiva localizada) y controles sin periodontitis	En FCG <i>asociación más</i> en sitios con periodontitis		Medina ⁵⁴
Periodontitis agresiva generalizada (SPL)	<i>Correlación positiva</i> en FCG		Liu ⁵²
Periodontitis agresiva no tratada, pacientes de periodontitis crónica e individuos sanos	En biopsias, <i>Correlación positiva</i> con la agresividad de la enfermedad		Liu ⁵²
Periodontitis agresiva (PRP; PJI) y periodontitis crónica (PA)	Sérica y tisular (RNAm) <i>aumentada</i> en pacientes con periodontitis agresiva, disminuye con el tratamiento	Detartraje y alisado y otros tratamientos adecuados	Gagnet ^{44, 56}
Periodontitis agresiva (PJI) y en individuos sanos	Producción por fibroblastos de pacientes <i>aumentada in vitro</i>		Dongari-Bagtzoglou ^{39, 57}
Periodontitis avanzada	De monocitos periféricos de pacientes frente a LPS <i>disminuye</i> con exodoncias	Exodoncias	Fokkema ⁴⁵
Periodontitis periapical avanzada	Producción alta en cultivo de células sanguíneas con bacterias periodontopatógenas		Matsushita ⁵⁸
Periodontitis agresiva (activa) y pacientes sanos	En FCG <i>correlación negativa</i> con la inflamación gingival en pacientes, no correlación clínica en sanos		Ozmeric ⁵⁹
Periodontitis crónica activa y pacientes sanos	<i>Menor</i> concentración en FCG en pacientes, variable según inflamación e infección	Sin tratamiento	Jin ⁴²
Periodontitis crónica activa	<i>Variable</i> en FCG	Detartraje y alisado	Jin ⁶⁰
Diferentes periodontitis y profundidad de bolsa	En FCG <i>no varía</i>		Figueredo ⁶¹
Periodontitis agresiva, periodontitis del adulto, gingivitis y pacientes sanos, estrés y tabaquismo	En FCG. <i>Correlación positiva</i> con tabaquismo y estrés. <i>No se hay diferencias significativas</i> entre las diversas clases de pacientes		Giannopoulou ⁶²
Diferentes pacientes con periodontitis y diferentes pacientes con periodontitis, fumadores y pacientes sanos	Producida por PMN periféricos asociada más al hábito de fumar que a la periodontitis		Fredriksson ⁶³
Pacientes sanos	En estudios histoquímicos. Mayor cantidad cerca a la unión dentogingival y gradualmente distribuida en el tejido conectivo.		Tonetti ⁵
Periodontitis avanzada	En estudios histoquímicos. <i>Correlación negativa</i> en surcos mayores de 6 mm		McGee ²⁰
En tejidos periodontales inflamados y sanos	RNA mensajero más en tejidos inflamados y se localiza principalmente en epitelio		Fitzgerald ⁶⁴

Dongari-Bagtzoglou y otro, reportan que los fibroblastos gingivales presentan mayor respuesta constitutiva de IL-8 y de IL-6, pero frente a diferentes estímulos; además, los fibroblastos no difieren en la producción de IL-8 entre pacientes e individuos sanos, proponiendo que los enfermos tienen diferencias fenotípicas en sus fibroblastos con respecto a la producción de citocinas como la IL-8.⁵⁷ Fokkema y colaboradores encuentran que la producción de IL-8 de monocitos periféricos frente a LPS, disminuye después de las exodoncias en pacientes con periodontitis avanzada.⁴⁵

En pacientes con periodontitis apical sin periodontitis marginal, aquellos que presentan más lesiones periapicales, los cultivos de sangre muestran mayor producción de IL-8 frente a bacterias endo y periodontopatógenas que en el de grupos sanos o con menos lesiones.⁵⁸

Ozmeric y colaboradores en pacientes con periodontitis agresiva juvenil localizada (PJJ) y en sanos, observan cómo la IL-8 del fluido crevicular se correlaciona en forma negativa con el índice de inflamación gingival en los pacientes, pero no con los índices clínicos en los individuos sanos.⁵⁹

