

DEFENSINAS EN CAVIDAD ORAL
REVISIÓN NARRATIVA

Stephany Caro Monsalve
Andrés Felipe González Bello
Leidy Johana Guerrero Melo

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
PROGRAMA DE ODONTOLOGÍA - FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
BOGOTA D.C - NOVIEMBRE 2018

HOJA DE IDENTIFICACIÓN

Universidad	El Bosque
Facultad	Odontología
Programa	Odontología
Título:	Defensinas en cavidad oral. Revisión narrativa
Grupo de Investigación:	Unidad de Investigación Básica Oral – UIBO
Linea de Investigacion	Revisiones narrativas
Tipo de investigación:	Pregrado/GRUPO
Estudiantes/ residentes:	Stephany Caro, Andres Gonzalez, Leidy Guerrero
Director	Dra. Juliette De Avila Quiroga
Asesor metodológico:	Dra. Gloria Inés Lafaurie Villamil

DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE

HERNANDO MATIZ CAMACHO	Presidente del Claustro
JUAN CARLOS LOPEZ TRUJILLO	Presidente Consejo Directivo
MARIA CLARA RANGEL G.	Rector(a)
RITA CECILIA PLATA DE SILVA	Vicerrector(a) Académico
FRANCISCO FALLA	Vicerrector Administrativo
MIGUEL OTERO CADENA	Vicerrectoría de Investigaciones.
LUIS ARTURO RODRÍGUEZ	Secretario General
JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS	División Postgrados
MARIA ROSA BUENAHORA	Decana Facultad de Odontología
MARTHA LILILIANA GOMEZ RANGEL	Secretaria Académica
DIANA ESCOBAR	Directora Área Bioclínica
MARIA CLARA GONZÁLEZ	Director Área comunitaria
FRANCISCO PEREIRA	Coordinador Área Psicosocial
INGRID ISABEL MORA DIAZ	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
IVAN ARMANDO SANTACRUZ CHAVES	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

GUÍA DE CONTENIDO

Resumen	
Abstract	
	Pág.
1. Introducción	1
2. Marco teórico	3
3. Objetivos	18
Objetivo general	18
Objetivos específicos	18
4. Metodología para el desarrollo de la revisión	19
a. Tipo de estudio	19
b. Métodos	19
1. Pregunta orientadora	19
2. Estructura de la revisión (temáticas a desarrollar)	19
3. Búsqueda de información	19
a. Selección de palabras claves por temática	19
b. Estructuración de estrategia de búsqueda por temática	20
c. Resultados de aplicación de estrategia de búsqueda por temática en bases de datos(Pubmed -Embase)	21
d. Preselección de artículos por temática	22
4. Selección de artículos por temática (criterios de selección e inclusión de artículos)	23
5. Proceso de extracción de información de artículos por temática	23
5. Resultados	25
1. Resumen de proceso de búsqueda de información	25
2. Resultados de proceso de extracción de información	25
3. Artículo original con su bibliografía	37
14. Referencias bibliográficas	60

RESUMEN

Defensinas en cavidad oral. Revisión Narrativa

Antecedentes: Las defensinas son péptidos antimicrobianos catiónicos de bajo peso molecular compuestas de 29 a 47 aminoácidos, en humanos se encuentran alfa defensinas en células de Paneth de la mucosa intestinal y beta defensinas expresadas en piel, conductos epiteliales de glándulas salivales y tejido gingival. Este proyecto surge ante la dispersión de información que existe acerca de las defensinas y su actividad en cavidad oral teniendo en cuenta un ámbito clínico, terapéutico y de investigación a futuro **Objetivo:** Consolidar en un documento las relaciones que se puedan encontrar en la literatura entre las defensinas, su función y mecanismos en cavidad oral en condiciones fisiológicas y patológicas. **Metodología:** Se realizó una revisión avanzada de literatura consultando bases de datos PubMed (MEDLINE) y ProQuest Central, utilizando términos DeCS y MeSH para cada palabra clave realizando estrategias de búsqueda para cada subtema. Las referencias que cumplieron con los criterios de búsqueda, sin límite de idioma ni fecha de publicación fueron tenidas en cuenta para obtener los artículos en texto completo. Al recopilar dicha información, por medio de una lista de chequeo se seleccionaron los artículos finales. **Resultados:** En la búsqueda inicial encontramos 330 artículos en total los cuales después de pasarlos por una lista de chequeo teniendo en cuenta criterios de inclusión y exclusión seleccionamos 7 artículos de mucosa oral, 3 de periodonto y 5 de complejo dentinopulpar. Con la información obtenida se realizó la escritura de un artículo de revisión de 6373 palabras en donde además de explicar las funciones generales de las beta y alfa defensinas se consolidó toda la información de su función, mecanismo de acción centrándonos en el epitelio, periodonto y complejo dentinopulpar. **Conclusiones:** Al revisar la literatura, se concluye que las Beta defensinas juegan un papel central en la protección de la cavidad oral condicionando las respuestas inmunes naturales y adaptativas ante agentes patógenos/infecciosos; así mismo se observa poca evidencia con relación a la actividad de las alfa defensinas en la cavidad oral sugiriendo un campo abierto para la investigación futura en ésta área. **Palabras claves:** Beta defensinas, mucosa oral, caries dental, periodonto

ABSTRACT

Defensins in the Oral Cavity; Narrative Revision

Background: Defensins are anti-microbial cationic peptides with low molecular weight composed of 29 to 47 amino acids. Humans have alpha defensins in the Paneth cells of the intestinal mucous and beta defensins expressed in the skin and epithelial conduits of salivary glands and gingival tissue. This project arose due to the dispersion of information regarding defensins and their activity in the oral cavity taking into account the future clinical, therapeutical and research scopes. **Objective:** to consolidate in a document the relations found in literature between defensins, their function and mechanisms in the oral cavity in physiological and pathological conditions. **Methodology:** An advanced literature revision was carried out reviewing the PubMed (MEDLINE) and ProQuest Central databases using DeCs and MeSH terms for each key word and search strategies for each sub-topic. References which complied with the search criteria without language or publication date limit were taken into account for complete text articles. The final articles were chosen by means of a checklist after compiling all the information. **Results:** Initially there were 330 articles which yielded seven on oral mucous, three on periodontium and five on dentin-pulpal complex. A revision article of 6373 words was put together with this information in which the general functions of alpha and beta defensins were explained, as well as consolidating information of its function, action mechanism centred on epithelium, periodontium and dentin-pulpal complex. **Conclusions:** It can be concluded that beta defensins play a central role defending the oral cavity conditioning natural and adaptive immune responses against pathogens and infections; there is little evidence of the alpha defensins' activity in the mouth, suggesting an open field for research.

Key words: beta defensins, oral mucous, dental caries, periodontium.

1. INTRODUCCIÓN

Los péptidos antimicrobianos (AMPs, sigla del inglés: antimicrobial peptides) son una familia de moléculas de defensa que actúan en el sistema inmune innato o inespecífico, en la primera línea de defensa ante agentes infecciosos (Zohabid *et al.*, 2016). Una de las características más conocidas de los péptidos antimicrobianos es ser en su mayoría catiónicos, ya que tienen un gran contenido de residuos cargados positivamente (arginina y lisina) y residuos cargados negativamente (ácido aspártico y ácido glutámico) generando una carga positiva a un pH fisiológico (Hancock & Sahl, 2006). También son de estructuras anfipáticas con extremos hidrofóbicos para poder interactuar con las membranas y ejercer su mecanismo de acción (Hancock & Sahl, 2006).

En los últimos años se ha descrito que los péptidos antimicrobianos han estado implicados en la homeostasis de la cavidad oral ya que intervienen en la inflamación, control de alergias y cicatrización debido a sus múltiples mecanismos de acción, amplio espectro y baja resistencia (Hancock & Diamond, 2000). La cavidad oral es considerada una parte del cuerpo con alta carga microbiana, por lo que es muy propensa a tener infecciones causadas ya sea por una enfermedad sistémica de base, heridas y/o enfermedades odontológicas por lo que necesita mecanismos de defensa que la protejan (Zohaib *et al.*, 2016).

En el epitelio oral, las defensinas actúan haciendo parte de la barrera química ante infecciones bacterianas, ya que tienen un amplio espectro de actividad contra bacterias Gram negativas y Gram positivas, virus y hongos, cumpliendo un papel muy importante dentro de la respuesta inmune innata (Chung *et al.*, 2007); así mismo, en saliva sus propiedades antibacterianas, antifúngicas y antioxidantes ayuda dentro de la primera línea de defensa (Zohabid *et al.*, 2016).

Hasta el momento se han identificado aproximadamente 106 péptidos antimicrobianos en la saliva, en los neutrófilos y en el epitelio oral (Dale *et al.*, 2006); no obstante, las α y β -defensinas, la LL-37, la histatina y otros péptidos cumplen papeles distintos según el sitio donde se encuentren. Por ejemplo, las β -defensinas (hBD sigla del inglés: Human Beta

Defensins) tipo 1, 2 y 3 se expresan predominantemente en las células epiteliales (Duits *et al.*, 2002) (Ryan *et al.*, 2003) y hBD-9 en el epitelio gingival (Premratanachai *et al.*, 2004) actuando como bactericidas ante patógenos como *Capnocytophaga spp*, *Candida albicans*, virus herpes simple tipo 1 (Dommisch *et al.*, 2015) siendo útiles en el tratamiento de infecciones orales, úlceras y cáncer (Abiko *et al.*, 2007).

Este proyecto surge ante la dispersión de información que existe acerca de las defensinas y su reacción en cavidad oral teniendo en cuenta un ámbito médico, terapéutico y de investigación, el cual nos permitirá profundizar y contextualizar en un solo documento todas las relaciones que se puedan encontrar en la literatura entre las defensinas, su función y sus mecanismos en la cavidad oral en condiciones normales y patológicas.

Para lograrlo, revisaremos los conceptos generales y los mecanismos de acción de las defensinas reportados en la literatura en diferentes condiciones en cavidad oral identificando así la acción que tienen en diferentes tejidos dentro de la cavidad como en la mucosa oral, tejido periodontal y caries dental, ya que hasta el momento no hay ninguno que evalúe estos aspectos de forma específica. Todo esto con el fin de saber si a futuro se pueden plantear terapéuticas que potencien la actividad de las defensinas en cuanto a tratamientos y diferentes patologías que se encuentran en la cavidad oral.

2. MARCO TEÓRICO

La cavidad oral es considerada una parte del cuerpo con alta carga microbiana, por lo que es muy propensa a tener infecciones causadas ya sea por una enfermedad sistémica de base, heridas y/o enfermedades odontológicas por lo que necesita mecanismos de defensa que la protejan, entre ellos tenemos la saliva que actúa como una potente barrera físico-química debido a sus funciones de lubricación, remineralización, limpieza; también tenemos la mucosa oral que actúa como una barrera física compuesta de epitelio escamoso estratificado no queratinizado y los péptidos antimicrobianos que también intervienen en la inflamación y la cicatrización (Zohaib *et al.*, 2016).

Los péptidos antimicrobianos (AMPs, sigla del inglés: antimicrobial peptides) son una familia de moléculas de defensa que actúan en el sistema inmune innato o inespecífico, es decir, en la primera línea de defensa ante agentes infecciosos y microorganismos invasores, que como bien sabemos, no tiene memoria inmunológica, no es específico para el antígeno y reacciona bien ante una gran variedad de organismos generando una respuesta inmediata al identificarse una infección (Zohabid *et al.*, 2016).

