



Factor inhibidor de la migración de macrófagos en la enfermedad periodontal

Yveth Marlene Ortiz-García,^{*,**} Trinidad García-Iglesias,^{***} Alma Hernández-Hernández,^{+,**} Gabriela Morales Velázquez,^{**,++} José Justino Cervantes-Cabrera,^{**,+++} Ana Lourdes Zamora-Pérez^{**}

RESUMEN

El término enfermedad periodontal abarca una amplia variedad de afecciones inflamatorias crónicas del periodonto, donde se incluye la gingivitis y la periodontitis. La periodontitis es una enfermedad infecciosa que ocurre por la progresión de la gingivitis no tratada. Se caracteriza por un proceso inflamatorio destructivo que afecta a los tejidos de soporte de los dientes, lo que ocasiona la pérdida de éstos. Como resultado de la inflamación, un amplio panel de citocinas y mediadores inflamatorios contribuyen a la degradación del tejido y la reabsorción ósea. Sin embargo, existen moléculas poco estudiadas en el proceso inflamatorio de esta enfermedad; tal es el caso del factor inhibidor de la migración de macrófagos, que es considerada una citocina importante del sistema inmune innato; se expresa constitutivamente en células inmunes y no inmunes; es liberada inmediatamente frente a estímulos bacterianos, señales de hipoxia y proliferativas. El factor inhibidor de la migración de macrófagos se ha descrito en diversas enfermedades crónicas degenerativas, inflamatorias y autoinmunes. Estudios previos han señalado que, en modelos murinos de periodontitis, el factor inhibidor de la migración de macrófagos promueve la activación y diferenciación de osteoclastos, lo que podría posicionar a esta citocina en la inmunopatogenia de la periodontitis en humanos.

Palabras clave: Factor inhibidor de la migración de macrófagos, citocina, enfermedad periodontal, periodontitis.

ABSTRACT

The term periodontal disease encompasses a wide variety of chronic inflammatory conditions of the periodontium, including gingivitis and periodontitis. Periodontitis is an infectious disease, which occurs due to the progression of untreated gingivitis. It is characterized by a destructive inflammatory process that affects the supporting tissues of the teeth, which causes the loss the teeth. Numerous inflammatory cytokines and mediators contribute to tissue degradation and bone resorption. In the inflammatory process of this disease, there are molecules little studied as a macrophage migration inhibiting factor that is considered an important cytokine of the innate immune system; is expressed constitutively in immune cells and not immune; is released immediately in response to stimuli bacterial, hypoxia and proliferative signals. Previous research has shown that macrophage migration inhibiting factor can participate in the pathophysiology of chronic degenerative and autoimmune diseases; also other studies have shown that macrophage migration inhibiting factor is an enhancer of osteoclastogenesis in periodontitis model in mice. Due to functional characteristics, macrophage migration inhibiting factor may be involved in the immunopathology of periodontal disease.

Key words: Macrophage migration inhibiting factor, cytokine, periodontal disease, periodontitis.

INTRODUCCIÓN

El término enfermedad periodontal abarca una amplia variedad de afecciones inflamatorias crónicas del periodonto, donde se incluye la gingivitis y la periodontitis (PE).¹ En México, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales SIVEPAB 2015, de la Secretaría de Salud en México, reporta que en una población adulta mexicana de 191,353, aproximadamente el 67.4% tiene algún signo de enfermedad periodontal, y que la prevalencia de PE aumenta con la edad por el tiempo de exposición al agente etiológico.

La PE es una enfermedad infecciosa que ocurre por la progresión de la gingivitis no tratada.² Aun-

* Estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas (Orientación Inmunología).

** Instituto de Investigación en Odontología. Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales.

*** Profesor Investigador Titular «C». Laboratorio de Inmunología. Departamento de Fisiología.

+ Estudiante de Licenciatura en Cirujano Dentista.

