

## **Periodontitis, *Porphyromonas gingivalis* y su relación con la expresión de *quorum sensing***

### **Periodontitis, *Porphyromonas gingivalis* and its relation to quorum sensing expression**

**Antonio Díaz Caballero<sup>I</sup>; Ricardo Vivas Reyes<sup>II</sup>; Leonardo Puerta Llerena<sup>III</sup>; Maicol Ahumado Monterrosa<sup>IV</sup>; Ricardo Cabrales Salgado<sup>V</sup>; Alejandra Herrera Herrera<sup>VI</sup>; Miguel Simancas Pallares<sup>VII</sup>**

<sup>I</sup>Licenciado en Odontología. Estudiante de Doctorado en Ciencias Biomédicas. Profesor Titular. Facultad de Odontología. Universidad de Cartagena, Colombia.

<sup>II</sup>Doctor en Ciencias Mención en Química. Licenciado en Química. Profesor Titular. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Cartagena, Colombia.

<sup>III</sup>Doctor en Ciencias Biológicas. Licenciado en Química Farmaceuta. Profesor Titular. Instituto de Investigaciones Inmunológicas. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Colombia.

<sup>IV</sup>Licenciado en Química. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Cartagena, Colombia.

<sup>V</sup>Doctor en Ciencias Odontológicas. Licenciado en Odontología. Profesor Invitado. Facultad de Odontología. Universidad de Cartagena, Colombia.

<sup>VI</sup>Estudiante de Pregrado. Facultad de Odontología. Universidad de Cartagena, Colombia.

<sup>VII</sup>Licenciado en Odontología. Facultad de Odontología. Universidad de Cartagena, Colombia.

---

## **RESUMEN**

Los mecanismos de señalización bacteriana desempeñan un papel fundamental en el establecimiento y progresión de la enfermedad periodontal. Dadas estas circunstancias es crucial profundizar en el entendimiento de estos mecanismos para intentar proveer estrategias terapéuticas novedosas. El presente artículo de revisión, de carácter narrativo, tiene como objetivo conducir un análisis crítico de la evidencia disponible sobre la influencia de *Porphyromonas gingivalis* (Pg) y expresión de *quorum sensing* (Qs) en enfermedad periodontal. Se realizó una búsqueda a través de bases de datos como Ovid (MEDLINE), ScienceDirect, Hinari. El conocimiento actual de estos mecanismos ofrece la posibilidad de desarrollar

nuevos y profundos estudios (teóricos y experimentales) sobre la expresión del QS en pacientes con enfermedad periodontal y permitirá un novedoso campo de investigación con el que no se cuenta en la actualidad. Desde su descubrimiento, el QS se vislumbra como un espacio de investigación valioso en el cual se debe insistir de manera permanente. La anterior evidencia permite concluir que a través de la regulación de la expresión de determinados genes en bacterias como la PG, se puede efectuar la inhibición de la formación de las biopelículas que tiene efectos directos e indirectos sobre el desarrollo de la enfermedad periodontal.

*Palabras clave:* periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*, biopelículas, quorum sensing.

---

## ABSTRACT

The bacterial signaling mechanisms play a key role in the establishment and progression of periodontal disease. Due to these circumstances it is crucial to deepen in the understanding of these mechanisms to try to provide novel therapeutic strategies. The objective of present narrative literature review was to make a critical analyze of the available evidence on the influence of *Porphyromonas gingivalis* (PG) and the quorum sensing expression in periodontal disease. Using the Ovid (MEDLINE) ScienceDirect, Hinari database we made a search. The current knowledge of these mechanisms offers the possibility of developing new and deep studies (theoretical and experimental) on the QS expression in patients presenting with periodontal disease allowing a novel research field not currently available. From its discovery the QS is discerned as a valuable research space in which we must to insist in a permanent way. The above mentioned evidence allows concluding that by the regulation of the expression of determined genes in bacteria like PG, it is possible to carry out the inhibition in the formation of the biofilms with direct and indirect effects on the periodontal disease development.

*Key words:* Periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*, biofilms, quorum sensing.