Una de las características más conocidas de los péptidos antimicrobianos es ser en su mayoría catiónicos, ya que tienen un gran contenido de residuos cargados positivamente (arginina y lisina) y residuos cargados negativamente (ácido aspártico y ácido glutámico) generando una carga positiva a un pH fisiológico. También son de estructuras anfipáticas con extremos hidrofóbicos para poder interactuar con las membranas y ejercer su mecanismo de acción (Hancock & Diamond, 2000).

Mecanismo de acción:

Los péptidos antimicrobianos al ser catiónicos pueden interactuar con las paredes celulares aniónicas de los microorganismos y así ejercer una acción detergente en la membrana celular y formar poros en ésta. Esa interacción con la membrana celular de los microorganismos se produce por la carga positiva que tienen los péptidos que son atraídos electrostáticamente hacia la superficie de las paredes dependiendo del tipo de bacteria que sea, es decir, si es Gram positiva serán atraídos por los ácidos lipoteicoicos y teicoicos, pero si es Gram negativa serán atraídos por los lipopolisacáridos. Luego de esto, la membrana

externa pierde estabilidad dejando que los péptidos hagan translocación por medio de la bicapa externa produciendo daños en la membrana (Tellez & Castaño, 2010).

Entre los mecanismos de acción más estudiados de los péptidos antimicrobianos se encuentran el modelo de barril en el que los péptidos se posicionan de forma perpendicular para formar un poro de acceso hidrofílico en la parte interior de la membrana generando una pérdida de equilibrio osmótico; y el modelo de alfombra donde los péptidos se unen a los fosfolípidos de la membrana celular creando una capa que la debilita y producir así la muerte celular por pérdida del citoplasma (Ganz *et al.*, 2003).

También se encuentra el mecanismo de forma anular, en el cual los péptidos se van a unir a la membrana formando un canal mixto entre péptidos y lípidos ya que en éste los lípidos se doblan delimitando el canal (Yang *et al.*, 2001).

Otro tipo de mecanismo de acción de los péptidos, son las funciones inmunomoduladoras entre las que se encuentran: inducir citocinas y diferenciación celular para promover la angiogénesis, curación de heridas y control de infecciones; actuar como quimiotácticos en las células del sistema inmune (Oppenheim *et al.*, 2005).

Clasificación / tipos:

Los AMPs se clasifican según su estructura y su composición

Tabla 1. Clasificación de péptidos antimicrobianos

CLASES	COMENTARIOS
Péptidos antimicrobianos	Son pequeños, rico en ácidos glutámico y aspártico, presente en humanos, ganado y ovejas.
Péptidos lineales catiónicos α -helicoidales	Péptidos cortos de cisteína. Por ejemplo LL37 de humanos
Péptidos catiónicos enriquecidos para aminoácidos específicos	Péptidos ricos en prolina. Por ejemplo abaecin de abejas
Péptidos aniónicos y catiónicos (contienen enlaces de cisteína y disulfuro)	Contienen cisteínas con uno o más enlaces de disulfuro. Por ejemplo protegrina de cerdos, taquipesinas de cangrejos de caballos y alfa-beta-defensinas de los seres humanos, vacas, ratones y cerdos

Péptidos aniónicos y catiónicos con fragmentos de proteínas más grandes	Parecidos a otros péptidos antimicrobianos pero su papel en la inmunidad innata aún no está claro. Por ejemplo lactoferricina de lactoferrina y casocidin-I de la caseína humana
---	--

Traducida al Español de Zohaib Khurshid, Mustafa Naseem, Zeeshan Sheikh. *Oral antimicrobial peptides: Types and role in the oral cavity. Saudi Pharmaceutical Journal, 2016; 24, 515-524*

Defensinas: Son péptidos antimicrobianos catiónicos, de bajo peso molecular, compuestas de 29 a 47 aminoácidos, se descubrieron en la época de los ochentas como péptidos ricos en cisteína dentro de los gránulos de neutrófilos y macrófagos en altas concentraciones con capacidad de causar lisis en células Gram positivas, Gram negativas y también con capacidad antifúngica (Diamond *et al.*, 2011). Las defensinas tienen una estructura caracterizada por enlaces disulfuro, poseen seis residuos de cisteína que es clave para su función antimicrobiana y se expresan en diferente forma dependiendo del tejido sano o inflamado (Khurshid *et al.*, 2016).

A partir de los neutrófilos humanos y de conejo, se encontró la estructura primaria de las primeras seis defensinas de neutrófilos, actualmente conocidas como α -defensinas. A principios de los 90's, péptidos con estructura similar a las α -defensinas se encontraron en las vías respiratorias de bovinos (Diamond *et al.*, 2011).

En humanos, los péptidos antimicrobianos están representados por un número de moléculas diferentes como las alfa-defensinas (péptidos de neutrófilos humanos), beta-defensinas, catelicidina y algunas quimiocinas. Estos dos tipos de defensinas varían según su longitud, ubicación, posición de la cisteína y plegamiento de las cadenas peptídicas (Abiko *et al.*, 2007). En la cavidad oral, se ha descrito la expresión de péptidos antimicrobianos en todos los tejidos epiteliales, en los odontoblastos de la pulpa dental, en los conductos de las glándulas salivales, en la saliva y en el fluido crevicular gingival (Krisanaprakornkit *et al.*, 2000).

Los AMPs son antibióticos naturales que se encuentran en la saliva, en el epitelio y en neutrófilos que ayudan a mantener el equilibrio entre la salud y la enfermedad como parte de la respuesta inmune innata del huésped. En general, se ha considerado que contribuyen

a la salud de las mucosas; sin embargo, también influyen en la susceptibilidad y el desarrollo de la caries (Dale *et al.*, 2005).

Las β -defensinas humanas (hBD sigla del inglés: Human Beta Defensins) se expresan ampliamente en los tejidos orales, incluido el epitelio gingival (Dunsche *et al.*, 2002), las glándulas y conductos salivales y la saliva (Bonass *et al.*, 1999). Las alfa-defensinas (HNP sigla del inglés: Human Neutrophil Peptides) son uno de los mecanismos para la destrucción microbiana no oxidativa (Ganz *et al.*, 1985).

Las **alfa-defensinas:**

En humanos se han encontrado 6 alfa defensinas, de los cuales 4 han sido descritos como péptidos neutrófilos humanos (HNP sigla del inglés: Human Neutrophil Peptides) tipo 1, 2, 3, 4 que forman parte de los gránulos azurófilos neutrófilos (Cunliffe Robert, 2003) cuya función principal es proteger las mucosas participando en la respuesta inmune natural y adaptativa, modulando la respuesta de las citocinas en monocitos y linfocitos y también, promoviendo respuestas inmunes específicas contra tumores (Grigat *et al.*, 2007). Y los otros dos tipos de alfa defensinas 5 y 6 se encuentran en las células de Paneth de la mucosa intestinal participando en la defensa innata de la mucosa gastrointestinal (Cunliffe Robert, 2003).

De los 6 subtipos de alfa defensinas, los tipo 1, 2 y 3 tienen actividad proinflamatoria e inducen liberación de histamina de los mastocitos, también tienen actividad quimiotáctica para monocitos, células dendríticas inmaduras y linfocitos T a través de receptores que no aún no han podido ser identificados (Yang *et al.*, 2000) (Muller *et al.*, 2002).

Inicialmente las alfa defensinas son producidas como pre-propéptidos compuesto por 75 aminoácidos y dentro de las próximas 4 y 24 horas son procesados a alfa defensinas compuesta por 56 aminoácidos aproximadamente (Rivas *et al.*, 2006).

Las **Beta-defensinas humanas:**

Son péptidos catiónicos pequeños que exhiben actividad antimicrobiana y consisten en tres enlaces disulfuro que enlazan los residuos de cisteína en las posiciones 1 y 5, 2 y 4, y 3 y 6 (Lehrer, 2004). Las beta-defensinas humanas se expresan en diversos tejidos epiteliales

tales como piel, tráquea, intestino, riñón, páncreas, conductos epiteliales de glándulas salivales, tejido gingival y en monocitos, así como en células dendríticas (Bensch *et al.*, 1995) (Dale *et al.*, 2001).

La saliva tiene varias funciones, entre las que se encuentran la lubricación de la cavidad oral, proteger los tejidos orales actuando como barrera de protección ante agentes irritantes, participa en el proceso de deglución de los alimentos, entre otras (Santo *et al.*, 2011). Es considerada como una secreción compleja que proviene de las glándulas salivares mayores (parótida, sublingual, submandibular) con el 93% de su volumen y de las glándulas salivares menores con el 7%, de manera que la saliva cubre todas las regiones de la cavidad oral (Santo *et al.*, 2011). La secreción diaria de saliva oscila entre 700 y 800 ml diarios, con un promedio de 0.3 ml por minuto (Negroni, 2009).

La saliva contiene α -defensinas y β -defensinas. Las α -defensinas (HNP-1,2,3) son secretadas por los neutrófilos, mientras que las β -defensinas (hBD-1,2) experimentan una expresión específica en las células del conducto salival. El aumento del número de neutrófilos en la sangre afecta un aumento en la concentración de α -defensinas en la saliva (Shiomi *et al.*, 1993).

Las glándulas salivares secretan baja cantidad de defensinas producidas por células epiteliales y por neutrófilos, algunas de éstas están relacionadas con citocinas inflamatorias, deduciendo que las defensinas se activan en condiciones de inflamación (Abiko & Saitoh, 2007).

La concentración de las defensinas en saliva depende del tipo de defensina que sea, las β -defensinas tipo 1 se encuentran en un 150ng/ml y las β -defensinas tipo 2 se encuentran entre 450 ~ 550ng/ml y las β -defensinas tipo 3 se encuentran entre 730ng/ml aproximadamente (Tanida *et al.*, 2007).

La saliva, por sus componentes puede producir un efecto sobre la actividad antimicrobiana, antifúngica y antiviral de las defensinas; uno de estos factores es la concentración de sal, pues las altas concentraciones de sal afectan la actividad antimicrobiana de las β -defensinas

tipo 1 y las β -defensinas tipo 2, pero por otro lado, la β -defensinas tipo 3 tienen una actividad bactericida independientemente de la concentración de sal (Harder *et al.*, 2001).

La gran variación en la concentración de defensinas en la saliva y en su ácido ribonucleico (RNA, sigla del inglés: Ribonucleic Acid) en los tejidos orales podría atribuirse a la organización de sus genes. Los genes para las defensinas alfa y beta se encuentran en un grupo en el cromosoma 8 humano. Varios genes en esta región pueden aparecer como copias repetidas múltiples conociéndose como polimorfismo del número de copias por lo que las diferencias individuales en la cantidad de defensinas alfa y beta pueden estar genéticamente determinadas (Hollox *et al.*, 2003).

El epitelio oral está protegido por la saliva, que contiene proteínas protectoras y péptidos antimicrobianos, entre ellos las defensinas que actúan en la respuesta inmune natural/innata del huésped (Shimono *et al.*, 2003).

El HNP1-3 en la saliva podría contribuir a la resistencia a la caries mediante propiedades antimicrobianas directas (ya sea solo o en combinación con otros componentes de la saliva) o evitando la formación de biopelículas en la superficie del diente mediante su capacidad de unirse a las membranas externas bacterianas. La baja fuerza iónica en la saliva es conducente a la actividad antimicrobiana y, por lo tanto, puede afectar la flora de la cavidad oral y ejercer un efecto beneficioso sobre la salud dental. Además, las defensinas alfa y beta tienen otros efectos inmunomoduladores y quimioterapéuticos, y los individuos con alta expresión pueden beneficiarse de estos efectos. La correlación inversa de HNP1-3 con la experiencia de caries sugiere su posible efecto protector. Por el contrario, los niveles bajos de HNP1-3 pueden dar como resultado una mayor susceptibilidad a la caries (Ouhara *et al.*, 2005).