** Estudiante de Doctorado en Farmacología.

+++ Estudiante de la Especialidad en Periodoncia.

que se puede clasificar la PE en crónica y agresiva, actualmente se sabe que no existen biomarcadores específicos que diferencien una de la otra, ya que se sugiere que ambas tienen etiología e histopatología similares y que podría tratarse de diferentes grados de severidad, pero de un mismo espectro de la enfermedad. Un aspecto a resaltar de la PE agresiva es que cuenta con un componente hereditario más establecido y estudiado.^{2,3}

Periodontitis

La PE es definida como un desorden inflamatorio que promueve la destrucción de los tejidos que rodean y soportan los dientes.⁴ Ésta ocurre por una compleja interacción entre el ambiente microbiano y la respuesta inmune del huésped, cuyo resultado es un metabolismo óseo alterado y destrucción del tejido conectivo.⁵

Se ha propuesto que los periodontopatógenos son insuficientes para promover la destrucción de los tejidos y desarrollar las lesiones periodontales por sí mismos, pues la mayor parte de daño es ocasionado por la subversión de la respuesta inmune del huésped.¹

Fisiopatología

La patogenia de la PE fue establecida por primera vez por Page y Schroeder en 1976, quienes afirmaron que la enfermedad no es homogénea, sino que parece ser una conjunción de distintas enfermedades, pero con manifestaciones comunes, involucrándose tanto factores locales, como sistémicos.⁶

La PE es iniciada y sostenida por los microorganismos de la placa dentobacteriana,² donde componentes bacterianos como lipopolisacáridos (LPS), peptidoglicanos, ácidos lipoteicoicos, proteasas y toxinas activan la respuesta inmune.⁷

Antígenos y endotoxinas liberados por las bacterias son reconocidos por los receptores de tipo Toll (TLR), que se encuentran en la superficie de las células residentes del tejido.⁸

Cuando los TLR se unen a los patrones moleculares asociados a los patógenos, se inicia una serie de eventos intracelulares que conducen a la producción de citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos;⁹ a la par, células residentes como los mastocitos liberan aminas vasoactivas y TNF- α , que aumentan la permeabilidad vascular y la ex-

presión de moléculas de adhesión que favorecen el infiltrado de células no residentes en los tejidos como neutrófilos, macrófagos y linfocitos.¹ Por lo tanto, se inicia un entorno inflamatorio a nivel local, que incluye prostaglandinas, metaloproteasas de matriz, proteínas del complemento y citocinas.⁹

Las citocinas tienen un papel central en el control, la dirección, la amplitud y duración de las respuestas inmunes. Permiten la comunicación dentro del sistema inmune y la comunicación con otros sistemas de órganos y tejidos.¹⁰ En la PE, las citocinas involucradas principalmente en la inflamación destructiva son IL-1, IL-6, IL-11, IL-17 y TNF- α .^{7,10}

Una de las citocinas que tiene un papel importante en la inmunidad innata es el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF);¹¹ son pocos los estudios que describen su participación en la PE. Por sus características, puede dirigir el ambiente de la respuesta inflamatoria en la enfermedad.

Factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF)

El MIF es una proteína multifuncional; se expresa constitutivamente en una variedad de células inmunes y no inmunes tales como eosinófilos, neutrófilos, granulocitos, monocitos/macrófagos, linfocitos B y T, células endocrinas, endoteliales, epiteliales y neuronales.¹²

Su liberación ocurre a partir de preformados existentes en el ambiente intracelular; puede ejercer sus efectos biológicos en las células a través de diferentes vías de señalización celular.^{11,12}

El MIF se almacena y se libera rápidamente en respuesta a estímulos de productos microbianos (LPS), señales proliferativas e hipoxia;¹³ funciona de forma paracrina y autocrina; promueve la activación de las células, así como la liberación de citocinas proinflamatorias y contrarresta los efectos de los glucocorticoides en los sitios de la inflamación.¹¹

Activa en macrófagos funciones como fagocitosis, adherencia, motilidad y migración transendotelial.¹²

Los monocitos/macrófagos almacenan grandes cantidades de MIF preformado que son liberadas frente a estímulos con LPS, glucocorticoides, exotoxinas Gram-positivas, citocinas proinflamatorias y mediadores proinflamatorios, los cuales tienen un papel importante en la secreción local del MIF durante la respuesta inmune innata.^{12,14}

MIF e inflamación

El papel fisiológico del MIF es contrarrestar los efectos inhibitorios de los esteroides sobre la respuesta inflamatoria e inmune; es una citocina proinflamatoria que estimula la liberación de otras citocinas, como TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-12 en la inflamación.¹²

