

Los epitelios en la respuesta inmunitaria innata

Epithelia in the innate immune response

Saira Karina Ramírez-Thomé¹, Beatriz Xóchitl Ávila-Curiel² & Carlos Josué Solórzano-Mata^{3*}

Fecha de recepción: 5 de noviembre de 2021

Fecha de aceptación: 23 de febrero de 2022

1 Estudiante de Doctorado en Ciencias Médicas y Biológicas en la Facultad de Medicina y Cirugía y Profesora de Periodoncia en la Facultad de Odontología de la UABJO · Correo electrónico: sairita_kari@live.com.mx · ORCID: 0000-0003-1023-6810

2 Profesora-Investigadora de la Facultad de Odontología de la UABJO · Correo electrónico: beatrizxochitla@gmail.com · ORCID: 0000-0002-6605-4162

3 Profesor-Investigador en la Facultad de Odontología y en la Facultad de Medicina y Cirugía de la UABJO · *Autor de correspondencia, correo electrónico: universidad99@hotmail.com · ORCID: 0000-0002-5735-0373

Resumen

Los epitelios forman parte de la inmunidad innata al establecer una barrera física que separa el medio externo del medio interno del cuerpo humano, de ésta forma, limita la entrada de microorganismos con el potencial de ocasionar diferentes tipos de enfermedades, sin embargo, las células epiteliales como población mayoritaria en este tejido no se mantienen de forma pasiva, al contrario, participan de forma muy activa como centinelas, reconociendo moléculas comunes entre microorganismos a través de receptores de la inmunidad innata y, tras su activación, inducen la producción de mediadores moleculares solubles que favorecen la respuesta inflamatoria. El objetivo de la presente revisión es mostrar, de forma general, las características y moléculas de la inmunidad innata generadas por las células epiteliales en diferentes localizaciones en órganos del cuerpo humano, describiendo como ejemplo la respuesta a la infección viral.

Palabras clave: Células epiteliales, inmunidad innata, citocinas.

Abstract

The epithelia are part of the innate immunity establishing a physical barrier that allows separating the external environment from the internal environment of the human body, thus limiting the entry of microorganisms that could cause different types of diseases; however, epithelial cells, as the majority population in this tissue, do not remain passive, on the contrary, they participate very actively as sentinels recognizing common molecules among microorganisms through innate immunity receptors, and after their activation, they induce the production of soluble mediators that favor the inflammatory response. The aim of the present review is to show in a general way, the characteristics and molecules that participate in the innate immune response generated by epithelial cells, describing as an example the response to viruses and some particularities that occur in some organs of the human body.

Keywords: Epithelial cells, innate immunity, cytokines.

INTRODUCCIÓN

Los epitelios son una de las principales barreras que permiten separar el medio intracorporal del medio externo, es considerado un tejido avascular que está compuesto por células que recubren las superficies externas del cuerpo y revisten las cavidades internas cerradas. Las células que integran la mayor población celular en los epitelios se conocen como “células epiteliales”, se caracterizan por estar dispuestas muy cerca unas de otras adhiriéndose entre sí por uniones intercelulares especializadas, poseen una polaridad funcional y morfológica establecida por una superficie libre o apical, una región lateral y una basal apoyada sobre una membrana basal (Pawlina & Ross, 2020, p. 116).

Las células epiteliales presentan modificaciones estructurales que les permiten realizar la función de barrera más efectiva a través de la presencia de cilios móviles en la superficie apical (Pawlina & Ross, 2020, p. 125), que en conjunto con la producción de secreciones por parte de las células caliciformes, permiten atrapar partículas y microorganismos (Pawlina & Ross, 2020, p. 160) con la consecuente eliminación por el efecto de barrido de los cilios, en este sentido, se producen diversos tipos de secreciones en diferentes sitios anatómicos del cuerpo humano (saliva, moco, lágrimas, sudor, moco cervical, etc.) que en conjunto con la integridad de la barrera epitelial, permite limitar la entrada de los diferentes tipos de microorganismos (Figura 1).

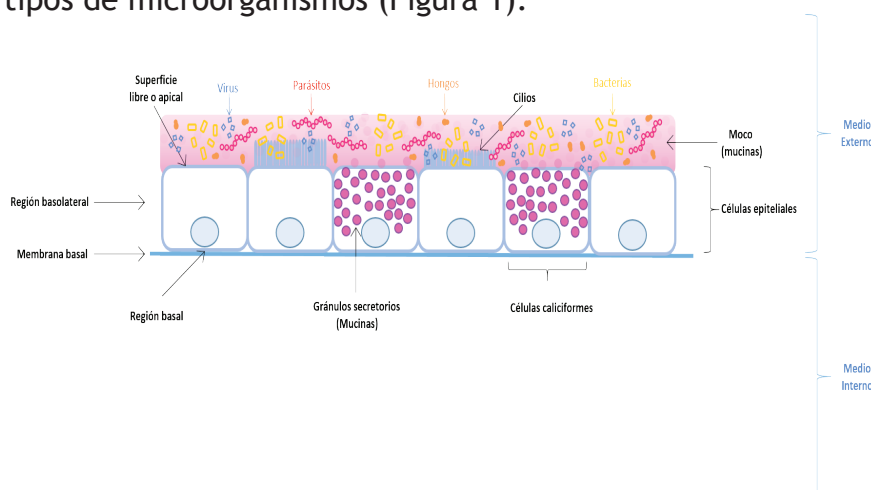


Figura 1. Las células epiteliales funcionan como una barrera física que limita la entrada de microorganismos. La adhesión estrecha entre las células epiteliales, la presencia de cilios en la superficie apical y la producción de moco por las células caliciformes permite limitar la entrada de microorganismo al espacio intracorporal.

Sin embargo, las células epiteliales no solamente tienen una función de barrera física, desde una perspectiva inmunológica, presentan un papel muy activo dentro de la respuesta inmune innata, a través de la detección de diferentes antígenos derivados de microorganismos, por medio de receptores expresados en las células como revisaremos a continuación.