En la **mucosa oral**:

Se pueden encontrar hBD1 y hBD2 respectivamente, en donde hBD1 se observa en mucosa oral sana a nivel del margen gingival con mayor presencia de biofilm dental y en el epitelio del surco cuando hay presencia de inflamación, actuando como bactericidas ante patógenos

como *Capnocytophaga spp*, *Candida albicans*, virus herpes simple tipo 1, entre otros (Michea *et al.*, 2016).

Por otro lado las hBD2 y hBD3 se pueden encontrar expresadas en tejidos orales sanos e inflamados, específicamente en el epitelio gingival (Abiko *et al.*, 2007), por lo que juegan un papel importante en la respuesta inmune innata de la cavidad oral pues mantienen un estado de salud entre el tejido conectivo y el epitelio gingival aun cuando hay presencia de patologías. La acción antimicrobiana y bactericida de las defensinas con amplio espectro ante bacterias Gram positivas y Gram negativas sirven para atacar lesiones infecciosas comunes que se presentan en la mucosa oral, como lesiones aftosas (estomatitis aftosa, estomatitis necrotizante), pénfigo (Abiko *et al.*, 2007) que se caracteriza por la presencia de vesículas y ampollas en piel y mucosas por acción de los anticuerpos contra proteínas específicas en las células del epitelio (Jiménez *et al.*, 2004).

El epitelio oral sirve como barrera de protección mecánica ante los diferentes tipos de microorganismos que se encuentran en la cavidad oral actuando como un mecanismo de defensa primaria (Santo *et al.*, 2011). Esta barrera mecánica junto con la inmunidad innata, inmunidad adaptativa hacen parte de los tres tipos de barreras protectoras que tiene el epitelio (Abiko *et al.*, 2007).

La barrera mecánica está compuesta por queratinocitos estratificados con diferentes grados de queratinización para formar una barrera reforzada, haciendo parte de la inmunidad innata del epitelio que va a actuar frente a una infección bacteriana. Estos queratinocitos van a secretar péptidos antimicrobianos entre los que se encuentran las β -defensinas (Abiko *et al.*, 2007).

Las defensinas de tipo alfa son sintetizadas por los neutrófilos ya que forman parte de sus gránulos y se han encontrado en la saliva tanto en estados de salud como en enfermedad. Las beta-defensinas se expresan en las células epiteliales de diferentes mucosas, entre ellas, la mucosa oral (Almaguer & Villagómez, 2018)

Entre las funciones de las α -Defensinas se encuentran que son las encargadas de atraer selectivamente los linfocitos TCD4 vírgenes y células dendríticas inmaduras por medio de un receptor acoplado a proteína G (Yang *et al.*, 2000); por otro lado, estimulan la

degranulación de mastocitos (Befus *et al.*, 1999), regulan la activación del sistemas del complemento y potencian la fagocitosis de los macrófagos (Ichinose *et al.*, 1996).

Las beta-defensinas humanas 1 (hBD-1) se expresan en los queratinocitos orales y pueden ser modulados por la inflamación, mientras que las beta-defensinas humanas 2 y 3 (hBD-2 y hBD-3) son reguladas y expresadas por estímulos proinflamatorios como interleucina 1 beta (IL-1 β , sigla del inglés: Interleukin 1 beta), que juega un papel importante en la defensa del organismo frente a microorganismos patógenos como los virus o bacterias y también actúan en la regulación del daño del tejido (Dinarello, 2009); el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , sigla del inglés: Tumor Necrosis Factor Alpha) que al producirse un daño tisular, éste desarrolla una acción a nivel celular favoreciendo la migración de linfocitos y neutrófilos, y a nivel tisular produciendo remodelación y recuperación del tejido dañado (Herrera *et al.*, 2002) e interferón gamma (IFN- γ , sigla del inglés: Interferon gamma) que es una citocina que actúa en la regulación de la respuesta inmune ante patógenos, especialmente virus (Abiko *et. al.*, 2007).

Por lo que se puede decir que la función principal de hBD-1 es evitar que las bacterias comensales se conviertan en patógenos oportunistas; y la de hBD-2 y hBD-3 es ser más eficaces contra los patógenos (Daley & Fredericks, 2005)

Las β -defensinas también tienen acción antifúngica frente a diferentes familias de *Candida spp*; específicamente, hBD-2 y hBD-3 que actúan frente a microorganismos aerobios ya que éstos son más susceptibles que los microorganismos anaerobios (Joly *et al.*, 2004); hBD-2 tiene actividad antifúngica contra *Candida albicans* y *Candida tropicalis*, en cambio, hBD-3 tiene actividad contra otras *Candida spp* (Daley & Fredericks, 2005).

Otra de las funciones de las β - defensinas es atraer monocitos, por lo que puede generar una respuesta local ante infecciones microbianas y virales potencializando su importancia para reparar sitios lesionados de la mucosa ya que exhiben actividad del factor de crecimiento. En cuanto a los virus, las defensinas pueden inactivar a varios de éstos que tengan envoltura para que no penetren la superficie de la mucosa (Mathews *et al.*, 1999)

Las células epiteliales son las encargadas de señalar las células de Langerhans que son las células presentadoras de antígenos en el epitelio, por medio de citocinas, quimiocinas y β -defensinas para activar la respuesta inmune innata y la adaptativa (Yang *et al.*, 1999).

Específicamente, la defensinas que actúan como quimioattractantes para las células dendríticas y los linfocitos T, son las hBD-1 y hBD-2; y para las células dendríticas inmaduras, las defensinas actúan como ligando para el receptor de quimiocinas 6 (CCR6, siglas del inglés: Chemokine Receptor Type 6) que está acoplado a la proteína G que al activarse produce la maduración de las células dendríticas (Yang *et al.*, 1999).

Las β -defensinas humanas se expresan en el epitelio escamoso estratificado junto con la diferenciación de los queratinocitos orales. Ésta expresión es más marcada en la parte superior del epitelio estratificado y la capa de queratina puede ser el lugar donde se encuentran las defensinas (Abiko *et al.*, Saitoh, 2007)

En el **periodonto**:

El tejido periodontal está formado por epitelio escamoso estratificado con uniones intercelulares estrechas, el epitelio gingival y capas de células epiteliales considerado como el epitelio de unión. El epitelio de unión se une al diente a través de hemidesmosomas, por lo tanto los espacios intercelulares son más anchos en el epitelio de unión, lo que permite el paso de fluido crevicular el cual contiene neutrófilos. Por lo tanto esa área es más susceptible a la invasión de bacterias periodontopatógenas que se encuentran en el biofilm dental. La aparición de enfermedades periodontales como gingivitis y periodontitis, es el resultado de una mala higiene oral y promueve la formación del biofilm dental. La inflamación periodontal se da por el cambio de la composición bacteriana en el tejido dental, apareciendo bacterias gram positivas y aerobias y gramnegativa y anaeróbica. Por lo tanto habrá un desequilibrio que conduce a reacciones inflamatorias en la zona del epitelio de unión., y las bacterias patógenas invadirán más fácil los tejidos profundos y empezar a crecer en sitios subgingivales (Dommisch, 2000).

En los humanos se clasifican en dos subtipos: alfa defensinas y beta-defensinas . Las alfa defensinas tienen diferentes tipos, sin embargo las que se encuentran en el periodonto son los péptidos de neutrófilos humanos. Estos últimos se encuentran en niveles altos en pacientes con periodontitis crónica y periodontitis agresiva en comparación con pacientes sanos. Las alfa defensinas se localizan en el epitelio de unión y en el fluido crevicular gingival, estas forman parte de los mecanismos microbianos no oxidativos y se sintetizan como precursores que se activan por escisión proteolítica (Dommisch, 2000).

Las beta-defensinas humanas en el epitelio gingival se expresan en la capa espinosa, granular, sin embargo no se expresan en el epitelio de unión. Cuando existe una inflamación periodontal, la expresión de la beta defensina 1 y 2 es menor en pacientes con gingivitis comparado con pacientes sanos, mientras que la beta defensina 3 se expresa a niveles similares en tejido gingival sano e inflamado. Sin embargo la cantidad de ácido ribonucleico en las beta-defensinas es mayor en gingivitis y periodontitis que en el tejido gingival sano (Dommisch, 2000).

El gen de la beta defensina 2 se expresó con mayor fuerza en muestras de pacientes con periodontitis agresiva comparando con muestras de pacientes con gingivitis y periodontitis crónica. También se evaluaron muestras de pacientes con periimplantitis, donde se evidencio que la beta defensina 1 se expresó con mayor fuerza en comparación con la beta defensina 2. La concentración en saliva de la beta defensina 2 fue mayor en muestras de pacientes con periodontitis crónica comparado con muestras de individuos sanos. Las beta-defensinas tienen un amplio espectro antimicrobiano a través de membranas de células microbianas despolarizantes y permeabilizantes. La beta defensina 1 presenta debilidad ante las bacterias Gram negativas a comparación de las beta defensina 2 que es altamente efectiva contra esas bacterias. La beta defensina 2 tiene capacidad antimicrobiana eficaz contra especies de bacterias Gram positivas y Gram negativas y ante hongos como *Candida albicans* (Dommisch, 2000).

La susceptibilidad de las bacterias presentes en cavidad oral a las beta-defensinas va a depender de las especies bacterianas y de la cepa bacteriana. Se ha demostrado que las beta-defensinas tienen un gran potencial antimicrobiano ante los patógenos periodontales.

Las tres beta-defensinas son activas ante *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, pero con variaciones inter peptídicas. La beta defensina 3 es efectiva contra bacterias del complejo rojo como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum*. Esta beta defensina tiene una mayor actividad antimicrobiana ante estas bacterias comparándola con la beta defensina 1 y 2. Se ha comprobado por medio de diversos estudios, que las proteasas tipo tripsina de *Porphyromonas gingivalis*, pueden degradar enzimáticamente a las beta-defensinas 1, 2 y 3. Además, las treponemas orales como *Treponema denticola*, *Treponema vincentii* y *Treponema medio*, son resistentes a las beta-defensinas 1, 2 y 3. Estas bacterias son consideradas como algunos de los microorganismos importantes durante el desarrollo de las enfermedades periodontales graves, ya que poseen una alta resistencia a las beta-defensinas y pueden contribuir a la destrucción periodontal progresiva. Las defensinas juegan un papel fundamental en la respuesta inmune del huésped innato en los sitios periodontales, cumpliendo funciones antimicrobianas, como mediadores que asocian respuestas inmunes innatas y adaptativas. Por ello es importante su comprensión para desarrollar estrategias diagnósticas, preventivas y terapéuticas para enfermedades periodontales (Dommisch, 2000).

La periodontitis crónica generalizada es una enfermedad inflamatoria crónica la cual es inducida por periodontopatógenos específicos; se ha evidenciado que existen factores genéticos y ambientales que actúan en la aparición de esta enfermedad e influyen en su extensión y gravedad. Así mismo, la periodontitis está relacionada con la aparición de enfermedades y afecciones sistémicas, entre ellas, las cardiopatías y afecciones cerebrovasculares y coronarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y psoriasis. Por ello es importante identificar los factores de riesgo de cada paciente, para poder prevenir y determinar un tratamiento adecuado, limitando el riesgo de aparición de otras enfermedades sistémicas asociadas. Las beta-defensinas, en específico la 2, regula la quimiotaxis de células inmunes, vincula la inmunidad innata y adaptativa, modula la proliferación y migración de queratinocitos. Se ha demostrado que el suero de pacientes con periodontitis contiene menos beta defensina 2 que el de los pacientes con tejido gingival sano. Las citocinas inflamatorias pueden regular la producción de beta-defensinas 2 y tienen un mayor impacto sobre las bacterias (Jaradat *et al.*, 2013).