El MIF también actúa en la modulación de la expresión de varias otras moléculas proinflamatorias, incluyendo el mismo MIF, óxido nítrico y ciclooxigenasa 2 (COX-2), prostaglandina 2 (PGE2), perpetuando así el ambiente inflamatorio por la retroalimentación positiva a la respuesta inflamatoria.^{15,16} También el MIF desempeña un papel crítico en la regulación de la respuesta inmune innata, a través de la modulación de TLR4. La activación de TLR4 da como resultado la producción de mediadores proinflamatorios, incluyendo MIF, que induce el reclutamiento de células inflamatorias, entre ellas neutrófilos.¹²

Actividad quimiotáctica de MIF

Aunque el MIF se identificó por primera vez como un inhibidor de la migración de macrófagos, estudios posteriores revelaron que, en presencia de mediadores inflamatorios, también es capaz de extravasación leucocitaria.¹⁷ Esta citocina puede tener una función similar a las quimiocinas al interactuar con los receptores de las quimiocinas CXCR4 y CXCR2 para promover el reclutamiento de células inflamatorias.¹²

De esta manera, el MIF participa en la adhesión de los monocitos a la pared del vaso y su migración transendotelial.¹⁸ Esta inmovilización de células a la superficie endotelial está mediada por la acción de quimiocinas que impiden que estas células continúen su circulación, promueven la inmovilización y trans migración de las células a través del endotelio.¹⁹

MIF y enfermedad periodontal

Las características proinflamatorias, quimioatrayentes y osteoclastogénicas de MIF lo convierten en una citocina con un papel importante tanto en el inicio como en la progresión de la PE (*Figura 1*).

Los estudios relacionados al MIF y la enfermedad periodontal son pocos; sin embargo, los existentes han dado la pauta para introducir la fisiopatología de esta citocina.

MIF en tejido gingival

Como se mencionó anteriormente, el MIF es una citocina producida por células inmunes y no inmunes; por lo tanto, la fuente de MIF en los tejidos periodontales puede ser diversa, incluyendo células inflamatorias como células residentes de los tejidos.¹²

En 2003, se describe por primera vez la presencia del MIF en células epiteliales, queratinocitos y fibroblastos del tejido gingival mediante inmunohistoquímica.²⁰ Se confirma que la citocina se localiza en preformados en el citoplasma de la célula,¹⁴ así mismo, que el MIF participa tanto en funciones homeostáticas, proliferativas (necesarias para la célula), como inflamatorias en el tejido.²⁰

De igual manera, Li y cols., en 2013, evaluaron la expresión de MIF en biopsias de encía de sujetos con PE, donde encontraron la presencia de MIF tanto en los estratos epiteliales como en los vasos de tejido conectivo; también se determinó que células epiteliales reconstituidas de encía sobreexpresan el MIF al realizar estímulos con LPS,²¹ por lo que el perfil de expresión de MIF puede estar regulado por las condiciones periodontales y la presencia de endotoxinas que inducen su liberación.¹⁴

MIF en líquido crevicular gingival

La evaluación de MIF en fluidos corporales como un indicador biológico se ha realizado en diversas patologías. Recientemente, el líquido crevicular gingival (LCG) ha recibido gran atención por ser un fluido informativo de eventos tanto fisiológicos como patológicos en la cavidad oral.

En 2009, se determinaron las concentraciones de MIF en LCG de sujetos con gingivitis inducida, donde se comprueba que las concentraciones de MIF pueden ser modificadas en respuesta a la colonización bacteriana en el surco gingival,²² siendo éste el primer trabajo en describir la citocina en este fluido.