---

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP) es una infección crónica producida principalmente por bacterias anaerobias gram negativas que crecen dentro del surco gingival.<sup>1</sup> Existen diversos factores genéticos, ambientales y biológicos, entre otros, que pueden favorecer la evolución de la enfermedad a un proceso destructivo de la unidad gingivo-periodontal.<sup>2</sup> Esta enfermedad, es un proceso producto de ciertas bacterias con actividad inflamatoria proveniente de la placa subgingival.<sup>3</sup> Esta relación entre las bacterias y los mecanismos de respuesta inmune del hospedador es la base del mecanismo inmunopatológico del daño tisular.<sup>4</sup> Las bacterias y sus productos estimulan a las células del huésped para que liberen mediadores inflamatorios como las citoquinas y prostaglandinas, la cuales exacerban el daño o destrucción de tejidos periodontales.<sup>5</sup>

---

Dentro de la microflora detectable en este tipo de enfermedad periodontales, las bacterias anaerobias gram negativas más importantes y prevalentes en el área subgingival son: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi) y *Bacteroides forsythus* (Bf).<sup>6</sup> Estas bacterias desempeñan un papel importante en la etiología y patogenia de la periodontitis y participan en la formación de la bolsa periodontal, destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar a través de mecanismos directos e indirectos. Sin embargo, la respuesta que se establece es en gran modo responsable del grado de destrucción periodontal así como del balance que se establece entre los diferentes componentes de la misma respuesta del huésped.<sup>7</sup>

## MÉTODOS

El presente artículo de revisión de carácter narrativo, tiene como objetivo conducir un análisis crítico de la evidencia disponible sobre la influencia de *Porphyromonas gingivalis* y expresión de *quorum sensing* en enfermedad periodontal. Se realizó una búsqueda electrónica de literatura en motores de búsqueda como: PubMed y Bireme con palabras clave como: "*periodontal diseases, Porphyromonas gingivalis, quorum sensing, chronic periodontitis*". Una vez seleccionado el artículo, se procedió a realizar su búsqueda en bases de datos como: *Ovid (Medline), EBSCO-Host, Science Direct, Hinari (World Health Organization database)*. La búsqueda se limitó a documentos en inglés donde se expusiera claramente la metodología usada, que incluyera experimentos relacionados con la actividad de *Porphyromonas gingivalis* y su expresión en *quorum sensing*, adicional a esto, artículos disponibles en texto completo y posteriormente, se procedió a realizar un tamizaje con aplicación de criterios a los artículos encontrados en los motores de búsqueda y bases de datos.

## DESARROLLO

Las enfermedades periodontales, sin un consenso universalmente aceptado para clasificarlas,<sup>8,9</sup> son procesos que afectan a los tejidos de soporte dentario. Representan entidades clínicas en las que aparte de tener una importante relación con la respuesta del hospedador, están implicados directamente microorganismos que al colonizar las superficies dentales del margen de la encía y del surco gingival, conforman biopelículas. Con este término se conocen a las comunidades microbianas que se asocian a cualquier superficie no descamable. Las biopelículas en la cavidad bucal son conocidas como placas; tienen similitudes y diferencias según el ecosistema primario en el que se establezcan y con las de otras localizaciones. En los dos grandes grupos en los que pueden dividirse los procesos periodontales son: las gingivitis que están relacionadas con la placa coronal o supragingival de superficies lisas en la zona gingival del diente y las periodontitis con la placa subgingival.<sup>9</sup>

Resulta difícil establecer la composición cuantitativa de la placa de la zona gingival del diente y del cálculo, más aún cuando hay diferencias apreciables según existan o no condiciones de salud, simple gingivitis o periodontitis asociada. Pueden aislarse más de 40 especies bacterianas diferentes. En líneas generales la microbiota, en las infecciones gingivales relacionadas con la placa, mostraría en torno a un 50 % de anaerobios facultativos (con claro predominio de estreptococos orales y *Actinomyces spp.*), anaerobios estrictos representando hasta el 45 % (en

los inicios especialmente *Veillonella spp.*) y treponemas hasta un 5 %. Estos dos últimos grupos alcanzarían estas cifras y mostrarían gran diversidad a medida que la placa se va engrosando, se localizarían en las zonas de más bajo potencial de óxido-reducción y en las que se producen en el cambio del medio supragingival al medio subgingival.<sup>10</sup>

Las bacterias habituales a nivel de la zona gingival del diente, con claro predominio de estreptococos orales de hasta un 82 %, se encuentran en equilibrio con los tejidos de la encía. Cuando este se rompe surgen las enfermedades gingivales ligadas a placa. Todas ellas tienen en común la presencia de una placa inespecífica a nivel de la porción gingival del diente que junto al cálculo, desencadenan el proceso inflamatorio, con características clínicas comunes o diferentes según sean las causas que rompan el citado equilibrio y sin participación, en principio, del resto de la mucosa oral, ni afectación de los demás tejidos periodontales.<sup>6</sup>