La función biológica de la beta defensina 2 es muy amplia, ya que además de su actividad antimicrobiana, posee actividades inmunomoduladoras tales como la regulación del proceso proinflamatorio, el reclutamiento de células inmunitarias adaptativas y cicatrización de heridas tisulares. Cuando beta defensina 4 no se expresa adecuadamente, la producción de la beta defensina 2 se va ver alterada, lo cual ocasiona una respuesta desequilibrada local del sistema inmune del huésped, ese desequilibrio ocasiona una falla en la homeostasis y facilita la continuación y progresión de la destrucción del periodonto. El perfil genético de los péptidos antimicrobianos es importante, ya que su alteración, puede contribuir en la progresión de la enfermedad. Las alteraciones en el perfil genético puede ocasionar un desequilibrio en los niveles de péptidos antimicrobianos, lo que conduce a una susceptibilidad a enfermedades inflamatorias. Se ha evidenciado que la presencia de un polimorfismo en el gen de la beta defensina 1, ocasiona una protección de la *Candida spp*, la cual está presente en pacientes con diabetes mellitus tipo I a comparación de pacientes sanos. Además se ha demostrado que el mismo polimorfismo da como resultado mayores niveles de ácido ribonucleico de la beta defensina 1. Esto ha demostrado que los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes que codifican para las beta-defensinas podrían ser protectores o podrían aumentar la susceptibilidad a la enfermedad (Jaradat *et al.*, 2013).

Las beta-defensinas exhiben funciones similares a las de las quimiocinas. Por ejemplo, la beta defensina 2 actúa como quimioattractante para las células dendríticas, las células T y los neutrófilos. Además induce la migración de mastocitos y provoca la degranulación de los mastocitos liberando histamina. Otra de las funciones importantes, es la mejora en la síntesis de interleucinas y prostaglandinas en varios tipos de células diferentes. Por lo tanto pueden contribuir significativamente en la etiopatogenia de la periodontitis (Jaradat *et al.*, 2013).

Se detectan en los neutrófilos polimorfonucleares presentes en el epitelio de unión (Dale *et al.*, 2001). Los polimorfonucleares neutrófilos, y por lo tanto los péptidos antimicrobianos derivados de estos, también están presentes en el fluido crevicular gingival, y se reportó que las alfa-defensinas 1-3, se encuentran en niveles más altos (60 veces) en pacientes con

periodontitis crónica, así como en pacientes con periodontitis agresiva (15 veces) en comparación con individuos sanos (Dommisch *et al.*, 2009) (Puklo *et al.*, 2008).

Otro aspecto de gran importancia que cabe resaltar a la hora de hablar de un balance en la cavidad oral, el periodonto y las defensinas, es esa respuesta inmune que se genera en el sistema en donde diferentes elementos juegan un papel en beneficio o en contra, se ha comprobado que una manera que utiliza el organismo es la inmunosupresión o también bloquear la producción de β -defensinas. Se demostró que existe una disminución de estas cuando se expone a un alto nivel de potasio sumado a placa bacteriana, con eso se confirma que el patógeno *Treponema Denticola* genera un tipo de supresión de las β -defensinas en las células del epitelio gingival. Debido a esto, existe un aumento en la proliferación de bacterias que desencadenan la enfermedad periodontal (Puklo *et al.*, 2008).

En la **caries**:

La caries es una enfermedad crónica que resulta de la interacción de bacterias orales en los tejidos del diente como el esmalte y la dentina. Luego de esto, los microorganismos desencadenan respuestas inflamatorias en la pulpa dental. Esto puede conllevar a la curación de la pulpa si la infección no es tan grave después de haber extraído los tejidos del esmalte y la dentina infectados del diente. Sin embargo, la inflamación crónica a menudo persiste en la pulpa a pesar del tratamiento realizado, lo que implica la pérdida permanente de tejido y minimiza la capacidad de reparación. Para la curación completa de los dientes, se requiere la formación de una barrera de dentina terciaria/reparadora a distancia y proteger la pulpa de agentes infecciosos y materiales restauradores (Farges *et al.*, 2015).

Las β -defensinas poseen un papel importante en la defensa del huésped innato contra la invasión bacteriana, acelerando respuestas inmunes adaptativas en la pulpa dental humana. (Kim *et al.*, 2010) (Lee *et al.*, 2011). El mecanismo de acción del receptor de señal de citocina-quimiocina, los componentes bacterianos de la caries liberan citocinas y quimiocinas de los odontoblastos, y las células dendríticas o los macrófagos a través de los receptores de Tipo Toll (TLRs, sigla del inglés: Toll-like Receptors). Las citocinas proinflamatorias como IL-1 β (IL-1 β , sigla del inglés: Interleukin 1 beta) y TNF- α (TNF- α ,

sigla del inglés: Tumor Necrosis Factor Alpha), que son secretadas por estas células, actúan como señales autocrinas y paracrinas para aumentar la producción de AMPs por los odontoblastos. Cuando es comparado con pulpas dentales sanas, los genes hBD-1 y hBD-4 se identifican en pulpas inflamadas (Paris *et al.*, 2009). La expresión de hBD-2 está controlada por la señalización de TLR en células de pulpa dental (Lee *et al.*, 2012).

Los odontoblastos son una de las primeras células de la pulpa que son encontradas por los patógenos de la dentina debido a su interfaz pulpa-dentina y la incorporación de sus largos procesos celulares en los túbulos de la dentina. Debido a esto, se ha definido la hipótesis de que en el diente, representan la primera línea de defensa biológicamente activa para el huésped (Veerayutthwilai *et al.*, 2007).

La producción de quimiocinas por los odontoblastos después de la interacción bacteriana podría atraer células inmunes a la capa del odontoblasto debajo de la lesión cariosa (Farges *et al.* 2003). Sin embargo, cuando la dentina está siendo desmineralizada por caries, las células dendríticas inmaduras se acumulan en una etapa temprana en la interfaz dentina-pulpa en una ubicación estratégica para capturar antígenos extraños. Luego se produce una acumulación progresiva y secuencial de células T (= linfocitos T), macrófagos, neutrófilos y células B (= linfocitos B) en la pulpa, concomitantemente con la profundización de la lesión de la dentina, el aumento de la lesión bacteriana y desarrollo del proceso inflamatorio pulpar (Hahn *et al.*, 2007).

Una de las principales consecuencias de la activación de TLR es la regulación positiva de los efectores de inmunidad innata, incluidos los agentes antimicrobianos y las citocinas y quimiocinas proinflamatorias que reclutan y activan células inmunes/inflamatorias residentes en el tejido y transmitidas por la sangre (Viola *et al.*, 2008) (Turner *et al.*, 2014).

TLR2 y TLR4 participan en la detección de bacterias Gram positivas y Gramnegativas, respectivamente, se han detectado previamente en la membrana de la célula odontoblástica en pulpa sana, lo que indica que los odontoblastos están equipados para reconocer estos patógenos cuando se difunden a través de los túbulos dentinarios durante el Infección cariosa (Veerayutthwilai *et al.*, 2007). Se ha demostrado que TLR2 está regulado en odontoblastos debajo de lesiones de caries en comparación con odontoblastos debajo de

dentina sana, lo que sugiere que estas células no solo se adaptan al reconocimiento de bacterias Gram positivas sino que también son capaces de amplificar su respuesta a estos patógenos (Farges *et al.*, 2009).

Se ha encontrado que los odontoblastos producen varios agentes antibacterianos, entre los cuales las beta-defensinas y el óxido nítrico han recibido una atención particular. Las beta-defensinas (BD) son péptidos antimicrobianos catiónicos de amplio espectro que destruyen microorganismos formando microporos en forma de canal que alteran la integridad de la membrana e inducen la filtración del contenido celular (Pazgier *et al.*, 2006) (Mansour *et al.*, 2014). Se producen principalmente por células epiteliales e inmunes para proteger la piel y las mucosas internas de la invasión de patógenos. Mientras que el hBD-1 se expresa generalmente de forma constitutiva, el hBD-2, el hBD-3 y el hBD-4 son inducidos por microorganismos que entran en contacto con las células huésped. Varios estudios *in vitro* han informado que los BD también podrían estar involucrados en la defensa pulpar contra los microorganismos relacionados con la caries. De hecho, se demostró que hBD-2 posee actividad antibacteriana contra *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus casei* (Shiba H, *et al.*, 2003) (Lee *et al.*, 2012) y hBD-3 exhibió actividad antibacteriana contra biopelículas maduras que contienen *Actinomyces naeslundii*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus mutans* y *Enterococcus faecalis* (Lee *et al.*, 2013).

El efecto proinflamatorio de hBD-2 podría aumentarse por el hecho de que quimioatraye el antígeno inmune presentando células dendríticas (DC, siglas del inglés: Dendritic Cell), macrófagos, células T de memoria CD4 + y células asesinas naturales (NK, siglas del inglés: Natural Killer) al unirse a los receptores de quimioquinas de la superficie celular (Semple *et al.*, 2012). *In vitro*, la expresión del gen odontoblasto hBD-2 no se modificó por la activación de TLR2 en un modelo de cultivo de órganos dentales, mientras que los genes hBD-1 y hBD-3 estaban regulados a la baja (Veerayutthwilai *et al.*, 2007). La expresión del gen hBD-2 se reguló al alza tras la activación de TLR4, lo que sugiere que los odontoblastos producen de forma diferente los hBD para combatir las bacterias grampositivas y gramnegativas. Los estudios *in vivo* han revelado que los odontoblastos en pulpa sana sintetizan mediadores de la inflamación hBD-1 y, en menor medida hBD-2 (Dommisch *et al.*, 2005) (Paris *et al.*, 2009).

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Consolidar en un solo documento todas las relaciones que se puedan encontrar en la literatura entre las defensinas, su función y mecanismos en cavidad oral tanto en condiciones normales y como en patológicas.

Objetivos específicos

- Reconocer los tipos de defensinas que se pueden encontrar expresadas en tejidos orales sanos y tejidos orales inflamados de la mucosa oral
- Analizar y establecer basados en la literatura qué interacción tiene las defensinas que se encuentran en la cavidad oral con los tejidos periodontales
- Determinar el papel que cumplen las defensinas encontradas en la cavidad oral ante lesiones de caries dental.

METODOLOGÍA PARA EL DESARROLLO DE LA REVISIÓN

a. Tipo de estudio: Revisión narrativa

1. Pregunta de la revisión

¿Qué relación tienen las defensinas en las patologías que se manifiestan en la cavidad oral y cuáles están involucradas?