Jin y colaboradores muestran una respuesta diversa de IL-8 y actividad de elastasa en pacientes con periodontitis crónica no tratados. Los niveles de prostaglandina E2 (PGE2), elastasa, e IL-8 varían mucho en los sitios de infección. Al comparar después de detartraje y alisado, en unos aumentó y en otros disminuyó la IL-8. Los cambios en los niveles se relacionaron con la infección de ciertos patógenos periodontales tales como *Pg*, *Bf*, *Aa*, *Pi* y *Td*.^{42, 60} Figueredo y otros no encuentran diferencia en el nivel de IL-8 ni en el número de neutrófilos del fluido gingival marcado por la cantidad de laminina, en tres tipos de pacientes con enfermedad periodontal.⁶¹ Giannopoulou y colaboradores estudian niveles de la IL-8 y otras en FCG en diferentes tipos de pacientes con enfermedad periodontal, aunque no muestran diferencias entre los tipos de pacientes si hay correlación con la profundidad de las bolsas, siendo esta afectada más por el estrés y el cigarrillo.⁶²

En otro estudio se ha demostrado que la producción de IL-8 por los neutrófilos periféricos se afecta más por el cigarrillo que por la periodontitis.⁶³

La respuesta de IL-8 a bacterias disminuye a mayor profundidad en el periodonto; esto hace que la cantidad de la citocina actúe sobre la motilidad del neutrófilo. Tonetti pone a la IL-8 como protectora del daño mediado por neutrófilos porque los acumula en un sitio de afrenta bacteriana, protegiendo así el periodonto normal.⁵ En pacientes con bolsas mayores a 6 mm hay niveles reducidos de IL-8 comparados con surcos gingivales menores de 3 mm.²⁰ Fitzgerald y otro en 1995 encuentran que la producción y secreción de IL-8 medida por mRNA es mayor en tejidos inflamados, principalmente cercanos al epitelio de unión, lo que apoya el papel de la IL8 en el reclutamiento y activación celular en periodontitis.⁶⁴

En el gráfico 1 ilustramos lo que puede suceder en tejidos periodontales y la respuesta productora de IL-8 (1.a, 1.b y 1.c.). Se presentan situaciones de salud, de respuesta normal a flora compleja subgingival y la posibilidad de que microorganismos virulentos produzcan proteasas, o en el tejido se genere respuesta de antianticuerpos contra la IL-8.