Otro estudio evaluó las concentraciones de MIF en LCG de pacientes con síndrome metabólico con gingivitis. Este trabajo encontró que el grupo con ambas patologías no presentan diferencias significativas con el grupo de sólo gingivitis; sin embargo, sí halló diferencias al compararse con sujetos sanos; por lo tanto, los autores relacionaron el aumento de MIF directamente con la inflamación gingival y no con la presencia del síndrome metabólico.²³

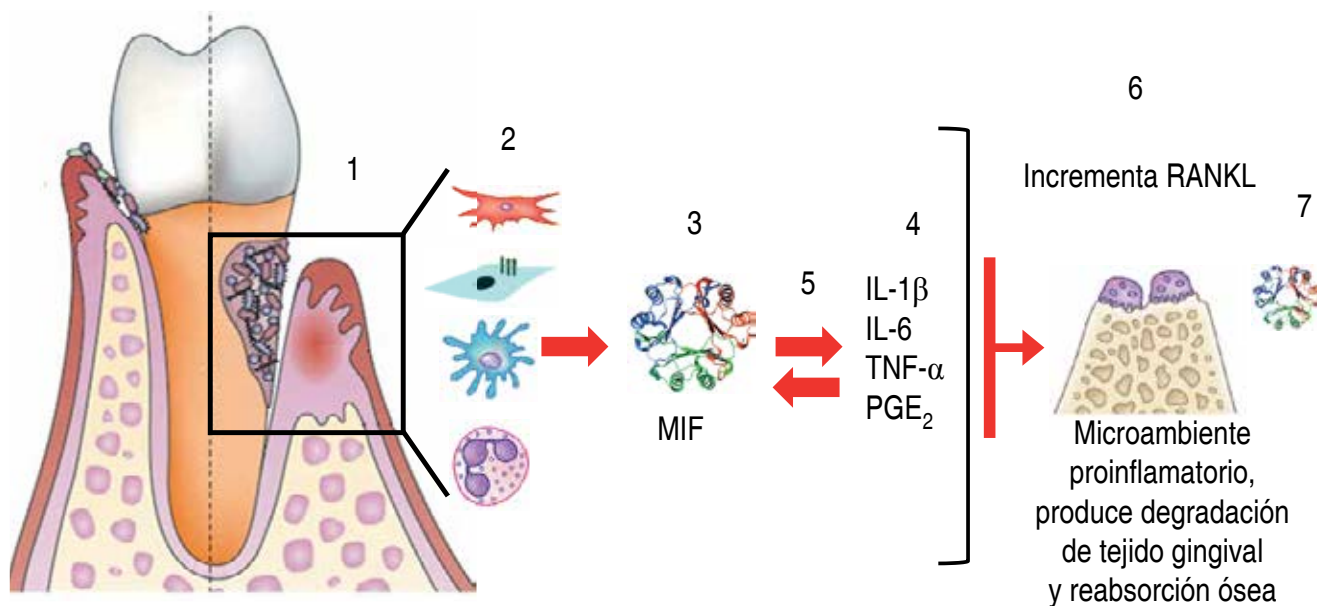


Figura 1. MIF en la enfermedad periodontal. 1. La colonización bacteriana por periodontopatógenos en el surco gingival activa la respuesta inmune; 2. Células residentes e inmunes (célula dendrítica, epitelial, fibroblastos, neutrófilos) entran en contacto con el entorno bacteriano y activan mecanismos de defensa, como producción de mediadores proinflamatorios y reclutamiento de células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos); 3. MIF es una de las citocinas que se libera en respuesta a la presencia de bacterias Gram-negativas, por células inmunes y no inmunes como células epiteliales, fibroblastos, macrófagos y linfocitos; 4. Aumenta la concentración de mediadores proinflamatorios como IL-1, TNF- α , PGE₂ en el microambiente; 5. Se genera una retroalimentación positiva entre MIF y mediadores proinflamatorios, lo que exacerba el ambiente inflamatorio; 6. Células como osteoblastos, Linfocitos B y T, macrófagos y neutrófilos aumentan la expresión del ligando RANKL, que activa precursores de osteoclastos; 7. Directamente el MIF, al interactuar con osteoclastos inmaduros, activa la vía de señalización NF κ B, que promueve la diferenciación de la célula a osteoclastos maduros con capacidad de reabsorber la matriz ósea.

Modificada de: Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3 (10): 791-800. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of Periodontitis. *Expert Rev Mol Med.* 2013; 15: e7. Hajshengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15 (1): 30-44.

MIF en saliva y suero

Las investigaciones acerca de la cuantificación de MIF en saliva han ido en aumento en diversas patologías, como carcinoma oral de células escamosas,²⁴ en estudios de evaluación de síntomas depresivos,²⁵ en el síndrome de dolor pélvico crónico,²⁶ entre otros.