2. Estructura de la revisión:

- Introducción/objetivo
- Metodología de búsqueda de Información
- Péptidos antimicrobianos
- Mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos
- Defensinas en saliva
- Defensinas en mucosa oral
- Defensinas en el periodonto
- Defensinas en caries (complejo dentino-pulpar)

3. Búsqueda de información:

a. Selección de palabras claves por temática

Tabla 1. SELECCIÓN DE PALABRAS CLAVES POR TEMÁTICA DE REVISIÓN		
Variable	Palabras claves	
Defensinas	Palabra/término clave	Beta-defensinas Alfa defensinas
	Términos [MeSH] inglés	Beta-defensins alpha-Defensins
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Beta- defensinas Alfa- defensinas
Péptidos antimicrobianos	Palabra/término clave	Péptidos antimicrobianos
	Términos [MeSH] inglés	Antimicrobial Peptides, Neutrophil Neutrophil Antimicrobial Peptides Peptides, Neutrophil Antimicrobial
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Péptidos Antimicrobianos, Neutrófilos Péptidos antimicrobianos neutrófilos Péptidos, Antimicrobiano de neutrófilos
Periodontitis	Palabra/término clave	Aggressive periodontitis human β -defensin-2 periodontal disease smoking
	Términos [MeSH] inglés	Defensins Periodontal disease Beta defensins

		Alpha defensins
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Defensinas Enfermedad periodontal Bea defensinas Alfa defensinas
Mucosa oral	Palabra/término clave	Mucosa oral Epitelio oral
	Términos [MeSH] inglés	Oral Mucosa Buccal Mucosa Mouth mucosa
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Mucosa oral Epitelio oral
Caries dental	Palabra/término clave	Caries dental
	Términos [MeSH] inglés	Dental caries
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Caries dental

b. Estructuración de estrategia de búsqueda por temática

Tabla 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	
Temática	Defensinas
	#1: (((Defensins) OR alpha-Defensins) OR beta-Defensins) AND Mouth mucosa #2: (((alpha-Defensins) OR beta-Defensins) AND periodontitis) #3: #1 AND #2 4# alpha-defensin[All Fields] AND ("dental caries"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "caries"[All Fields]) OR "dental caries"[All Fields] OR "caries"[All Fields])
Temática	Defensinas en mucosa oral
	#1: defensin AND (oral mucosa OR oral epithelium OR mouth mucosa) NOT (periodontium OR dentin OR dental pulp OR caries)
Temática	Defensinas en periodonto
	#1: defensin AND (periodontal ligament OR periodontium OR periodontal fiber) NOT (oral mucosa OR oral cancer OR gingival tissue)
Temática	Defensinas en caries dental
	#1: Beta defensins AND (dentin OR pulp OR caries OR dental) NOT (mucosa OR periodontium OR cancer OR gingival OR disease) #2: Beta defensins OR b-defensins OR DEFB1 AND "caries" NOT periodontium NOT mucosa NOT pulp #3: Beta defensins OR b-defensins AND dental caries

c. Resultados de aplicación de estrategia de búsqueda por temática en bases de datos (Pubmed -Embase)

Tabla 3. REPORTE DE RESULTADO DE ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA POR TEMÁTICA PARA PUBMED			
Sort by (Ordenar por) :		Relevance	Fecha: 28 Marzo 2017
Temática		Defensinas	
Búsqueda	Algoritmos	Cantidad de artículos encontrados	Cantidad por título y/o abstract
#1	(((Defensins) OR alpha-Defensins) OR beta-Defensins) AND Mouth mucosa	65	
#2	(((alpha-Defensins) OR beta-Defensins) AND periodontitis)	88	
#3	#1 AND #2 (((Defensins) OR alpha-Defensins) OR beta-Defensins) AND Mouth mucosa AND (((alpha-Defensins) OR beta-Defensins) AND periodontitis)	8	
#4	alpha-defensin[All Fields] AND ("dental caries"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "caries"[All Fields]) OR "dental caries"[All Fields] OR "caries"[All Fields])	2	
Temática		Defensinas en mucosa oral	
Búsqueda	Algoritmos	Cantidad de artículos encontrados	Cantidad por título y/o abstract
#1	defensin AND (oral mucosa OR oral epithelium OR mouth mucosa) NOT (periodontium OR dentin OR dental pulp OR caries)	152	
Temática		Defensinas en el periodonto	
Búsqueda	Algoritmos	Cantidad de artículos encontrados	Cantidad por título y/o abstract
#1	defensin AND (periodontal ligament OR periodontium OR periodontal fiber) NOT (oral mucosa OR oral cancer OR gingival tissue)	58	
Temática		Defensinas en caries dental	
Búsqueda	Algoritmos	Cantidad de artículos encontrados	Cantidad por título y/o abstract
#1	Beta defensins AND (dentin OR pulp OR caries OR dental) NOT (mucosa OR periodontium OR cancer OR gingival OR disease)	69	
#2	Beta defensins OR b-defensins OR DEFB1 AND "caries" NOT periodontium NOT mucosa NOT pulp	17	
#3	Beta defensins OR b-defensins AND dental caries	19	

d. Preselección de artículos por temática

Tabla 4. Preselección de artículos por temática	
TEMATICA	Defensinas
BASE DE DATOS	PUBMED
Artículos preseleccionados Referencia -estilo Vancouver y abstract	
<p>Yoshihiro Abiko, Masto Saitoh, Michiko Nishimura, Mami Yamazaki, Daisuke Sawamura, Tohru Kaku; Role of b-defensins in oral epithelial health and disease. Med Mol Morphol (2007) 40:179–184</p> <p>Abstract : The oral epithelium functions as a mechanical and protective barrier to resist bacterial infection. β-Defensins are a group of antimicrobial peptides mainly produced by epithelial cells of many organs including skin, lung, kidney, pancreas, uterus, eye, and nasal and oral mucosa. This review focuses on β-defensins (BDs) in oral epithelia and discusses their importance in oral epithelial health and disease. BDs exhibit antimicrobial activity against oral microbes including periodontitis-related bacteria, Candida, and papilloma virus. Alternative expression of BDs was observed in oral epithelial diseases, including oral inflammatory lesions with and without microbial infection and oral cancer. BDs may be useful in the treatment of oral infectious diseases, ulcerative lesions, and cancer. BDs play an important role in protection against oral microbes and may be used in clinical applications.</p> <p>Key words: β-defensins · Antimicrobial peptide · Oral epithelial diseases</p>	
<p>Chung WO ¹, Dommisch H, Yin L, Dale BA . Expression of Defensins in Gingiva and Their Role in Periodontal Health and Disease. Current Pharmaceutical Design (2007) 13: 3073.</p> <p>Abstract: Oral epithelium is a stratified squamous epithelium that functions as the barrier between the outside environment and the host. In the oral cavity, epithelial tissues are constantly exposed to a variety of bacteria, but most individuals maintain healthy homeostasis. Epithelial cells contribute to the innate host response, and antimicrobial peptide expression in all human epithelia, including oral epithelia, is an important part of this epithelial function. These antimicrobial peptides have a broad spectrum of activity against both Gramnegative and Gram-positive bacteria as well as against yeast and viruses. In humans these antimicrobial peptides include defensins and a cathelicidin family member LL-37 in skin and oral mucosa and other epithelia. The human defensins include the α-defensins of intestinal and neutrophil origin, and the β-defensins of skin and oral mucosa and other epithelia. Present studies have identified specific signaling routes that pathogens and commensals take in stimulating these innate immune responses, and this may open the way for development of new therapeutic agents for periodontal diseases.</p> <p>Keywords: Antimicrobial peptides, defensins, innate immunity, periodontitis, oral health, oral bacteria, NFκB, MAPK</p>	
Artículos relacionados encontrados Listado de artículos Referencia -estilo Vancouver y abstract	
<p>J Dent Res. 2013 Nov;92(11):1035-40. doi: 10.1177/0022034513504217. Epub 2013 Sep 9. Beta-defensin-2 genomic copy number variation and chronic periodontitis.</p> <p>Abstract Chronic periodontitis (ChP) is a multifactorial disease influenced by microbial and host genetic variability; however, the role of beta-defensin-2 genomic (DEFB4) copy number (CN) variation (V) in ChP remains unknown. The association of the occurrence and severity of ChP and DEFB4 CNV was analyzed. Our study included 227 unrelated Caucasians, that is, 136 ChP patients (combined ChP) and 91 control individuals. The combined ChP group was subdivided into the severe ChP and slight-to-moderate ChP subgroups. To determine DEFB4 CNV, we isolated genomic DNA samples and analyzed them by relative quantitation using the comparative CT method. The serum beta-defensin-2 (hBD-2) level was determined via ELISA. The distribution pattern and mean DEFB4 CN did not differ significantly in combined ChP cases vs. the controls; however, the mean DEFB4 CN in the severe ChP group differed significantly from those for the control and slight-to-moderate ChP groups. Low DEFB4 CN increased the risk of severe ChP by about 3-fold. DEFB4 CN was inversely associated with average attachment loss. Mean serum hBD-2 levels were highest in the controls, followed by the slight-to-moderate ChP group and the severe ChP group. The results suggested an association between decreased DEFB4 CN and serum hBD-2 levels and periodontitis severity.</p> <p>KEYWORDS: biomarkers; case-control studies; gene dosage; genetic polymorphism; molecular genetics; periodontal diseases</p>	

J Oral Pathol Med. 2013 Jan;42(1):53-60. doi: 10.1111/j.1600-0714.2012.01183.x. Epub 2012 Jun 9. Oral human β -defensin 2 in HIV-infected subjects with long-term use of antiretroviral therapy.

Abstract

BACKGROUND:

The objectives of this study were to determine (i) oral hBD2 expression in HIV-infected subjects compared with non-HIV controls, (ii) the expression of oral hBD2 in HIV-infected subjects with antiretroviral therapy (ART) compared with those without ART, and (iii) factors associated with the expression of oral hBD2.

METHODS:

Oral examination and punched biopsy on buccal mucosa were performed in HIV-infected subjects with and without ART, and non-HIV individuals. The expression of hBD2 mRNA was determined by quantitative real-time PCR. Saliva samples of both unstimulated and stimulated saliva were collected and analyzed for hBD2 levels using ELISA. Student's t-test and nonparametric multi-way ANOVA test were used for comparison of measurements between or among groups.

RESULTS:

One hundred and fifty-seven HIV-infected subjects were enrolled: 99 on ART (age range, 23-57 years; mean 39 years), 58 not on ART (age range, 20-59 years; mean 34 years), and 50 non-HIV controls (age range, 19-59 years; mean 36 years). The most common ART regimen was two nucleoside reverse transcriptase inhibitors + one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Salivary levels of hBD2 were significantly increased in HIV infection ($P < 0.001$). The levels of hBD2 in stimulated saliva were also found to be significantly different between HIV-infected subjects who were and were not on ART ($P < 0.001$). No significant difference was observed with the expression of hBD2 mRNA.

CONCLUSION:

Oral innate immunity is affected by HIV infection and use of ART. Salivary hBD2 levels may be the useful biomarkers to monitor those on long-term ART who are at risk of developing oral infections and malignant transformation.

4. Selección final de artículos por temática (criterios de selección e inclusión de artículos)

La selección de los artículos se hizo obteniéndolos en texto completo mediante la base de datos Pubmed US National Library of Medicine National Institutes of Health y Proquest Central, utilizando como palabras clave: beta defensins, alfa defensins, dental pulp, caries, epithelium, antimicrobial peptides, neutrófilos, defensins, mouth mucosa.

- ✓ Entre los criterios de inclusión se tuvo en cuenta que fueran artículos sobre Revisión de literatura
- ✓ Se encontraron 65, 91, 2, 54, 56, 14, artículos respectivamente.
- ✓ Dentro de la búsqueda no hubo restricciones de lenguaje, ni de fechas de publicación
- ✓ Se excluyeron artículos con reportes de caso y artículos con enfermedades base.

5. Proceso de extracción de información de artículos por temática

Una vez seleccionados los artículos por temática se ordenaron en una tabla de Excel donde se extrajo la siguiente información: Título, año y país, abstract y si trata sobre Beta-

defensinas , Alfa defensinas o sobre Beta y Alfa defensinas; esto con el fin de obtener toda la información necesaria y poder redactar el documento final.