CÉLULAS EPITELIALES E INMUNIDAD INNATA

Las células epiteliales presentan mecanismos de protección que pertenecen a la respuesta inmune innata caracterizada por actuar de forma rápida, estar presente antes de la infección, reconocer antígenos comunes y conservados entre microorganismos mejor conocidos como *Patrones Moleculares Asociados a Patógenos* (PMAP) (Abbas, 2018, pp. 59-60). Entre los principales PMAP se encuentran los ácidos nucleicos (ARNmc, ARNbc, CpG), las proteínas (pilina y flagelina), los lípidos de la pared celular (LPS y ácido lipoteicoico) y los glúcidos (manos y glucanos) (Abbas, 2018, p. 60).

Los PMAP son detectados por una serie de moléculas designadas como Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRP) que característicamente tienen una diversidad no tan amplia como la que presentan los receptores de antígeno de la inmunidad adaptativa (Punt, 2020 p. 120). Existen diferentes RRP como son los receptores tipo Toll (TLR), receptores tipo NOD y Receptores tipo RIG, por mencionar algunos.

RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATRONES EN EPITELIOS

Entre los principales RRP se encuentran los receptores tipo Toll (TLR), los cuales son glicoproteínas de membrana que contienen en su estructura un dominio extracelular rico en cisteína en el que se ubica el sitio de reconocimiento a PMAP y en su porción citoplasmática un dominio *toll* receptor para IL-1 (TIR) importante para la señalización y activación de la célula.

Actualmente se han identificado 10 TLR en humanos así como sus ligandos, aunque para TLR10 aún no se tiene un ligando claro (Figura 2) (Fitzgerald & Kagan, 2020). Como consecuencia de su activación, la célula produce diversos mediadores solubles que favorecen la respuesta inmune, como son: citocinas pro-inflamatorias, entre ellos, el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), las quimiocinas CCL2 y CXCL-8, moléculas de adhesión

endotelial como Selectina-E y, en algunos casos, interferones de tipo I (IFN- α e IFN- β) (Figura 2) (Abbas, 2018, pp. 64-65).

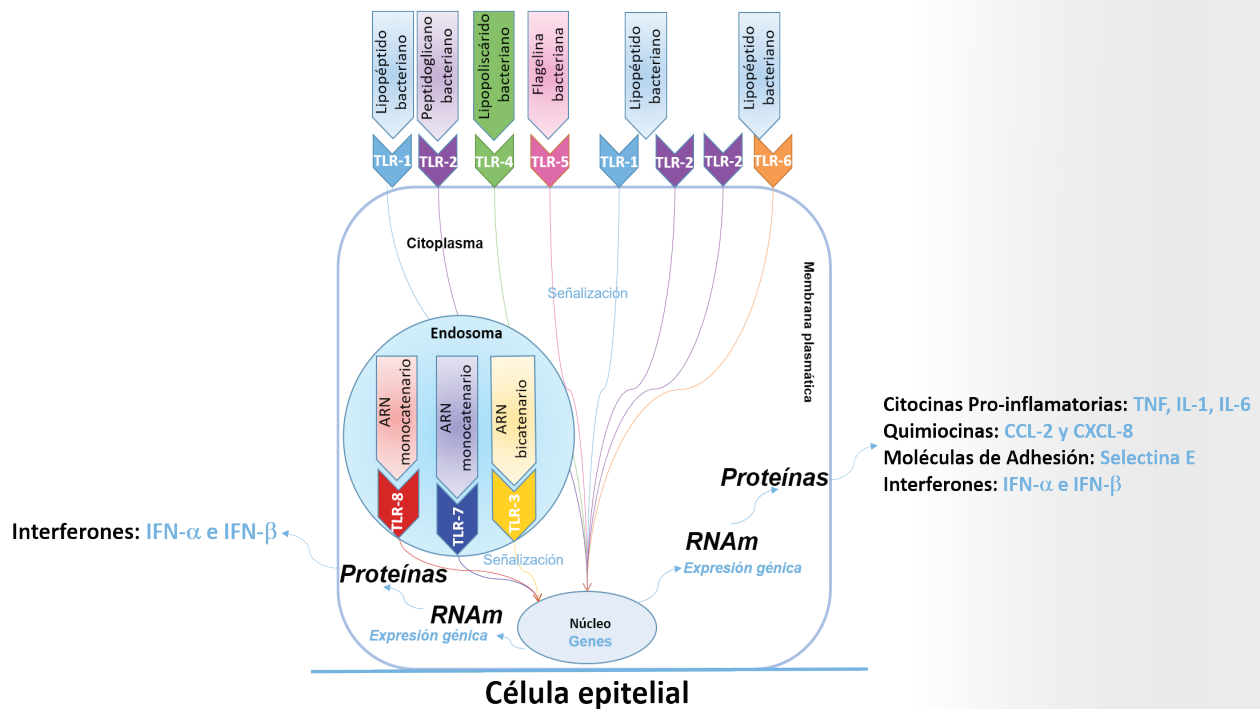


Figura 2. Receptores tipo Toll. Los TLR se encuentran dispuestos en diferentes compartimentos subcelulares. De esta forma, es posible reconocer diferentes moléculas de reconocimiento de patrones (RPP) conservados entre diferentes microorganismos, una vez activado el receptor, se activa la señalización celular que permite la expresión de genes relacionados con proteínas que favorecen la respuesta inmune, como son las citocinas pro-inflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión e interferones.

Los receptores semejantes (NLR) a dominios de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD), son una familia de proteínas citosólicas de más de 20 receptores que reconocen PMAP, estructuralmente, en el extremo carboxilo terminal contiene repeticiones ricas en leucina en el que se ubica el sitio de unión al ligando (motivos microbianos conservados), en su porción central presenta un dominio NOD (dominio de oligomerización de nucleótidos) necesario para su oligomerización y un extremo amino terminal en el que se ubica el dominio efector responsable de la transmisión de señales. NOD1 se expresa de forma ubicua incluyendo el epitelio pulmonar, reconoce el ácido diaminopimélico derivado de bacterias Gram positivas y Gram negativas, al activarse el receptor se obtiene como resultado la producción de quimiocinas y el reclutamiento de

neutrófilos. NOD2 reconoce el dipéptido muramilo presente en casi todas las bacterias, paralelamente, NOD2 se expresa en células fagocíticas, en el epitelio pulmonar, así como en las células de Paneth ubicadas en el intestino delgado, posterior a su activación induce la expresión de múltiples citocinas (TNF- α , IL-1 α e IL1 β), quimiocinas (IL-6 y el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Macrófagos), así como moléculas de adhesión (ICAM-1 y CD44) consideradas como críticas para el reclutamiento y activación de células inflamatorias (Wiese, Coates & Ridge, 2017).