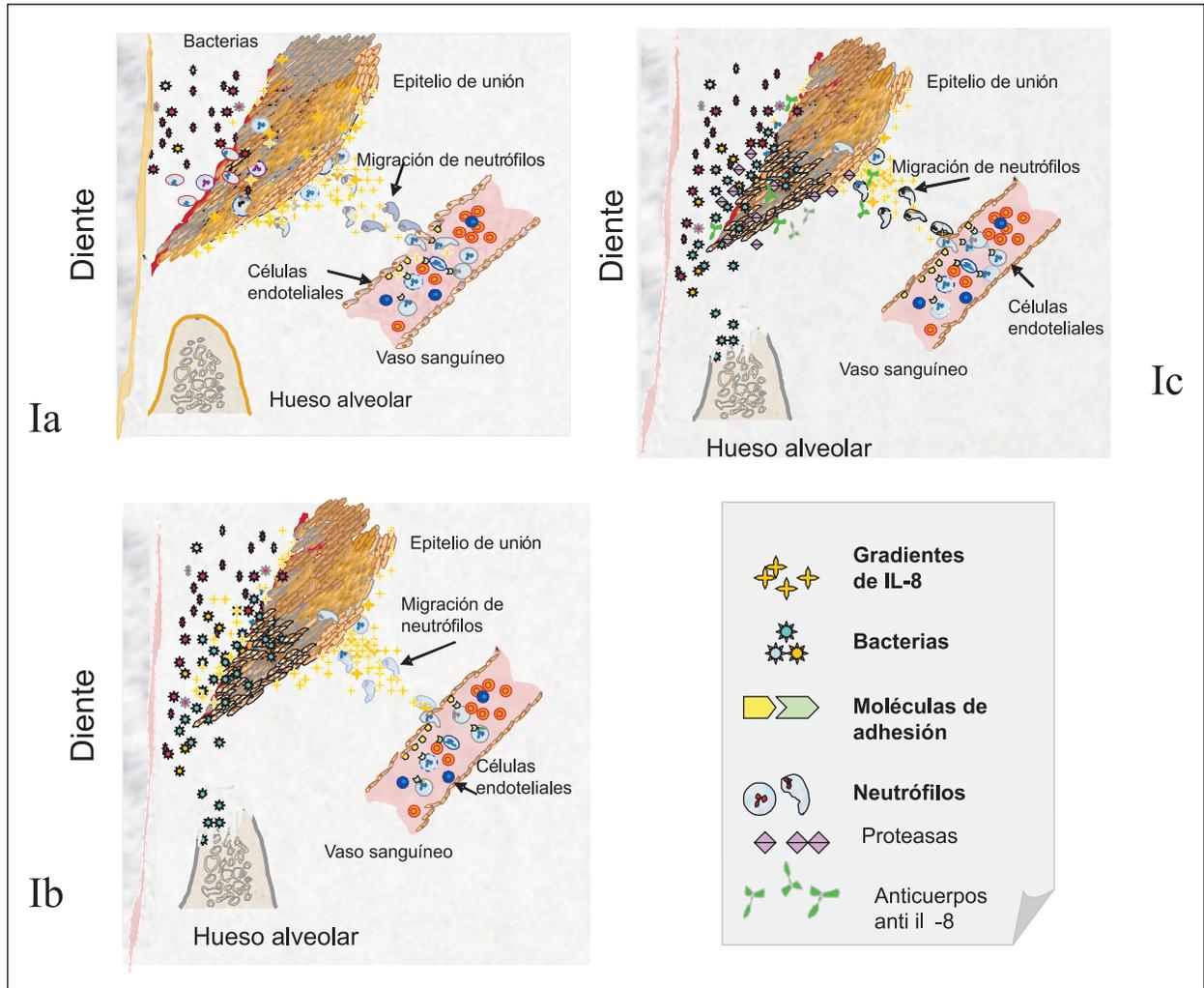
CONCLUSIONES

La función quimiotáctica y regulación en la migración de los PMN por la IL-8 es esencial para la respuesta inmune innata en la periodontitis. En periodontitis hay diferencias en el hallazgo de IL-8 debido a presencia de diversos grupos bacterianos que inducen respuestas estimuladoras o inhibitoras en ocasiones con liberación de proteasas; a autoanticuerpos, o a los defectos en PMN. En el individuo sano esta citocina es liberada por las células epiteliales, atrae y activa los PMN, en esta forma mantiene a esta población celular de defensa frente a los gérmenes de la flora oral y patógenos. En la enfermedad periodontal hay aumento de la carga bacteriana.¹¹ Posiblemente las proteasas liberadas por las bacterias periodontopatógenas tales como la *Pg*, *Fn* y *Td* disminuyen el nivel de IL-8 pero se mantiene el de

otras citocinas, perpetuando así la respuesta inflamatoria que es partícipe de la enfermedad. En el presente artículo revisamos la IL-8 como una quimiocina importante en la respuesta inmu-

ne innata en periodontitis a las bacterias periodontopatógenas, su producción y funciones, y revisamos las diferentes investigaciones que la han estudiado en pacientes con periodontitis.

Gráfico 1



a. Las bacterias del surco gingival y biopelículas estimulan en el tejido a queratinocitos, y células endoteliales, para la producción de IL-8 que atrae a los polimorfonucleares. b. La repuesta inflamatoria, puede generar aumento de citocinas y entre éstas la IL-8, activando PMN y defensas innatas, que pueden favorecer daño del tejido. c. En el periodonto la producción de IL-8 puede ser bloqueada por anticuerpos anti IL-8 o por proteasas como consecuencia, la defensa innata dada por los neutrófilos se disminuye, factor que permite más presencia de bacterias

CORRESPONDENCIA

María Eugenia Medina Muñoz
 Dirección electrónica: mmedina@quimbaya.udea.edu.co
 Luz Inés Sierra García
 Dirección electrónica: isierra@chami.udea.edu.co

REFERENCIAS

1. Parameter on aggressive periodontitis. American Academy of Periodontology. J Periodontol, 2000; 71 (5 Suppl): 867-9.
2. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. J Periodontol, 2000; 71 (5 Suppl): 853.