4. RESULTADOS

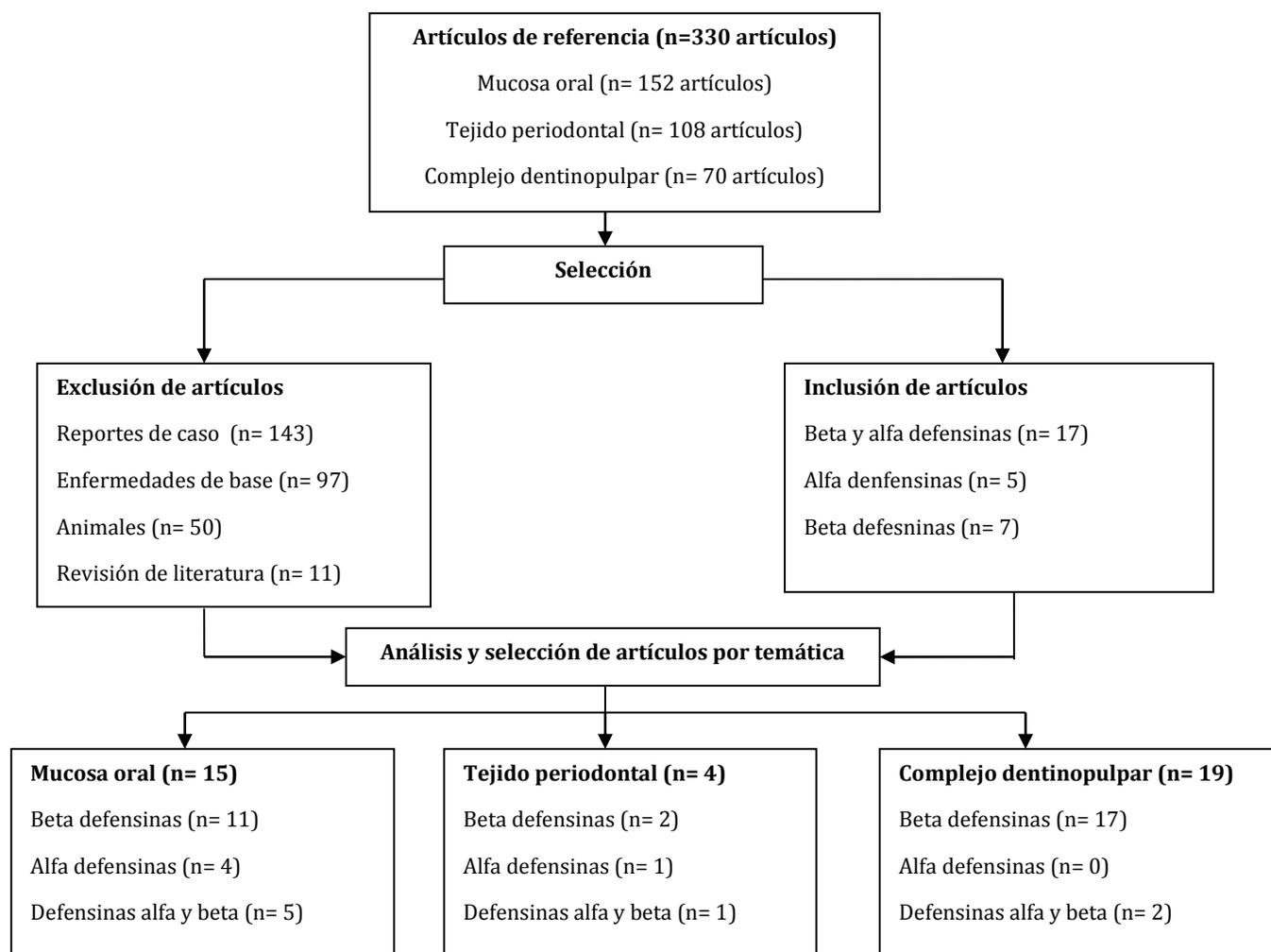
Resumen de proceso de búsqueda de información

Se realizó una revisión avanzada de literatura consultando en las bases de datos Pubmed US National Library of Medicine National Institutes of Health y ProQuest Central, en el que tuvimos en cuenta *defensinas, péptidos antimicrobianos, periodontitis, mucosa oral y caries dental* como palabras clave con sus términos MeSH (Medical Subject Heading) y DeSC (Descriptores en Ciencias de la Salud): “beta-defensins AND alpha-defensins [MeSH Terms]” OR “antimicrobial peptides” [MeSH Terms] AND “periodontal disease”[MeSH Terms] AND “Oral Mucosa[MeSH Terms]” AND “dental caries”[MeSH Terms]. Utilizamos las siguientes estrategias de búsqueda para cada subtema: para ***mucosa oral*** se utilizaron los siguientes algoritmos de búsqueda (Defensins) OR alpha-Defensins) OR beta-Defensins) AND Mouth mucosa); (alpha-Defensins) OR beta-Defensins) AND periodontitis); defensin AND (oral mucosa OR oral epithelium OR mouth mucosa) NOT (periodontium OR dentin OR dental pulp OR caries); para ***caries dental*** los algoritmos utilizados fueron: alpha-defensin[All Fields] AND (“dental caries”[MeSH Terms] OR (“dental”[All Fields] AND “caries”[All Fields]) OR “dental caries”[All Fields] OR “caries”[All Fields]); y por último, para ***tejido periodontal o periodonto*** se usaron los algoritmos: defensin AND (periodontal ligament OR periodontium OR periodontal fiber) NOT (oral mucosa OR oral cancer OR gingival tissue); beta defensins AND (dentin OR pulp OR caries OR dental) NOT (mucosa OR periodontium OR cancer OR gingival OR disease); beta defensins OR b-defensins OR DEFB1 AND “caries” NOT periodontium NOT mucosa NOT pulp; beta defensins OR b-defensins AND dental caries.

Resultados de proceso de extracción de información

En la figura 1 se muestra de manera esquemática el proceso de selección de los artículos donde realizamos una lista de chequeo para poder incluir y excluir de manera ordenada los artículos seleccionados, dentro de la búsqueda no hubo restricciones de lenguaje, ni de fechas de publicación.

Figura 1. Proceso de selección de artículos



Una vez seleccionados los artículos por temática se ordenaron en una tabla de Excel donde se extrajo la siguiente información: Título, año y país, abstract y si trata sobre Beta-defensinas, Alfa defensinas o sobre Beta y Alfa defensinas para Mucosa oral (Tabla 3), Tejido periodontal (Tabla 4) y Caries dental (Tabla 5); esto con el fin de obtener toda la información necesaria y poder redactar el documento final. En caso de ser un artículo de revisión, siempre se tuvo en cuenta la fuente primaria al momento de referenciar y así ampliar más la cantidad de artículos utilizados.

Tabla 3. Artículos finales seleccionados para temática Mucosa Oral en las bases de datos PubMed & Proquest Flow

TITULO	PAÍS/AÑO	BETA DEFENSINA	ALFA DEFENSINA	BETA Y ALFA DEFENSINAS	ABSTRACT
<p>Antimicrobial peptides and lipid mediators: Their role in periodontal diseases</p> <p>María Micheaa, Constanza Briceñoa, Marcela Alcotab, Fermín E. González</p>	Chile, 2016			X	<p>Currently, there is consensus that the damage of the tooth support tissues that occurs during periodontitis is a complex mechanism, in which the presence of specific periodontal pathogens is necessary, but not sufficient, to fully explain the extent and severity of the observed periodontal destruction. Moreover, the destruction of periodontal support tissue is largely the effect of the imbalance in the patient immune response, triggered by periodontal pathogen-derived antigens and virulence factors. The immune response elicited by periodontal pathogenic bacteria includes mechanisms associated with both innate and adaptive responses, where the role of antimicrobial peptides and lipid mediators are related to these two arms of immunity, and have not been fully elucidated in relation to their mechanisms of action against periodontal pathogens. In this review, a discussion is presented on the characteristics of these molecules and their role in periodontal disease in relation to both protection and destruction of tooth supporting tissue during periodontal infection. The relevance of considering these mediators within the complex scenario of the immune response during periodontal diseases is also highlighted, since they are a fundamental part of the host immune response. Periodontal diseases should be analysed in a broader perspective, where the study of these types of molecules involved in the immune response of periodontal tissues, may help to develop new therapeutic approaches to periodontal diseases in the future.</p>
<p>Role of beta-defensins in oral epithelial health and disease.</p> <p>Abiko Y, Saitoh M, Nishimura M, Yamazaki M, Sawamura D, Kaku T.</p>	Japón, 2007	X			<p>The oral epithelium functions as a mechanical and protective barrier to resist bacterial infection. beta-Defensins are a group of antimicrobial peptides mainly produced by epithelial cells of many organs including skin, lung, kidney, pancreas, uterus, eye, and nasal and oral mucosa. This review focuses on beta-defensins (BDs) in oral epithelia and discusses their importance in oral epithelial health and disease. BDs exhibit antimicrobial activity against oral microbes including periodontitis-related bacteria, Candida, and papilloma virus. Alternative expression of BDs was observed in oral epithelial diseases, including oral inflammatory lesions with and without microbial infection and oral cancer. BDs may be useful in the treatment of oral infectious diseases, ulcerative lesions, and cancer. BDs play an important role in protection against</p>

					oral microbes and may be used in clinical applications.
Salivary Defensins and Their Importance in Oral Health and Disease Yoshihiro Abiko and Masato Saitoh	Japón, 2007			X	Saliva contributes significantly to the protective barrier of oral epithelium through its mechanical rinsing action and the unique peptides it contains. Saliva contains several types of antimicrobial peptides, including defensins, which may have an important role in innate host defense. Many types of human defensins have been discovered and characterized in the last decade. This review summarizes the recent literature on salivary defensins and discusses their importance in oral health and disease. Salivary defensins are possibly derived from salivary ductal cells, oral epithelial cells and some blood cells. The antimicrobial activity of defensins may be affected by the components of saliva. Salivary defensin levels can be altered in oral diseases, and therefore may be a useful marker for risk assessment, salivary diagnosis and therapeutic strategies
Production of b-Defensin Antimicrobial Peptides by the Oral Mucosa and Salivary Glands Michael Mathews, Hong Peng Jia, Janet M. Guthmiller, Garrett Losh, Scott Graham, Georgia K. Johnson, Brian F. Tack And Paul B. Mccray	Estados Unidos, 1999			X	b-Defensins are cationic peptides with broad-spectrum antimicrobial activity that are produced by epithelia at mucosal surfaces. Two human b-defensins, HBD-1 and HBD-2, were discovered in 1995 and 1997, respectively. However, little is known about the expression of HBD-1 or HBD-2 in tissues of the oral cavity and whether these proteins are secreted. In this study, we characterized the expression of HBD-1 and HBD-2 mRNAs with in the major salivary glands, tongue, gingiva, and buccal mucosa and detected b-defensin peptides in salivary secretions. Defensin mRNA expression was quantitated by RNase protection assays. HBD-1 mRNA expression was detected in the gingiva, parotid gland, buccal mucosa, and tongue. Expression of HBD-2 mRNA was detected only in the gingival mucosa and was most abundant in tissues with associated inflammation. To test whether b-defensin expression was inducible, gingival keratinocyte cell cultures were treated with interleukin-1b (IL-1b) or bacterial lipopolysaccharide (LPS) for 24 h. HBD-2 expression increased ;16-fold with IL-1b treatment and ;5-fold in the presence of LPS. Western immunoblotting, liquid chromatography, and mass spectrometry were used to identify the HBD-1 and HBD-2 peptides in human saliva. Human b-defensins are expressed in oral tissues, and the proteins are secreted in saliva; HBD-1 expression was constitutive, while HBD-2 expression was induced by IL-1b and LPS. Human b-defensins may play an important role in the innate defenses against oral microorganisms.
β -Defensins: Linking Innate and Adaptive	Estados Unidos, 1999	X			Defensins contribute to host defense by disrupting the cytoplasmic membrane of microorganisms. This report shows that