Los Receptores tipo RIG (RLR) pertenecen a una familia de receptores conocidos como gen inducible por ácido retinoico (RIG), los más estudiados son RIG-I y MDA-5 (gen asociado a la diferenciación del melanoma 5). Estas moléculas son receptores citoplasmáticos de la inmunidad innata fundamentales para el reconocimiento del ARN bicatenario (ARNbc) viral.

Estructuralmente en el extremo amino terminal se sitúan dos dominios de unión a caspasa (CARD) necesarios para la transmisión de señales, contiene un dominio ARN-helicasa y un dominio carboxilo terminal necesario para el reconocimiento de moléculas de ARNbc. MDA5 reconoce ARNbc largos (>0.1 kpb) independientemente de la naturaleza de finalización en su extremo 5', mientras que RIG-I reconoce ARNbc cortos (<0.5 kpb) con una estructura 5' trifosfato (poco común en nuestras células). Considerando su capacidad de reconocer el ARN y su amplia distribución celular, los receptores RLR son importantes en la respuesta inmune innata frente a virus, ya que al reconocer a su ligando, inician una serie de señales intracelulares que permiten la producción de interferones tipo I y, en consecuencia, la inhibición de la replicación viral (Zerbe, Mouser & Colel, 2020).

Los detectores citosólicos de ADN (CDS) son moléculas que detectan ADN citosólico que activan vías de señalización que culmina con la producción de interferón tipo I y autofagia, por ejemplo, la vía STING se inicia cuando el ADN viral o bacteriano (inclusive de parásitos) ubicados en el citosol se une y activa a la sintasa cíclica de GMP-AMP (cGAS) produciendo un segundo mensajero GAMP cíclico (GAMPc) a partir de ATP y GTP, GAMPc interacciona con la proteína transmembranal STING situada en el retículo endoplásmico e induce la activación secuencial de TBK1 e IRF3 y NFkB que culmina en la expresión génica de IFN tipo I y citocinas inflamatorias, lo que conduce a una respuesta inmunitaria viral (Zhang, Bai & Chen, 2020).

RESPUESTA INMUNE INNATA MEDIADA POR INTERFERÓN

Como se ha explicado anteriormente, varios RRP producen como consecuencia de su activación una respuesta mediada por interferones que inducen el estado antiviral, veamos brevemente las características de las moléculas claves que lo promueven.

Los interferones (IFN) constituyen la primera línea de defensa contra infecciones microbianas, principalmente está dirigido hacia los virus al promover en las células un estado antiviral con el objetivo de interferir con la replicación y propagación vírica, esto se lleva a cabo mediante la inducción de la expresión de genes estimulados por interferón (ISG). Los IFN son una familia diversa de citocinas en donde los tipos IFN I y III son considerados de gran importancia para la inmunidad innata. Los IFN de tipo I se expresan de forma ubicua y están conformados por el IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ e IFN- ω , las células responden a estos interferones a través del receptor 1 de IFN- α (IFNR1) y el receptor 2 de IFN- α (IFNAR2) que son expresados en todas las células nucleadas. Los miembros del interferón tipo III son el IFN- λ 1 (IL-29), IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B) y se unen a un receptor heterodimérico compuesto por el receptor de IFN tipo III IFNLR1 (IL-28R α) y el receptor 2 de interleucina 10 (IL-10R2), este último se expresa ampliamente en la mayoría de las células, mientras que IFNLR1 se expresa de manera particular en las células epiteliales (Stanifer, Guo, Doldan & Boluant, 2020).

Los interferones se producen cuando los PAMP (ácidos nucleicos y los productos intermedios de la replicación viral) son reconocidos por RRP como son los TLR (TLR3) y los RLR (vía STING) que activan una vía de señalización intracelular que culmina en la producción de IFN de tipo I y III que actúan de forma autocrina (en la misma célula) y paracrina (células cercanas) y en consecuencia estimulan la transducción de señales que conduce a la inducción de ISG (Stanifer *et al.*, 2020).

Los ISG son genes que responden a la señalización de interferones, sus productos van dirigidos a bloquear distintos pasos en el ciclo de la replicación viral como son: la entrada viral (CH25J, IFITM1, -2, -3 y NCOA7), la pos-entrada (TRIM5 α), la importación nuclear (MX1 y MX2), la síntesis de RNAm (APOBECs, IFI16, MX1), la síntesis de proteínas PKR,

IFIT1, -2, -3, -5, ZAP, PARP12, SFLN11 y SAT1), la replicación (IFI6, Viperin, APOBECs), la degradación (ZAP, ISG20, OAS1, -2, -3) y el ensamblaje/egreso de los virus (Tetherin, CNP, GBP5) (Schoggins, 2019), por lo que las moléculas inducidas por interferón actúan bloqueando la infección y la replicación viral en diversos niveles dentro de la célula.

Hasta el momento se ha revisado de manera general cómo las células pueden reconocer los diferentes PAMP de tipo viral y las moléculas de la respuesta inmune producidas por la activación de los RRP, ahora revisaremos algunas peculiaridades en relación con esta respuesta inmune innata en las células epiteliales situadas en diferentes regiones del cuerpo humano, así como los resultados de estudios *in vitro* que nos permiten analizar cómo es que las moléculas con actividad antiviral se producen y los efectos que pueden tener en las células con algunos virus en específico.