En cuanto a la determinación de las concentraciones de MIF en suero, ha sido ampliamente estudiada en este fluido en numerosas enfermedades.

En cuanto a la enfermedad periodontal, podemos mencionar que existe un trabajo que evaluó las concentraciones de marcadores de la inmunidad innata en saliva y suero de pacientes con PE agresiva; entre ellos, MIF; sus resultados demostraron

que la citocina se incrementa significativamente por la presencia de la enfermedad en ambos fluidos; asimismo, demostraron que el MIF se correlaciona con parámetros de diagnóstico clínico.²⁷

Conocer las concentraciones de MIF en diferentes fluidos en la enfermedad periodontal nos aportaría la información necesaria para conocer el comportamiento de la proteína a nivel local y sistémico en presencia de este tipo de entidades.

MIF: estudios experimentales

Un estudio experimental en un modelo murino de PE demostró que en ratones MIF^{-/-}, la ausencia de MIF disminuye los signos clínicos de la enfermedad y el reclutamiento y actividad fagocítica de neutró-

filos. Asimismo, señala que MIF es importante en el control de la infección, pues la falta de la citocina aumenta la carga bacteriana y disminuye la producción de citocinas inflamatorias en los ratones MIF^{-/-}, en comparación con los ratones tipo silvestre.²⁸

Otro estudio en modelo murino de PE apical aguda analizó la coexpresión de MIF y RANKL en lesiones periapicales inducidas en ratones, donde el autor asoció que la presencia de MIF aumenta el ambiente proinflamatorio que promueve la sobreexpresión de RANKL, inductor de la activación directa de los osteoclastos.²⁹

La actividad osteoclastogénica de MIF en la PE también se puede atribuir a la capacidad que tiene la citocina al activar vías de señalización como NFκB y NFAT en los precursores de osteoclastos que inician diferenciación y supervivencia en la célula,^{30,31} así como la posible facultad quimioatrayente de MIF al actuar como ligando del receptor de quimioquina CXCR4 en el reclutamiento de células precursoras de osteoclastos.^{12,32}

CONCLUSIÓN

Es necesario aumentar las investigaciones que aporten más información acerca del comportamiento de MIF en la enfermedad periodontal y en la PE, primero para esclarecer la fisiopatología de ésta y, posteriormente, para contar en un futuro con dianas terapéuticas que logren regular la respuesta inflamatoria desfavorable que contribuye a la degradación de los tejidos.