<p>Immunity Through Dendritic and T Cell CCR6</p> <p>D. Yang, O. Chertov, S. N. Bykovskaia, Q. Chen, M. J. Buffo, J. Shogan, M. Anderson, J. M. Schröder, J. M. Wang</p>					<p>human β-defensins are also chemotactic for immature dendritic cells and memory T cells. Human β-defensin was selectively chemotactic for cells stably transfected to express human CCR6, a chemokine receptor preferentially expressed by immature dendritic cells and memory T cells. The β-defensin-induced chemotaxis was sensitive to pertussis toxin and inhibited by antibodies to CCR6. The binding of iodinated LARC, the chemokine ligand for CCR6, to CCR6-transfected cells was competitively displaced by β-defensin. Thus, β-defensins may promote adaptive immune responses by recruiting dendritic and T cells to the site of microbial invasion through interaction with CCR6.</p>
<p>Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells</p> <p>De Yang Qian Chen Oleg Chertov Joost J. Oppenheim</p>	<p>Estados Unidos, 2000</p>			<p>X</p>	<p>Defensins, a family of cationic, structurally related, antimicrobial peptides, contribute to host defense by disrupting the cytoplasmic membrane of microbes. Here we show that human neutrophil defensins selectively induce the migration of human CD4⁺/CD45RA⁺ naive and CD8⁺, but not CD4⁺/CD45RO⁺ memory, T cells. Moreover, human neutrophil defensins are chemotactic for immature human dendritic cells derived from either CD34⁺progenitors or peripheral blood monocytes. Upon maturation induced by treatment with tumor necrosis factor α (TNF-α), dendritic cells lose their responsiveness to human neutrophil defensins. The chemotactic effect of human neutrophil defensins on both T and dendritic cells is pertussis toxin-sensitive, suggesting that a Gα protein-coupled receptor is responsible. Human neutrophil defensins are also chemotactic for immature murine dendritic cells. These data suggest that, in addition to their antimicrobial role, human neutrophil defensins also contribute to adaptive immunity by mobilizing T cells and dendritic cells.</p>
<p>Antimicrobial Peptides in the Oral Environment: Expression and Function in Health and Disease</p> <p>Beverly A. Dale and L. Page Fredericks</p>	<p>Estados Unidos, 2005</p>			<p>X</p>	<p>The oral cavity is a unique environment in which antimicrobial peptides play a key role in maintaining health and may have future therapeutic applications. Present evidence suggests that α-defensins, β-defensins, LL-37, histatin, and other antimicrobial peptides and proteins have distinct but overlapping roles in maintaining oral health and preventing bacterial, fungal, and viral adherence and infection. The expression of the inducible hBD-2 in normal oral epithelium, in contrast to other epithelia, and the apparent differential signaling in response to commensal and pathogenic organisms, provides new insights into innate immunity in this body site. Commensal bacteria are excellent inducers of hBD-2 in oral epithelial cells, suggesting that the commensal bacterial community acts in a manner to benefit the overall innate immune</p>

					readiness of oral epithelia. This may have major significance for understanding host defense in the complex oral environment.
--	--	--	--	--	---

Tabla 4. Artículos finales seleccionados para temática Tejido Periodontal en las bases de datos PubMed & Proquest Flow

TITULO	PAÍS/AÑO	BETA DEFENSINA	ALFA DEFENSINA	BETA Y ALFA DEFENSINAS	ABSTRACT
Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. Domisch H, Jepsen S.	Singapore, 2015			X	In the oral cavity, the epithelial surfaces are constantly exposed to a large variety of microorganisms, yet most individuals maintain a healthy homeostasis. Maintenance of a healthy status can only be achieved when a balanced interplay between microbial colonization and immune defense mechanisms is sustainable by the host. It is known that oral tissues provide a rigid physical barrier that protects them from bacterial invasion as well as mechanical irritation. In addition, oral epithelial tissues synthesize a chemical barrier in the form of antimicrobial peptides that are effective against oral pathogens. Antimicrobial peptides are proteins smaller than 100 amino acids in length and with molecular mass values typically ranging between 3.5 and 6.5 kDa (50). These small peptides provide a broad spectrum of antimicrobial activity against both gram-positive and gram-negative bacteria, as well as against yeasts and some viruses (63, 101, 120). In humans, antimicrobial peptides are represented by a number of different molecules, for example, alpha-defensins (human neutrophil peptides), beta-defensins, a cathelicidin family member (LL-37) and some C-C as well as C-X-C motif chemokines (63, 101, 167, 201). In the oral cavity, expression of antimicrobial peptides has been reported in all epithelial tissues, in odontoblasts of the dental pulp, in ducts of salivary glands, in saliva and in gingival crevicular fluid. General concepts regarding the action of antimicrobial peptides against microorganisms describe their high affinity to membranes as a result of the presence of positively charged amino acids that allow invasion and accumulation inside membranes, which results in pore formation and disruption of membrane integrity (50). In addition to activity against bacteria and yeasts, antimicrobial peptides exhibit antiviral activity, such as binding to viral particles, which directly affect the viral envelope and/or block virus-receptor

					binding (198).
<p>Oral human β-defensin 2 in HIV-infected subjects with long-term use of antiretroviral therapy.</p> <p>Nittayananta W, Kemapunmanus M.</p>	<p>Tailandia, 2013</p>	<p>X</p>			<p>The objectives of this study were to determine (i) oral hBD2 expression in HIV-infected subjects compared with non-HIV controls, (ii) the expression of oral hBD2 in HIV-infected subjects with antiretroviral therapy (ART) compared with those without ART, and (iii) factors associated with the expression of oral hBD2. METHODS: Oral examination and punched biopsy on buccal mucosa were performed in HIV-infected subjects with and without ART, and non-HIV individuals. The expression of hBD2 mRNA was determined by quantitative real-time PCR. Saliva samples of both un-stimulated and stimulated saliva were collected and analyzed for hBD2 levels using ELISA. Student's t-test and nonparametric multi-way ANOVA test were used for comparison of measurements between or among groups.</p> <p>RESULTS: One hundred and fifty-seven HIV-infected subjects were enrolled: 99 on ART (age range, 23–57 years; mean 39 years), 58 not on ART (age range, 20–59 years; mean 34 years), and 50 non-HIV controls (age range, 19–59 years; mean 36 years). The most common ART regimen was two nucleoside reverse transcriptase inhibitors + one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Salivary levels of hBD2 were significantly increased in HIV infection ($P < 0.001$). The levels of hBD2 in stimulated saliva were also found to be significantly different between HIV-infected subjects who were and were not on ART ($P < 0.001$). No significant difference was observed with the expression of hBD2 mRNA.</p> <p>CONCLUSION: Oral innate immunity is affected by HIV infection and use of ART. Salivary hBD2 levels may be the useful biomarkers to monitor those on long-term ART who are at risk of developing oral infections and malignant transformation.</p>
<p>Beta-defensin-2 genomic copy number variation and chronic periodontitis.</p> <p>Jaradat SW, Hoder-Przyrembel C</p>	<p>Alemania, 2013</p>	<p>X</p>			<p>Chronic periodontitis (ChP) is a multifactorial disease influenced by microbial and host genetic variability; however, the role of beta-defensin-2 genomic (DEFB4) copy number (CN) variation (V) in ChP remains unknown. The association of the occurrence and severity of ChP and DEFB4 CNV was analyzed. Our study included 227 unrelated Caucasians, that is, 136 ChP patients (combined ChP) and 91 control individuals. The combined ChP group was subdivided into the severe ChP and slight-to-moderate ChP subgroups.</p> <p>To determine DEFB4 CNV, we isolated genomic DNA samples and analyzed them by relative quantitation using the</p>

					<p>comparative CT method. The serum beta-defensin-2 (hBD-2) level was determined via ELISA. The distribution pattern and mean DEFB4 CN did not differ significantly in combined ChP cases vs. the controls; however, the mean DEFB4 CN in the severe ChP group differed significantly from those for the control and slight to-moderate ChP groups. Low DEFB4 CN increased the risk of severe ChP by about 3-fold.</p> <p>DEFB4 CN was inversely associated with average attachment loss. Mean serum hBD-2 levels were highest in the controls, followed by the slight-to-moderate ChP group and the severe ChP group.</p> <p>The results suggested an association between decreased DEFB4 CN and serum hBD-2 levels and periodontitis severity</p>
<p>Production of b-Defensin Antimicrobial Peptides by the Oral Mucosa and Salivary Glands</p> <p>Michael Mathews, Hong Peng Jia, Janet M. Guthmiller, Garrett Losh, Scott Graham, Georgia K. Johnson, Brian F. Tack And Paul B. Mccray</p>	<p>Estados Unidos, 1999</p>			<p>X</p>	<p>b-Defensins are cationic peptides with broad-spectrum antimicrobial activity that are produced by epithelia at mucosal surfaces. Two human b-defensins, HBD-1 and HBD-2, were discovered in 1995 and 1997, respectively. However, little is known about the expression of HBD-1 or HBD-2 in tissues of the oral cavity and whether these proteins are secreted. In this study, we characterized the expression of HBD-1 and HBD-2 mRNAs with in the major salivary glands, tongue, gingiva, and buccal mucosa and detected b-defensin peptides in salivary secretions. Defensin mRNA expression was quantitated by RNase protection assays. HBD-1 mRNA expression was detected in the gingiva, parotid gland, buccal mucosa, and tongue. Expression of HBD-2 mRNA was detected only in the gingival mucosa and was most abundant in tissues with associated inflammation. To test whether b-defensin expression was inducible, gingival keratinocyte cell cultures were treated with interleukin-1b (IL-1b) or bacterial lipopolysaccharide (LPS) for 24 h. HBD-2 expression increased ;16-fold with IL-1b treatment and ;5-fold in the presence of LPS. Western immunoblotting, liquid chromatography, and mass spectrometry were used to identify the HBD-1 and HBD-2 peptides in human saliva. Human b-defensins are expressed in oral tissues, and the proteins are secreted in saliva; HBD-1 expression was constitutive, while HBD-2 expression was induced by IL-1b and LPS. Human b-defensins may play an important role in the innate defenses against oral microorganisms.</p>
<p>β-Defensins: Linking Innate and Adaptive</p>	<p>Estados Unidos, 1999</p>	<p>X</p>			<p>Defensins contribute to host defense by disrupting the cytoplasmic membrane of microorganisms. This report shows that</p>

Immunity Through Dendritic and T Cell CCR6					human β -defensins are also chemotactic for immature dendritic cells and memory T cells. Human β -defensin was selectively chemotactic for cells stably transfected to express human CCR6, a chemokine receptor preferentially expressed by immature dendritic cells and memory T cells. The β -defensin-induced chemotaxis was sensitive to pertussis toxin and inhibited by antibodies to CCR6. The binding of iodinated LARC, the chemokine ligand for CCR6, to CCR6-transfected cells was competitively displaced by β -defensin. Thus, β -defensins may promote adaptive immune responses by recruiting dendritic and T cells to the site of microbial invasion through interaction with CCR6.
D. Yang, O. Chertov, S. N. Bykovskaia, Q. Chen, M. J. Buffo, J. Shogan, M. Anderson, J. M. Schröder, J. M. Wang					