3. Kantarci A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 2003; 74 (1): 66-75.
4. Tonetti MS. Molecular factors associated with compartmentalization of gingival immune responses and transepithelial neutrophil migration. *J Periodontol Res*, 1997; 32 (1 Pt 2): 104-9.
5. Tonetti MS, Imboden MA, Lang NP. Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1. *J Periodontol*, 1998; 69 (10): 1139-1147.
6. Sfakianakis A, Barr CE, Kreutzer DL. Localization of the chemokine interleukin-8 and interleukin-8 receptors in human gingiva and cultured gingival keratinocytes. *J Periodontol Res*, 2002; 37 (2): 154-160.
7. Jarnbring F, Gustafsson A, Klinge B. Immunolocalization of interleukin-8 and proliferating cell nuclear antigen in gingival keratinocytes in patients with periodontitis. *Acta Odontol Scand*, 2000; 58 (6): 249-254.
8. Ogawa T, Ozaki A, Shimauchi H, Uchida H. Hyporesponsiveness of inflamed human gingival fibroblasts from patients with chronic periodontal diseases against cell surface components of *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1997; 18 (1): 17-30.
9. Hatakeyama J, Tamai R, Sugiyama A, Akashi S, Sugawara S, Takada H. Contrasting responses of human gingival and periodontal ligament fibroblasts to bacterial cell-surface components through the CD14/Toll-like receptor system. *Oral Microbiol Immunol*, 2003; 18 (1): 14-23.
10. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 1998; 25 (2): 134-144.
11. Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2000; 27 (9): 648-657.
12. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000, 1997; 14: 12-32.
13. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol*, 2000 1994;5:66-77.
14. Janeway CA, Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today*, 1992; 13 (1): 11-6.
15. Medzhitov R, Janeway CA, Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*, 2002; 296 (5566): 298-300.
16. Hajishengallis G, Martin M, Schifferle RE, Genco RJ. Counteracting interactions between lipopolysaccharide molecules with differential activation of toll-like receptors. *Infect Immun*, 2002; 70 (12): 6658-6664.
17. Asai Y, Ohyama Y, Gen K, Ogawa T. Bacterial fimbriae and their peptides activate human gingival epithelial cells through Toll-like receptor 2. *Infect Immun*, 2001; 69 (12): 7387-7395.
18. Asai Y, Jinno T, Ogawa T. Oral treponemes and their outer membrane extracts activate human gingival epithelial cells through toll-like receptor 2. *Infect Immun* 2003; 71 (2): 717-725.
19. Mikolajczyk-Pawlinska J, Travis J, Potempa J. Modulation of interleukin-8 activity by gingipains from *Porphyromonas gingivalis*: implications for pathogenicity of periodontal disease. *FEBS Lett*, 1998; 440 (3): 282-286.
20. McGee JM, Tucci MA, Edmundson TP, Serio CL, Johnson RB. The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. *J Periodontol*, 1998; 69 (8): 865-871.
21. Han YW, Shi W, Huang GT, Kinder Haake S, Park NH, Kuramitsu H, et al. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. *Infect Immun* 2000; 68 (6) :3140-3146.
22. Huang GT, Kim D, Lee JK, Kuramitsu HK, Haake SK. Interleukin-8 and intercellular adhesion molecule 1 regulation in oral epithelial cells by selected periodontal bacteria: multiple effects of *Porphyromonas gingivalis* via antagonistic mechanisms. *Infect Immun*, 2001; 69 (3): 1364-1372.
23. Yumoto H, Nakae H, Fujinaka K, Ebisu S, Matsuo T. Interleukin-6 (IL-6) and IL-8 are induced in human oral epithelial cells in response to exposure to periodontopathic *Eikenella corrodens*. *Infect Immun*, 1999; 67 (1): 384-394.
24. Baqui AA, Meiller TF, Falkler WA. Enhanced interleukin-8 production in THP-1 human monocytic cells by lipopolysaccharide from oral microorganisms and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Oral Microbiol Immunol*, 1999; 14 (5): 275-280.
25. Bainbridge BW, Darveau RP. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide: an unusual pattern recognition receptor ligand for the innate host defense system. *Acta Odontol Scand*, 2001; 59 (3): 131-138.
26. Nixon CS, Steffen MJ, Ebersole JL. Cytokine responses to *treponema pectinovorum* and *treponema denticola* in human gingival fibroblasts. *Infect Immun*, 2000; 68 (9): 5284-5292.
27. Deng QD, Han Y, Xia X, Kuramitsu HK. Effects of the oral spirochete *Treponema denticola* on interleukin-8 expression from epithelial cells. *Oral Microbiol Immunol*, 2001; 16 (3): 185-187.
28. Darveau RP, Arbabi S, García I, Bainbridge B, Maier RV. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide is both agonist and antagonist for p38 mitogen-activated protein kinase activation. *Infect Immun*, 2002; 70 (4): 1867-1873.
29. Iwaki D, Mitsuzawa H, Murakami S, Sano H, Konishi M, Akino T, et al. The extracellular toll-like receptor 2 domain directly binds peptidoglycan derived from *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem*, 2002; 277 (27): 24315-24320.