CÉLULAS EPITELIALES EN PIEL

La mayor parte de las células que componen la epidermis de la piel están compuestas por queratinocitos (90%), estas células expresan casi todos los RRP extracelulares e intracelulares y producen una variedad de citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos con el objetivo de proteger al huésped contra la infección (Nguyen & Soulika, 2019), por lo tanto, participan de manera muy activa contra virus, quienes son responsables de ocasionar diversas enfermedades dermatológicas, entre ellos, el virus del herpes simple-1 (HSV-1) y el virus de la varicela-zoster (VZV) que al infectar los queratinocitos inducen una respuesta anti-viral como revisaremos a continuación.

El HSV-1 es un patógeno que afecta al humano y al infectar los queratinocitos originan lesiones cutáneas líticas, *in vitro*, se ha demostrado que el interferón kappa de tipo I (IFN- κ) recombinante (expresado selectivamente en queratinocitos en humanos) en presencia de un análogo de ARNbc viral sintético -poli (I:C)- aumenta la expresión del RNAm del mismo IFN- κ , al inhibir la expresión génica de esta citocina aumenta la replicación de HSV-1, sin embargo, al adicionar IFN- κ recombinante reduce la replicación viral, por lo que se ha propuesto el IFN- κ como un interferón importante para la defensa del hospedero por parte de los queratinocitos hacia HSV-1 (Yuanyuan *et al.*, 2020).

Por otra parte, el VZV responsable de ocasionar la varicela y el zoster en humanos, tiene como blanco importante

los queratinocitos, ocasionando la aparición de lesiones cutáneas. Actualmente se conoce que la respuesta por la vía STING podría ser importante en la respuesta antiviral hacia este virus, esto es derivado de experimentos *in vitro* que mostraron que al incubar queratinocitos inmortalizados (HaCaT) con agonistas de STING, como 2'3' o 3'3' cGAMP, hubo una reducción de la expresión de la glicoproteína E del VZV y de la replicación viral, además de un aumento en la secreción de IFN- λ posterior de la infección por VZV, en parte dependiente de STING, además el IFN- λ producido por esta vía es capaz de disminuir la cantidad de virus, sugiriendo que la participación de STING en la respuesta antiviral frente a VZV puede ser importante (Kim *et al.*, 2017).

Otro mecanismo antiviral que se ha descrito, es la participación del inflamasoma dentro de la respuesta inmune innata en la piel contra la infección vírica, este proceso es activado por el reconocimiento de RNAbc, *in vitro*, se ha reportado que en cultivos primarios de queratinocitos humanos al ser estimulados con Poly I:C (estructura semejante a dsRNA) ocasiona la activación de la caspasa-1 y la liberación de IL-1 β e IL-18, el cual es suprimido por la inhibición (siRNA) de NLRP3, lo que sugiere que el NLRP3 inflamosoma puede ser un sensor de RNAbc en queratinocitos epidérmicos, esencial en la respuesta inmune innata contra la infección viral y la inflamación en piel (Dai *et al.*, 2017).

Existen infecciones virales que pueden ser transmitidas por vectores (ej. mosquitos) que afectan al humano, aunque son poco frecuentes en nuestra población, nos permiten comprender la respuesta antiviral del individuo y el papel que pueden jugar algunas moléculas provenientes del vector en la modulación de la respuesta antiviral.

El virus del Nilo Occidental (VNO) es un flavovirus que puede infectar al humano tras ser inoculado por la picadura de mosquitos *Aedes aegypti* o *Culex quinquefasciatus*, inicialmente el virus se replica en los queratinocitos ocasionando un aumento en la expresión de interferón de tipo I y III, en consecuencia aumenta CXCL-10 y las proteínas inducidas por interferón con repeticiones tetratricopeptídicas, además, la infección de queratinocitos por WNV aumenta los niveles de TNF- α , IL-6, CXCL1, CXCL2, CXCL8 y CCL22, sin embargo, la respuesta del queratinocito a la infección con VNO puede ser inhibida por la saliva de los mosquitos en el momento de la inoculación, ya que disminuye la respuesta inflamatoria por 24 horas (García *et al.*, 2018), por lo que en

esta situación debe ser considerado el vector en la regulación negativa de la respuesta inmune.

CÉLULAS EPITELIALES EN PULMÓN

Las células epiteliales pulmonares detectan una diversidad de microorganismos a través de RRP, además, responde a las amenazas modulando el flujo paracelular (entendido como el movimiento de iones, macromoléculas y agua a través de los espacios intercelulares entre las células epiteliales) (Brune *et al.*, 2015), las comunicaciones intercelulares, la producción de mucina y la composición del líquido pericilar, considerado como una capa de fluido lubricante acuoso que cubre el epitelio respiratorio (Vanaki, Shayan, Jayathilake & Brown, 2019). La estimulación antígena hacia RRP induce en las células una producción de citocinas, moléculas microbicidas y respuestas de leucocitos para combatir la infección, por ejemplo, veamos el caso de la respuesta a las infecciones virales (Leiva, Kolls, & Evans, 2018).

En estudios *in vitro*, las células epiteliales bronquiales humanas presentan RRP intracelulares para la detección de virus de ADN, después de ser immortalizadas y ser estimuladas con ADN, se detectó la expresión STING, además, se expresó la proteína PYHIN1 e indujo la expresión de IL-6 y TNF- α en respuesta a la estimulación de IL-1 o TNF- α (Massa, Baran, Bengoechea & Bowie, 2020).

Por otra parte, se ha documentado la presencia de TLR3 y su participación en la infección pulmonar viral, por ejemplo, las células del epitelio bronquial expresan TLR3 y reconoce ARNbc, al activarse TLR3 induce la expresión de IFN- β y a su vez exhibe actividad antiviral regulando positivamente la expresión de genes estimulados por interferón, así mismo, al estimular las células epiteliales bronquiales BEAS-2B con poli IC, aumentaron los niveles de la proteína ISG56 a través del eje TLR3/IFN- β , que a su vez regula positivamente la expresión de CXCL10 (Shiratori *et al.*, 2020).