REFERENCIAS

- Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15 (1): 30-44.
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17038.
- Kinane DF, Lappin DF. Immune processes in periodontal disease: a review. *Ann Periodontol*. 2002; 7 (1): 62-71.
- Sochalska M, Potempa J. Manipulation of neutrophils by *Porphyromonas gingivalis* in the development of periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 197.
- Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG*. 2006; 113 (2): 135-143.
- Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976; 34 (3): 235-249.
- Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of Periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013; 15: e7.
- Song B, Zhang YL, Chen LJ, Zhou T, Huang WK, Zhou X et al. The role of Toll-like receptors in periodontitis. *Oral Dis*. 2017; 23 (2): 168-180.
- Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol*. 2014; 35 (1): 3-11.
- Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol*. 2011; 38 (Suppl. 11): 60-84.
- Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3 (10): 791-800.
- Nobre CC, de Araújo JM, Fernandes TA, Cobucci RN, Lanza DC, Andrade VS et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): biological activities and relation with cancer. *Pathol Oncol Res*. 2017; (2): 235-244.
- Grieb G, Merk M, Bernhagen J, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a promising biomarker. *Drug News Perspect*. 2010; 23 (4): 257-264.
- Lolis E, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor. *Expert Opin Ther Targets*. 2003; 7 (2): 153-164.
- Rosado JD, Rodríguez SM. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a key player in protozoan infections. *Int J Biol Sci*. 2011; 7 (9): 1239-1256.
- Mawhinney L, Armstrong ME, O'Reilly C, Bucala R, Leng L, Fingerle-Rowson G et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) enzymatic activity and lung cancer. *Mol Med*. 2015; 20: 729-735.
- Galvão I, Dias AC, Tavares LD, Rodrigues IP, Queiroz-Junior CM, Costa VV et al. Macrophage migration inhibitory factor drives neutrophil accumulation by facilitating IL-1β production in a murine model of acute gout. *J Leukoc Biol*. 2016; 99 (6): 1035-1043.
- Tillmann S, Bernhagen J, Noels H. Arrest functions of the MIF ligand/ receptor axes in atherosclerosis. *Front Immunol*. 2013; 4: 115.
- Bernhagen J, Krohn R, Lue H, Gregory JL, Zernecke A, Koenen RR et al. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. *Nat Med*. 2007; 13 (5): 587-596.
- Morimoto T, Nishihira J, Kohgo T. Immunohistochemical localization of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human gingival tissue and its pathophysiological functions. *Histochem Cell Biol*. 2003; 120 (4): 293-298.
- Li X, Lan HY, Huang XR, Zhang C, Jin LJ. Expression profile of macrophage migration-inhibitory factor in human gingiva and reconstituted human gingival epithelia stimulated by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *J Periodontol Res*. 2013; 48 (4): 527-532.
- Nonnenmacher C, Helms K, Bacher M, Nüsing RM, Susin C, Mutters R et al. Effect of age on gingival crevicular fluid concentrations of MIF and PGE2. *J Dent Res*. 2009; 88 (7): 639-643.
- Gürkan A, Eren G, Çetinkalp Ş, Akçay YD, Emingil G, Atilla G. Monocyte chemoattractant protein-1, RANTES and macrophage migration inhibitory factor levels in gingival crevicular fluid of metabolic syndrome patients with gingivitis. *Arch Oral Biol*. 2016; 69: 82-88.
- De Souza MB, Curioni OA, Kanda JL, De Carvalho MB. Serum and salivary macrophage migration inhibitory factor in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2014; 8 (5): 2267-2275.

25. Edwards KM, Bosch JA, Engeland CG, Cacioppo JT, Marucha PT. Elevated macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol. *Brain Behav Immun.* 2010; 24 (7): 1202-1208.
26. Lundh D, Hedelin H, Jonsson K, Gifford M, Larsson D. Assessing chronic pelvic pain syndrome patients: blood plasma factors and cortisol saliva. *Scand J Urol.* 2013; 47 (6): 521-528.
27. Lira-Junior R, Öztürk VÖ, Emingil G, Bostanci N, Boström EA. Salivary and serum markers related to innate immunity in generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2017; 88 (12): 1339-1347.
28. Madeira MF, Queiroz JC, Costa GM, Santos PC, Silveira EM, Garlet GP et al. MIF induces osteoclast differentiation and contributes to progression of periodontal disease in mice. *Microbes Infect.* 2012; 14 (2): 198-206.
29. Liu L, Peng B. The expression of macrophage migration inhibitory factor is correlated with receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in induced rat periapical lesions. *J Endod.* 2013; 39 (8): 984-989.
30. Gu R, Santos LL, Ngo D, Fan H, Singh PP, Fingerle RG et al. Macrophage migration inhibitory factor is essential for osteoclastogenic mechanisms *in vitro* and *in vivo* mouse model of arthritis. *Cytokine.* 2015; 72 (2): 135-145.
31. Kim HR, Kim KW, Jung HG, Yoon KS, Oh HJ, Cho ML et al. Macrophage migration inhibitory factor enhances osteoclastogenesis through upregulation of RANKL expression from fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13 (2): R43.
32. Movila A, Ishii T, Albassam A, Wisitrasameewong W, Howait M, Yamaguchi T et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) supports homing of osteoclast precursors to peripheral osteolytic lesions. *J Bone Miner Res.* 2016; 31 (9): 1688-1700.

Correspondencia:

Dra. Ana Lourdes Zamora Pérez

Sierra Mojada Núm. 950,

Col. Independencia, 44350,

Guadalajara, Jalisco. México.

E-mail: anazamora@gmail.com

Fe de erratas

En el artículo *Determinación de los niveles del receptor soluble de IL-23 en suero y plasma de pacientes con periodontitis crónica y agresiva*, Volumen VIII, Núm. 1, 2017, pág. 8, en las abreviaturas de las barras de la figura 3, dice PA debe decir SS; y donde aparece SS debe decir PA.