30. Graves DT. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clin Infect Dis*, 1999; 28 (3): 482-490.
31. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines. *Adv Immunol*, 1994; 55: 97-179.
32. Wright SD. CD14 and innate recognition of bacteria. *J Immunol*, 1995; 155 (1): 6-8.
33. Huang GT, Haake SK, Kim JW, Park NH. Differential expression of interleukin-8 and intercellular adhesion molecule-1 by human gingival epithelial cells in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* or *Porphyromonas gingivalis* infection. *Oral Microbiol Immunol*, 1998; 13 (5): 301-309.
34. Darveau RP, Belton CM, Reife RA, Lamont RJ. Local chemokine paralysis, a novel pathogenic mechanism for *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun*, 1998; 66 (4):1660-1665.
35. Tada H, Sugawara S, Nemoto E, Takahashi N, Imamura T, Potempa J, et al. Proteolysis of CD14 on human gingival fibroblasts by arginine-specific cysteine proteinases from *Porphyromonas gingivalis* leading to down-regulation of lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production. *Infect Immun*, 2002; 70 (6): 3304-3307.
36. Madianos PN, Papapanou PN, Sandros J. *Porphyromonas gingivalis* infection of oral epithelium inhibits neutrophil transepithelial migration. *Infect Immun*, 1997; 65 (10): 3983-3990.
37. Xie H, Cao CF, Ma DL, Meng HX. Existence of IL-8 degrading protease and anti-IL-8 immunoglobulin G in gingival crevicular fluid. *Chin J Dent Res*, 1998; 1 (2): 13-16.
38. Kurdowska AK, Noble JM, Adcock JE. Interleukin-8 and anti-interleukin-8 autoantibodies in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Periodontal Res*, 2003; 38 (1): 73-78.
39. Dongari-Bagtzoglou AI, Ebersole JL. Production of inflammatory mediators and cytokines by human gingival fibroblasts following bacterial challenge. *J Periodontal Res*, 1996; 31 (2): 90-98.
40. Tonetti MS, Freiburghaus K, Lang NP, Bickel M. Detection of interleukin-8 and matrix metalloproteinases transcripts in healthy and diseased gingival biopsies by RNA/PCR. *J Periodontal Res*, 1993; 28 (6 Pt 2): 511-513.
41. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol*, 2000; 71 (10): 1535-1545.
42. Jin L, Soder B, Corbet EF. Interleukin-8 and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid in relation to periodontopathogens in untreated adult periodontitis. *J Periodontol*, 2000; 71 (6): 929-939.
43. Chung RM, Grbic JT, Lamster IB. Interleukin-8 and beta-glucuronidase in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*, 1997; 24 (3):146-152.
44. Gainet J, Dang PM, Chollet-Martin S, Brion M, Sixou M, Hakim J et al. Neutrophil dysfunctions, IL-8, and soluble L-selectin plasma levels in rapidly progressive versus adult and localized juvenile periodontitis: variations according to disease severity and microbial flora. *J Immunol*, 1999; 163 (9): 5013-5019.
45. Fokkema SJ, Loos BG, Hart AA, van der Velden U. Long-term effect of full-mouth tooth extraction on the responsiveness of peripheral blood monocytes. *J Clin Periodontol*, 2003; 30 (8): 756-760.
46. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol*, 1995; 66 (10): 852-859.
47. Sugita N, Kimura A, Matsuki Y, Yamamoto T, Yoshie H, Hara K. Activation of transcription factors and IL-8 expression in neutrophils stimulated with lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis*. *Inflammation*, 1998; 22 (3): 253-267.
48. Tonetti MS, Imboden MA, Gerber L, Lang NP, Laissue J, Mueller C. Localized expression of mRNA for phagocyte-specific chemotactic cytokines in human periodontal infections. *Infect Immun*, 1994; 62 (9): 4005-4014.
49. Ansai T, Yamamoto E, Awano S, Yu W, Turner AJ, Takehara T. Effects of periodontopathic bacteria on the expression of endothelin-1 in gingival epithelial cells in adult periodontitis. *Clin Sci (Lond)*, 2002; 103 Suppl 48: 327S-331S.
50. Bickel M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *J Periodontol*, 1993; 64 (5 Suppl): 456-460.
51. Nemoto E, Sugawara S, Tada H, Takada H, Shimauchi H, Horiuchi H. Cleavage of CD14 on human gingival fibroblasts cocultured with activated neutrophils is mediated by human leukocyte elastase resulting in down-regulation of lipopolysaccharide-induced IL-8 production. *J Immunol*, 2000; 165 (10): 5807-5813.
52. Liu R, Cao C, Meng H, Tang Z. Leukocyte functions in 2 cases of Papillon-Lefevre syndrome. *J Clin Periodontol*, 2000; 27 (1): 69-73.
53. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Characterization of cellular infiltrate, detection of chemokine receptor CCR5 and interleukin-8 and RANTES chemokines in adult periodontitis. *J Periodontal Res*, 2001; 36 (3): 194-203.
54. Medina ME, Patiño PJ, Sierra LI. Presencia de Interleuquina 8 en fluido crevicular de pacientes con periodontitis agresiva. *Rev Fac de Odont Univ de Ant*, 2005; en prensa.
55. Liu RK, Cao CF, Meng HX, Gao Y. Polymorphonuclear neutrophils and their mediators in gingival tissues from generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 2001; 72 (11): 1545-1553.