Como se ha mencionado, la respuesta con interferones es indispensable en la respuesta antiviral. SPOCK2 es un proteoglicano de heparán sulfato inducible por interferón, que inhibe la unión y entrada del virus de la influenza en las células. *In vitro*, esta proteína se induce en las células epiteliales alveolares tipo II (células A549) al estimularlas con IFN- α (interferón de tipo I), SPOCK2 contiene sitios de glicosilación en los residuos de Asn252, Ser383 y Ser388

presentes en el dominio C-terminal que son ricos en heparán sulfato que le confieren actividad antiviral (Naraen *et al.*, 2019).

CÉLULAS EPITELIALES CERVICALES

Las células epiteliales cervicales participan de forma activa en la protección del tracto genital femenino a través de la integridad del epitelio, por ejemplo, en el endocervix (epitelio cilíndrico simple) las interacciones entre células epiteliales son dependientes de uniones estrechas clásicas (F11R o JAM-A, E-cadherina, ocludina, claudina-1 y TJP1) que permiten el efecto de barrera física. La protección es aún mayor por la presencia del moco cervical producido por las células caliciformes compuesto por agua, lípidos, colesterol, carbohidratos, iones inorgánicos y proteínas; particularmente, es rico en mucinas, las cuales son glicoproteínas altamente glicosiladas abundantes en el moco cervical (MUC4, MUC5AC, MUC5B y MUC6) con la capacidad de aprisionar e inmovilizar patógenos, más aún, contiene citocinas que no presentan variación cíclica en relación con el ciclo menstrual como son: IL-6, IL-4, IL-12 e IFN- γ . Adicionalmente dentro del moco cervical se encuentra una amplia variedad de mediadores antimicrobianos que aportan las células del epitelio reproductivo superior, como son: lactoferrina, lisozima, factores del complemento y β -defensinas; en cambio, las células del epitelio reproductivo inferior producen: SLPI, hBD-2, péptido de neutrófilo humano (HNP1, HNP2 y HNP3) lisozima, lactoferrina, tensioactivo A, y elafina (también conocida como inhibidor de la peptidasa 3) de esta forma están presentes moléculas solubles de la inmunidad innata en el control de los microorganismos (Tomasi *et al.*, 2019).

Ahora bien, describamos algunas situaciones sobre cómo responden las células epiteliales cervicales hacia el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2).

Las células epiteliales cervicales (Células End1/E6E7) expresan de manera funcional el TLR3 y al ser estimuladas con Poly I:C (*in vitro*) liberan al sobrenadante de cultivo algunos factores antivirales contra el VIH, al adicionar este sobrenadante a macrófagos humanos se ha observado una inhibición de la infección por VIH mediado principalmente a través IFN- β e IFN- λ s, así como por la inducción de la 2'5'-oligoadenilato sintasa 1 (OAS1) y 2 (OAS2) conjuntamente con la producción de quimiocinas: RANTES, la proteína inflamatoria de macrófagos

humanos 1 alfa (MIP-1 α) y 1 β (MIP-1 β). Estas quimiocinas son muy importantes debido a que son los ligandos de CCR5, el correceptor de entrada del VIH, por lo que, al aumentar la cantidad de estas quimiocinas compite con el VIH para unirse a CCR5 disminuyendo la posibilidad de infección de los macrófagos (Xu *et al.*, 2019).

El HSV-2 es la principal causa de herpes genital y actualmente es considerado el virus de transmisión sexual más común, en este sentido, la infección por HSV-2 aumenta el riesgo de adquirir el VIH-1 en aproximadamente tres veces. El HSV-2 infecta principalmente el epitelio genital y se replica dentro de los queratinocitos vaginales, desencadenando una respuesta antiviral en las células infectadas. Esta respuesta se ha estudiado más detalladamente *in vitro* al tratar células epiteliales cervicales (End1/E6/E7) con poli (dA:dT) (un análogo sintético de ADNbc de la forma B), en las células infectadas es utilizado como templado para sintetizar ARN a partir ADN mediante la ARN polimerasa III, de esta forma, el ARN sintetizado puede ser reconocido por RIG-I y mediar una respuesta por interferón que ocasiona una inhibición significativa en la infección por HSV-2 que se acompaña de la expresión de IFN- β e IFN- λ y genes antivirales estimulados por IFN, como el gen 15 estimulado por IFN, el gen 56 estimulado por IFN (ISG56), la 2'5'-oligoadenilato sintetasa 1 (OAS1) y 2 (OAS2), la proteína B resistente al mixovirus (MxB), la viperina y la proteína 5 de unión a guanilato GBP5 (Shao *et al.*, 2021), por consiguiente, la célula tiene un amplio espectro de moléculas efectoras para controlar la infección viral.

CÉLULAS EPITELIALES EN CAVIDAD ORAL

Como se ha revisado, las células epiteliales responden de diferentes formas a la infección viral y bacteriana. En la cavidad oral, las lesiones gingivales no inducidas por placa de origen viral, son menos comunes, ya que con frecuencia pueden ser resultado de afecciones sistémicas y presentan cambios patológicos limitados, por lo que en este apartado hacemos referencia a las enfermedades periodontales vinculadas a la presencia de biopelículas de origen bacteriano, ya que estas enfermedades inflamatorias ocurren con mayor prevalencia y presentan mayor impacto en términos de severidad.

La gingivitis y periodontitis son procesos inflamatorios (forman parte de la enfermedad periodontal) que ocurren como resultado de la actividad de las bacterias patógenas en el surco gingival. La gingivitis inicia con el acúmulo de placa

alrededor del órgano dentario y se caracteriza por presencia de sangrado, eritema e inflamación, (Trombelli, Farina, Silva, Tatakis & 2018). En cambio, la periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a una biopelícula disbiótica que ocasiona la destrucción progresiva de la encía, el hueso y el ligamento periodontal (Papapanou *et al.*, 2017).

El epitelio de la mucosa oral es una barrera que de acuerdo con la región anatómica puede encontrarse queratinizado, paraqueratinizado o no queratinizado, funciona como una barrera epitelial que responde a diversas influencias exógenas y posiblemente tóxicas para el individuo (Groeger & Meyle, 2019). Las interacciones célula-célula, la estratificación y la cornificación son importantes para mantener la función de la barrera epitelial. El tejido gingival provee mecanismos de defensa para resistir las fuerzas de fricción de la masticación, el efecto de agentes químicos y la infección microbiana (Schroeder & Listgarten, 2007).