La *Porphyromonas gingivalis* es un bacilo gram negativo anaerobio, asacarolítico, ampliamente reconocido como un factor predominante en la periodontitis en humanos. Por otra parte la Pg está implicada como un factor accesorio en ciertas condiciones sistémicas, como la enfermedad cardíaca aterosclerótica o neumonía por aspiración. Este patógeno es quizás el más estudiado organismo por vía oral en el nivel molecular y su patogenicidad se atribuye a un grupo de posibles factores de virulencia, como proteinasas de cisteína (gingipainas), hemaglutininas, lipopolisacáridos (LPS) y fimbrias. Estas y otras moléculas de virulencia pueden habilitar de manera coordinada a la Pg para colonizar o invadir los tejidos del huésped y asegurar nutrientes críticos en su supervivencia.<sup>11-14</sup>

La inhibición de la expresión de E-selectina en la adhesión de neutrófilos es menor en las células endoteliales *in vitro* y presumiblemente, suprime los procesos de diapédesis y la migración a los sitios de infección. En experimentos *in vivo*, sin embargo, los LPS de Pg inducen la expresión de E-selectina, aunque a niveles significativamente bajos en comparación con LPS de las enterobacterias.<sup>17</sup> Al parecer, las interacciones de Pg con varios tipos de células *in vivo* pueden resultar en un efecto diferente y superiores a los observados *in vitro* con células endoteliales aisladas y la capacidad de migración de los PMN neutrófilos a los surcos gingivales. Por otro lado, este patógeno posee mecanismos de protección del medio ambiente para superar el estrés oxidativo generado por la liberación o degranulación de neutrófilos ante la presencia de toxinas generadas por especies reactivas al oxígeno. De hecho la Pg, es exquisitamente resistente a la destrucción por el estallido respiratorio.<sup>15-18</sup>

Los neutrófilos por lo tanto, pueden recurrir a medios no oxidativos en un esfuerzo por controlar *Pg*, aunque el agente patógeno parece suprimir al menos algunos de estos mecanismos (por ejemplo, la degradación de la catelicidina LL-37, un péptido neutralizante de los LPS).<sup>19</sup> La opsonización *in vitro* de Pg con anticuerpos específicos de alta afinidad, facilita su muerte a manos de los neutrófilos, aunque la producción de anticuerpos en la periodontitis parece ser de baja afinidad y es cuestionable su valor de protección.<sup>20</sup> O sea, la muerte de Pg por intermedio de los neutrófilos no es un proceso fácil y no se presenta sin daños colaterales, ya que la liberación de especies reactivas de oxígeno puede contribuir a la destrucción en mayor medida del tejido periodontal.

Se sugiere que la Pg desarrolla un sofisticado programa de tácticas para evadir varios puntos de control del sistema inmune innato. La Pg a través de sus gingipainas, por las fimbrias, los LPS u otros factores que le permiten una mayor supervivencia en un medio como el surco gingival, parece ser capaz de manipular los mecanismos innatos de reconocimiento. Este germen encuentra refugio en

ambientes relativamente seguros, elude o subvierte los factores del complemento y en general de forma activa puede modificar la respuesta innata de manera que favorezcan su persistencia en el huésped.<sup>21-23</sup>

### **Biopelículas como expresión del *quorum sensing***

#### *Concepto de biopelículas*

El concepto de placa dental entendida como biopelícula se revisó recientemente. De acuerdo con este concepto, las bacterias no se disponen de forma arbitraria y aislada dentro de la propia placa, sino que ocupan un lugar y una función determinada y específica en la estructura de la biopelícula.<sup>24</sup>

Las biopelículas están formadas por una o más comunidades de microorganismos, embebidos en un glicocálix, unidos a una superficie sólida. La razón por la que existen las biopelículas en la naturaleza es que permiten a los microorganismos unirse y multiplicarse sobre distintas superficies. Además, las bacterias que forman parte de una biopelícula (sésiles) disfrutan de un gran número de ventajas en comparación con las bacterias aisladas (plantónicas).<sup>25</sup> La mayor ventaja que ofrece la biopelícula a las bacterias sésiles es la de protección frente a microorganismos competidores, a sustancias potencialmente tóxicas del medio (procedentes del sistema defensivo del hospedador) y frente a sustancias antibióticas. La biopelícula facilita la captación de nutrientes, la alimentación cruzada (una especie provee a otra de nutrientes), la eliminación de productos metabólicos potencialmente dañinos y el desarrollo de un ambiente con las condiciones fisicoquímicas apropiadas para el desarrollo de los microorganismos que lo forman.<sup>26</sup>