56. Gagnet J, Chollet-Martin S, Brion M, Hakim J, Gougerot-Pocidal MA, Elbim C. Interleukin-8 production by polymorphonuclear neutrophils in patients with rapidly progressive periodontitis: an amplifying loop of polymorphonuclear neutrophil activation. *Lab Invest*, 1998; 78 (6): 755-762.
57. Dongari-Bagtzoglou AI, Ebersole JL. Increased presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. *J Periodontol*, 1998; 69 (8): 899-910.
58. Matsushita K, Tajima T, Tomita K, Takada H, Nagaoka S, Torii M. Inflammatory cytokine production and specific antibody responses to lipopolysaccharide from endodontopathic black-pigmented bacteria in patients with multilesional periapical periodontitis. *J Endod*, 1999; 25 (12): 795-799.
59. Ozmeric N, Bal B, Balos K, Berker E, Bulut S. The correlation of gingival crevicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol*, 1998; 69 (11): 1299-1304.
60. Jin LJ, Leung WK, Corbet EF, Soder B. Relationship of changes in interleukin-8 levels and granulocyte elastase activity in gingival crevicular fluid to subgingival periodontopathogens following non-surgical periodontal therapy in subjects with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2002; 29 (7): 604-614.
61. Figueredo CM, Gustafsson A. Increased amounts of laminin in GCF from untreated patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2000; 27 (5): 313-318.
62. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol*, 2003; 30 (2): 145-153.
63. Fredriksson M, Bergstrom K, Asman B. IL-8 and TNF-alpha from peripheral neutrophils and acute-phase proteins in periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2002; 29 (2): 123-8.
64. Fitzgerald JE, Kreutzer DL. Localization of interleukin-8 in human gingival tissues. *Oral Microbiol Immunol*, 1995; 10 (5): 297-303.

Sociedad Odontológica Antioqueña

—SOA—

**Federación Odontológica Colombiana
Seccional Antioquia**

VII ENCUESTRO NACIONAL III ENCUESTRO INTERNACIONAL

“AVANCES EN IMPLANTES OSEOINTEGRADOS”

Doctores

Mariano Sanz Alonso

José A. Rábago Vega

(España)

Fecha: 1 y 2 de septiembre de 2005

Lugar: Auditorio Club Campestre El Rodeo - Medellín

Informes: —SOA— Tel.: 513 23 42

INVITA: COLGATE PALMOLIVE COMPAÑÍA