Las células epiteliales situadas en la cavidad oral no son pasivas, se encuentran metabólicamente e inmunológicamente activas y son capaces de reaccionar a estímulos externos, sintetizando péptidos antimicrobianos, citocinas, moléculas de adhesión, factores de crecimiento, quimiocinas y metaloproteasas de la matriz (Groeger & Meyle, 2015).

Los péptidos antimicrobianos (AMPs) son parte de la respuesta inmune innata, considerados como antibióticos endógenos que actúan en una etapa inicial contra la invasión bacteriana. En el humano han sido identificados 45 tipos diferentes de AMPs tanto en saliva como en el fluido gingival crevicular (Senel, 2021). Los AMPs son producidos por células epiteliales de las glándulas salivales y del epitelio oral presentes en la saliva y en el fluido crevicular, su función principal es el mantenimiento de la salud oral, previniendo la adherencia de bacterias, virus y hongos, que en consecuencia permiten evitar infecciones. Las principales AMPs en la cavidad oral son las defensinas, catelicidinas, calprotectinas e histatinas (Gorr & Abdolhosseini 2011); de las cuales, las más abundantes son las histatinas, β -defensinas (hBD) y la catelicidina LL-37 (Van 't Hof, Veerman, Nieuw Amerongen & Ligtenberg, 2014). Los AMPs están cargados positivamente e interactúan con los fosfolípidos con carga negativa, lipopolisacáridos (bacterias Gram negativas) y ácidos teicoicos (bacterias Gram positivas). Una porción hidrofóbica del péptido se integra a la membrana lipídica de la bacteria ocasionando la formación de poros con la consecuente lisis bacteriana. (Wertz & Szalay, 2020).

La cavidad oral es el segundo lugar en el cuerpo que presenta una gran diversidad de bacterias, cerca de 700 especies colonizan superficies dentales, el surco gingival y la mucosa bucal. Las AMPs tienen una participación clave en prevenir el crecimiento de la biopelícula, siendo una condición primordial para mantener la salud periodontal clínica y controlar la enfermedad periodontal (Prasad, Krzysztof, Tamara D, Ewelina & Robert, 2020). Además, se ha reportado su participación en la cicatrización de las heridas, la proliferación celular y el efecto quimiotáctico en células del sistema inmune (Hans & Hans, 2014).

Los factores de virulencia de los periodontopatógenos ocasionan inflamación de los tejidos periodontales asociados a una disrupción de la barrera epitelial, ocasionando procesos inflamatorios crónicos. En este sentido, los AMPs participan en el mantenimiento y restauración de la barrera epitelial evitando el establecimiento de procesos inflamatorios tempranos (Takahashi *et al.*, 2019). Para una adecuada función de los AMPs, es necesario que se encuentren en concentraciones adecuadas, sin embargo, cuando su concentración está por debajo de las concentraciones mínimas inhibitorias experimentales, pierden sus funciones antibacterianas y la capacidad para restaurar la barrera epitelial, en este sentido se ha propuesto que los diferentes AMPs, podrían tener actividad sinérgica para mejorar sus funciones con el objetivo de mejorar las actividades antibacterianas y favorecer la resistencia a los factores ambientales tóxicos.

Las histatinas son secretadas por las glándulas salivales, participan en la formación de la película adquirida del esmalte, uniéndose a *Porphyromonas gingivalis* e inhibiendo su actividad enzimática tipo tripsina. Presenta actividad antifúngica y previenen la coagregación bacteriana, además de inhibir a las proteasas bacterianas en concentraciones fisiológicas, de igual manera están involucradas en el cierre de las heridas. Una de sus funciones biológicas principales es reducir los signos clínicos de la inflamación gingival y la formación de la placa bacteriana (Bhadbhade *et al.*, 2013).

La catelicidina LL-37 es activa contra bacterias orales, incluidas *P. gingivalis*, *S. mutans*, *Treponema denticola* y *Fusobacterium nucleatum*. En la enfermedad de Morbus-Kostmann, un trastorno congénito caracterizado por neutropenia, se ha asociado con la ausencia de LL-37, por lo que los pacientes presentan un aumento dramático de la enfermedad periodontal, lo que sugiere que la ausencia de LL-

37 tiene un efecto directo sobre los patógenos periodontales (Takahashi *et al.*, 2019).

Múltiples estudios han sido realizados con el objetivo de conocer el papel que desempeñan las hBD en la gingivitis y la periodontitis. Dommisch (2005) realizó un estudio para determinar la expresión de las hBD- 1, 2 y 3, encontró que en el epitelio sano no existen diferencias significativas entre ellas, mientras que en muestras de gingivitis hubo una expresión significativamente alta de hBD-2 comparada con hBD-1.

Por otro lado, en las muestras de periodontitis la expresión de hBD-2 fue más alta que la de hBD-1 y la expresión de hBD-2 fue comparable con hBD-3. Adicionalmente, la expresión de hBD-3 se limitó al estrato basal en condiciones de salud, extendiéndose al estrato espinoso superficial en condiciones patológicas. Estos datos sugieren que la primera etapa del proceso de inflamación clínica, es decir, la gingivitis, podría permitir una sobre regulación de hBD-2, mientras que, en etapas avanzadas de periodontitis, tiende a retrasarse la sobre regulación de hBD-3, mientras que hBD-2 sigue siendo altamente expresada.

En otro estudio, se analizaron los niveles de hBD-2 en 31 pacientes con periodontitis crónica y 27 pacientes con gingivitis, comparados con 31 controles periodontalmente sanos, se encontraron niveles elevados de hBD-2 en pacientes con periodontitis crónica. Por otro lado, la concentración de hBD-2 en el fluido crevicular de sitios con enfermedad periodontal fue más alta comparada con el fluido crevicular de sitios clínicamente sanos. Los datos anteriores sugieren que la expresión de hBD-2, podría estar sobre regulada por periodontopatógenos (Brancatisano *et al.*, 2011).

CONCLUSIONES

Los epitelios son uno de los cuatro tejidos fundamentales (tejido epitelial, muscular, conectivo y neuronal) que tiene como función principal proteger o aislar el medio corporal interno del externo, esta función es realizada en parte, gracias a las características estructurales que presentan las células epiteliales en cada uno de los aparatos y sistemas, sin embargo, estas propiedades físicas no son suficientes por si solas para llevar a cabo los mecanismos de defensa exitosos contra microorganismos, es necesario el reconocimiento de PMAP por parte de las células epiteliales a través de RRP, con el fin de producir mediadores solubles que permitan

favorecer la respuesta inflamatoria y activar las células del sistema inmune.

Como se ha revisado, los RRP, en particular aquellos que reconocen antígenos derivados de virus, activan una respuesta muy importante por moléculas de la familia de los interferones (I y III) responsables de inducir un estado antiviral en la propia célula y en células cercanas, con el fin de evitar la replicación viral, eliminar células infectadas y evitar que nuevas células se infecten, por lo tanto, la participación de los interferones en diversas enfermedades ocasionadas por virus es esencial, esto debido a que los estudios experimentales han demostrado su importancia en la interferencia en alguna de las fases de la infección viral.

Varias de las ISG son responsables de este efecto, sin embargo, es necesario continuar con su caracterización y su contribución al estado antiviral en células epiteliales provenientes de diferentes órganos (ej., pulmón, piel, etc.), esto es debido a que cada tipo de epitelio responde de manera diferente en el contexto de los mecanismos de la inmunidad innata, además de considerar que los virus tienen tropismo por diferentes epitelios y por lo tanto los PMAP virales son diferentes en un proceso infeccioso en particular, de esta forma, es posible caracterizar respuestas virales en específico, por consiguiente, el estudio de la respuesta inmunitaria viral de tipo innato en epitelios, permitiría proponer estrategias que modulen esta respuesta positivamente en los pacientes afectados por alguna infección viral.

Ahora bien, la respuesta innata por parte de las células epiteliales gingivales hacia bacterias, está mediada por péptidos antimicrobianos que actúan de forma inmediata induciendo lisis y al mismo tiempo participan en el proceso inflamatorio.

La cuantificación exacta de los AMPs en los diferentes estadios de la enfermedad periodontal podría ser útil como herramienta en el diagnóstico y pronóstico del paciente que permitiría una mejor conducta terapéutica, así como monitorear la respuesta al tratamiento y la tasa de progresión de la destrucción de los tejidos periodontales, por lo que es necesario realizar más estudios en grupos de pacientes bien definidos y con un mayor número de sujetos que participen en el estudio.

REFERENCIAS

Capítulos de libro:

Abbas, A. K., Lichtman A. H., Pillai S. (2018). Capítulo 4. Inmunidad Innata. En Abbas, A. K., Lichtman A. H., Pillai S. (Editores), *Inmunología celular y molecular* (57-95). Barcelona: Elsevier. ISBN: 978-84-9113-275-2.

Pawlina, W. & Ross M. H. (2020). Capítulo 5. Tejido Epitelial. En M. H. Ross y W. Pawlina (Editores), *Ross histología texto y atlas correlación con biología molecular* (116-163). Barcelona: Wolters Kluwer. ISBN: 978-84-17602-65-9.

Punt, J., Stranford, S. A., Jones, P. P., Owen, J. A. (2020). Capítulo 4. Inmunidad Innata. En Punt, J., Stranford, S. A., Jones, P. P., Owen, J. A. (Editores), *Kuby Inmunología* (113-164). México: McGrawHill. ISBN: 978-1-4562-7379-8.

Electrónicas:

Bhadbhade, S.J. Acharya, AB. Thakur, SL. (2013) Salivary and gingival crevicular fluid histatin in periodontal health and disease. *J Clin Exp Dent*, 5(4):174-8. Doi: 10.4317/jced.51106

Brancatisano, F.L., Maisetta, G., Barsotti, F. Esin, S., Miceli, M., Gabriele, M., Giuca, M. R., Campa, M., Batoni, G. (2011). Reduced human beta defensin 3 in individuals with periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 90(2):241-5. Doi: 10.1177/0022034510385686

Brune, K., Frank, J., Schwingshackl, A., Finigan, J., & Sidhaye, V. K. (2015). Pulmonary epithelial barrier function: some new players and mechanisms. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 308(8), L731-L745. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00309.2014>

Dai, X., Tohyama, M., Murakami, M., & Sayama, K. (2017). Epidermal keratinocytes sense dsRNA via the NLRP3 inflammasome, mediating interleukin (IL)-1 β and IL-18 release. *Experimental Dermatology*, 26(10), 904-911. <https://doi.org/10.1111/EXD.13334>

Dommisch, H., Açil, Y., Dunsche, A., Winter, J., & Jepsen, S. (2005). Differential gene expression of human β -defensins (hBD-1, -2, -3) in inflammatory gingival diseases. *Oral Microbiology and Immunology*, 20(3):186-90. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2005.00211.x>

Fitzgerald, K. A., & Kagan, J. C. (2020). Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*, 180(6), 1044-1066. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.02.041>

García, M., Alout, H., Diop, F., Damour, A., Bengue, M., Weill, M., ... Bodet, C. (2018). Innate Immune Response of Primary Human Keratinocytes to West Nile Virus Infection and Its Modulation by Mosquito Saliva. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 387. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00387>

FCIMB.2018.00387

Gorr, S-U,y o & Abdolhosseini, M. (2011). Antimicrobial peptides and periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 38, 126-141. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01664.x>

Groeger S., Meyle, J. (2015). Epithelial barrier and oral bacterial infection. *Periodontol*, 69:46-67. <https://doi.org/10.1111/prd.12094>

Groeger, S., Meyle, J. (2019.) Oral mucosal epithelial cells. *Front. Immunol*, 10:208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00208>

Hans, M, Hans, V. M. (2014). Epithelial Antimicrobial Peptides: Guardian of the Oral Cavity. *Int. J. Pept.* 1-13. <https://doi.org/10.1155/2014/370297>

Narae, Ahn., Woo-Jong, Kim., Nari, K., Han Wook, P., Seung-Woo, L., & Joo-Yeon, Y. (2019) The Interferon-Inducible Proteoglycan Testican-2/ SPOCK2 Functions as a Protective Barrier against Virus Infection of Lung Epithelial Cells. *Journal of Virology*, 93(20). <https://doi.org/10.1128/JVI.00662-19>

Kim, J.-A., Seul-Ki, P., Seo, S.-W., Lee, C.-H. L., & Shin, O. S. (2017). STING Is Involved in Antiviral Immune Response against VZV Infection via the Induction of Type I and III IFN Pathways. *The Journal of Investigative Dermatology*, 137(10), 2101-2109. <https://doi.org/10.1016/J.JID.2017.03.041>

Leiva-Juárez, M., Kolls, J., & Evans, S. (2018). Lung epithelial cells: therapeutically inducible effectors of antimicrobial defense. *Mucosal Immunology*, 11(1), 21-34. <https://doi.org/10.1038/MI.2017.71>

Massa, D., Baran, M., Bengoechea, J., & Bowie, A. (2020). PYHIN1 regulates pro-inflammatory cytokine induction rather than innate immune DNA sensing in airway epithelial cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 295(14), 4438-4450. <https://doi.org/10.1074/JBC.RA119.011400>

Nguyen, A. V, & Soulika, A. M. (2019). The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci*, 20(8), 1811. <https://doi.org/10.3390/ijms20081811>

Papapanou P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T., García, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Richard, T., Kebscull, M., Kinane, D., Kirkwood, K., Loos, B., Machtei, E., Meng, H., Mombelli, A., Needleman, I., Offenbacher, S., Seymour, G., Teles, R. & Tonetti M. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-Implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol*, 89(S1)173-182. DOI: 10.1002/JPER.17-0721

Prasad, S. V., Krzysztof F., Tamara D., Ewelina P., Robert B., (2020). Expression and Function of Host Defense Peptides at Inflammation Sites. *Int. J. Mol. Sci*, 21:104. <https://doi.org/10.3390/ijms21010104>

Schoggins, J. W. (2019). Interferon-Stimulated Genes: What Do They All Do?. *Annurev-Virology*, 6(1),567-584. DOI: 10.1146/annurev-

virology-092818-015756

Schroeder, H.E., Listgarten, M.A. (2007). The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontology* 2000 (13):91-120. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00097.x>

Senel, S. (2021). An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 7821. <https://doi.org/10.3390/ijms22157821>

Shao, D.-D., Meng, F.-Z., Liu, Y., Xu, X.-Q., Wang, X., Hu, W.-H., ... Ho, W.-Z. (2021). Poly(dA:dT) Suppresses HSV-2 Infection of Human Cervical Epithelial Cells Through RIG-I Activation. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.598884>

Shiratori, T., Imaizumi, T., Hirono, K., Kawaguchi, S., Matsumiya, T., Seya, K., & Tasaka, S. (2020). ISG56 is involved in CXCL10 expression induced by TLR3 signaling in BEAS-2B bronchial epithelial cells. *Experimental Lung Research*, 46(6), 195-202. <https://doi.org/10.1080/01902148.2020.1760965>

Stanifer, M. L., Guo, C., Doldan, P., & Boulant, S. (2020). Importance of Type I and III Interferons at Respiratory and Intestinal Barrier Surfaces. *Frontiers in Immunology*, 11(1). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.608645>

Takahashi, N., Sulijaya, B. Yamada-Hara, M. Tsuzuno, T. Tabeta, K. & Yamazaki K. (2019). Gingival epithelial barrier: regulation by beneficial and harmful microbes. *Tissue Barriers*, 7(3). <https://doi.org/10.1080/21688370.2019.1651158>

Trombelli, L., Farina, R., Silva, C., & Tatakis D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*, 45(1):44-67. DOI: 10.1111/jcpe.12939

De Tomasi, J. B., Opata, M. M., & Mowa, C. N. (2019). Immunity in the Cervix: Interphase between Immune and Cervical Epithelial Cells. *Journal of Immunology Research*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7693183>

Vanaki, S. M., Holmes, D., Jayathilake, P. G., & Brown, R. (2019). Three-Dimensional Numerical Analysis of Periciliary Liquid Layer: Ciliary Abnormalities in Respiratory Diseases. *Applied Sciences*, 9(19), 4033. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/app9194033>

Van 't Hof, W, Veerman, E.C. I., Nieuw Amerongen, AV, Ligtenberg, A. J. M. (2014). Antimicrobial defense systems in saliva. *Monogr. Oral Sci.*, 24, 40-51. <https://doi.org/10.1159/000358783>

Wertz, PW., de Szalay S., (2020). Innate Antimicrobial Defense of Skin and Oral Mucosa. *Antibiotics*, 9(4):159. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040159>

Wiese, K. M., Coates, B. M., & Ridge, K. M. (2017). The Role of Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptors in Pulmonary Infection.

American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 57(2), 151.
<https://doi.org/10.1165/RCMB.2016-0375TR>

Xu, X.-Q., Guo, L., Wang, X., Liu, Y., Liu, H., Zhou, R.-H., ... Ho, W.-Z. (2019). Human Cervical Epithelial Cells Release Antiviral Factors and Inhibit HIV Replication in Macrophages. *Journal of Innate Immunity*, 11(1), 29-40. <https://doi.org/10.1159/000490586>

Yuanyuan, L., Song, Y., Zhu, L., Wang, X., Richers, B., Leung, D. Y. M., & Bin, L. (2020). Interferon Kappa Is Important for Keratinocyte Host Defense against Herpes Simplex Virus-1. *Journal of Immunology Research*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5084682>

Zerbe, C. M., Mouser, D. J., & Cole, J. L. (2020). Oligomerization of RIG-I and MDA5 2CARD domains. *Protein Science : A Publication of the Protein Society*, 29(2), 521. <https://doi.org/10.1002/PRO.3776>

Zhang, X., Bai, X., & Chen, Z. J. (2020). Structures and Mechanisms in the cGAS-STING Innate Immunity Pathway. *Immunity*, 53(1), 43-53. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2020.05.013>