Tabla 5. Artículos finales seleccionados para temática Complejo dentinopulpar en las bases de datos PubMed & Proquest Flow

TITULO	PAÍS/AÑO	BETA DEFENSINA	ALFA DEFENSINA	BETA Y ALFA DEFENSINAS	ABSTRACT
Antimicrobial peptides and their interaction with biofilms of medically relevant bacteria Batoni G, Maisetta G, Esin S	Italia, 2016			X	Biofilm-associated infections represent one of the major threats of the modern medicine. Biofilm-forming bacteria are encased in a complex mixture of extracellular polymeric substances (EPS) and acquire properties that render them highly tolerant to conventional antibiotics and host immune response. Therefore, there is a pressing demand of new drugs active against microbial biofilms. In this regard, antimicrobial peptides (AMPs) represent an option taken increasingly in consideration. After dissecting the peculiar biofilm features that may greatly affect the development of new antibiofilm drugs, the present article provides a general overview of the rationale behind the use of AMPs against biofilms of medically relevant bacteria and on the possible mechanisms of AMP-antibiofilm activity. An analysis of the interactions of AMPs with biofilm components, especially those constituting the EPS, and the obstacles and/or opportunities that may arise from such interactions in the development of new AMP-based antibiofilm strategies is also presented and discussed.
Oral Antimicrobial Peptides and Biological Control of Caries Beverly A Dale, Renchuan Tao, Janet R Kimball y Richard J Jurevic	Chicago, 2006			X	The presence of antimicrobial peptides (AMPs) in saliva may be a biological factor that contributes to susceptibility or resistance to caries. This manuscript will review AMPs in saliva, consider their antimicrobial and immunomodulatory functions, and evaluate their potential role in the oral cavity for protection of the tooth surface as well as the oral mucosa. These AMPs are made in salivary gland and duct

					<p>cells and have broad antimicrobial activity. Alpha-defensins and LL37 are also released by neutrophils into the gingival crevicular fluid. Both sources may account for their presence in saliva. A recent study in middle school children aimed to determine a possible correlation between caries prevalence in children and salivary concentrations of the antimicrobial peptides human beta-defensin-3 (hBD-3), the cathelicidin, LL37, and the alpha-defensins. The levels of these AMPs were highly variable in the population. While levels of LL37 and hBD-3 did not correlate with caries experience, the mean alpha-defensin level was significantly higher in children with no caries than in children with caries ($p < 0.005$). We conclude that several types of AMPs that may have a role in oral health are present in unstimulated saliva. Low salivary levels of alpha-defensin may represent a biological factor that contributes to caries susceptibility. Our observation could lead to new ways to prevent caries and to a new tool for caries risk assessment.</p>
<p>Cytokine production by human odontoblast-like cells upon Toll-like receptor-2 engagement</p> <p>Farges JC , Carrouel F , Keller JF , Baudouin C , Msika P , Bleicher F , Staquet MJ</p>	<p>Francia, 2011</p>			<p>X</p>	<p>Recent studies have suggested that odontoblasts are involved in the dental pulp immune response to oral pathogens that invade human dentin during the caries process. How odontoblasts regulate the early inflammatory and immune pulp response to Gram-positive bacteria, which predominate in shallow and moderate dentin caries, is still poorly understood. In this study, we investigated the production of pro- and anti-inflammatory cytokines by odontoblast-like cells upon engagement of Toll-like receptor (TLR) 2, a pattern recognition molecule activated by Gram-positive bacteria components. We used a highly sensitive Milliplex® kit for detecting cytokines released by cells stimulated with lipoteichoic acid (LTA), a cell wall component of Gram-positive bacteria, or with the potent TLR2 synthetic agonist Pam2CSK4. We found that odontoblasts produce the pro-inflammatory cytokines interleukin (IL)-6 and CXCL8, as well as the immunosuppressive cytokine IL-10 in response to TLR2 agonists. GM-CSF, IFN, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-12(p70), IL-13 and TNF- were not detected. These data indicate that TLR2 activation in human odontoblasts selectively induces production of mediators known to influence positively or negatively inflammatory and immune responses in pathogen-challenged tissues. We suggest that these molecules might be important in regulating the fine tuning of the pulp response to Gram-positive bacteria which enter dentin during the caries process.</p>

<p>Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries</p> <p>Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, Cooper PR.</p>	<p>Francia, 2015</p>			<p>X</p>	<p>Dental caries is a chronic infectious disease resulting from the penetration of oral bacteria into the enamel and dentin. Microorganisms subsequently trigger inflammatory responses in the dental pulp. These events can lead to pulp healing if the infection is not too severe following the removal of diseased enamel and dentin tissues and clinical restoration of the tooth. However, chronic inflammation often persists in the pulp despite treatment, inducing permanent loss of normal tissue and reducing innate repair capacities. For complete tooth healing the formation of a reactionary/reparative dentin barrier to distance and protect the pulp from infectious agents and restorative materials is required. Clinical and in vitro experimental data clearly indicate that dentin barrier formation only occurs when pulp inflammation and infection are minimised, thus enabling reestablishment of tissue homeostasis and health. Therefore, promoting the resolution of pulp inflammation may provide a valuable therapeutic opportunity to ensure the sustainability of dental treatments. This paper focusses on key cellular and molecular mechanisms involved in pulp responses to bacteria and in the pulpal transition between caries-induced inflammation and dentinogenic-based repair. We report, using selected examples, different strategies potentially used by odontoblasts and specialized immune cells to combat dentin-invading bacteria in vivo.</p>
<p>Gene expression profile of pulpitis</p> <p>Galicia JC, Henson BR, Parker JS, Khan AA.</p>	<p>Estados Unidos, 2016</p>			<p>X</p>	<p>The cost, prevalence and pain associated with endodontic disease necessitate an understanding of the fundamental molecular aspects of its pathogenesis. This study was aimed to identify the genetic contributors to pulpal pain and inflammation. Inflamed pulps were collected from patients diagnosed with irreversible pulpitis (n=20). Normal pulps from teeth extracted for various reasons served as controls (n=20). Pain level was assessed using a visual analog scale (VAS). Genome-wide microarray analysis was performed using Affymetrix GeneTitan Multichannel Instrument. The difference in gene expression levels were determined by the significance analysis of</p>

				<p>microarray program using a false discovery rate (q-value) of 5%. Genes involved in immune response, cytokine-cytokine receptor interaction and signaling, integrin cell surface interactions, and others were expressed at relatively higher levels in the pulpitis group. Moreover, several genes known to modulate pain and inflammation showed differential expression in asymptomatic and mild pain patients (≥ 30 mm on VAS) compared with those with moderate to severe pain. This exploratory study provides a molecular basis for the clinical diagnosis of pulpitis. With an enhanced understanding of pulpal inflammation, future studies on treatment and management of pulpitis and on pain associated with it can have a biological reference to bridge treatment strategies with pulpal biology.</p>
--	--	--	--	---

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Defensinas en cavidad oral. Revisión Narrativa

Guerrero L, Caro S, González A

Facultad de Odontología, Universidad El Bosque. Bogotá D.C., Colombia

Resumen

Antecedentes: Las defensinas son péptidos antimicrobianos catiónicos de bajo peso molecular compuestas de 29 a 47 aminoácidos, en humanos se encuentran alfa defensinas en células de Paneth de la mucosa intestinal y beta-defensinas expresadas en piel, conductos epiteliales de glándulas salivales y tejido gingival. Este proyecto surge ante la dispersión de información que existe acerca de las defensinas y su actividad en cavidad oral teniendo en cuenta un ámbito clínico, terapéutico y de investigación a futuro.

Objetivo: Consolidar en un documento las relaciones que se puedan encontrar en la literatura entre las defensinas, su función y mecanismos en cavidad oral en condiciones fisiológicas y patológicas. **Metodología:** Se realizó una revisión avanzada de literatura consultando bases de datos PubMed (MEDLINE) y ProQuest Central, utilizando términos DeCS y MeSH para cada palabra clave realizando estrategias de búsqueda para cada subtema. Las referencias que cumplieron con los criterios de búsqueda, sin límite de idioma ni fecha de publicación fueron tenidas en cuenta para obtener los artículos en texto completo. Al recopilar dicha información, por medio de una lista de chequeo se seleccionaron los artículos finales. **Resultados:** En la búsqueda inicial encontramos 330 artículos en total los cuales después de pasarlos por una lista de chequeo teniendo en cuenta criterios de inclusión y exclusión seleccionamos 7 artículos de mucosa oral, 3 de periodonto y 5 de complejo dentinopulpar. Con la información obtenida se realizó la escritura de un artículo de revisión de 6557 palabras en donde además de explicar las funciones generales de las beta y alfa defensinas se consolidó toda la información de su función, mecanismo de acción centrándonos en el epitelio, periodonto y complejo dentinopulpar. **Conclusiones:** Al revisar la literatura, se concluye que las Beta-defensinas juegan un papel central en la protección de la cavidad oral condicionando las respuestas inmunes naturales y adaptativas ante agentes patógenos/infecciosos; así mismo se observa poca evidencia con relación a la actividad de las alfa defensinas en la cavidad oral sugiriendo un campo abierto para la investigación futura en ésta área.

Palabras claves: Beta-defensinas , mucosa oral, caries dental, periodonto

Abstract

Defensins in the Oral Cavity; Narrative Revision

Background: Defensins are anti-microbial cationic low molecular weight peptides composed of 29 to 47 amino acids. Humans have alpha defensins in the Paneth cells of the intestinal mucosa and beta defensins expressed in the skin and epithelial tubes of salivary glands and gingival tissue. This project arose due to the dispersion of information regarding defensins and their activity in the oral cavity taking into account the future clinical, therapeutical and research scopes. **Objective:** to consolidate in a document the relations found in literature between defensins, their function and mechanisms in the oral cavity in physiological and pathological conditions. **Methodology:** An advanced literature revision was carried out reviewing the PubMed (MEDLINE) and ProQuest Central databases using DeCs and MeSH terms for each key word and search strategies for each sub-topic. References which complied with the search criteria without language or publication date limit were taken into account for complete text articles. The final articles were chosen by means of a checklist after compiling all the information. **Results:** Initially there were 330 articles which yielded seven on oral mucous, three on periodontium and five on dentin-pulpal complex. A revision article of 6557 words was put together with this information in which the general functions of alpha and beta defensins were explained, as well as consolidating information of its function, action mechanism centred on epithelium, periodontium and dentin-pulpal complex. **Conclusions:** It can be concluded that beta defensins play a central role defending the oral cavity conditioning natural and adaptive immune responses against pathogens and infections; there is little evidence of the alpha defensins' activity in the mouth, suggesting an open field for research

Key words: beta defensins, oral mucous, dental caries, periodontium.

1. Introducción

Los péptidos antimicrobianos (AMPs, sigla del inglés: antimicrobial peptides) son una familia de moléculas de defensa que actúan en el sistema inmune innato o inespecífico, en la primera línea de defensa ante agentes infecciosos (Zohabid *et al.*, 2016). Una de las características más conocidas de los péptidos antimicrobianos es ser en su mayoría catiónicos, ya que tienen un gran contenido de residuos cargados positivamente (arginina y lisina) y residuos cargados negativamente (ácido aspártico y ácido glutámico) generando una carga positiva a un pH fisiológico (Hancock & Sahl, 2006). También son de estructuras anfipáticas con extremos hidrofóbicos para poder interactuar con las membranas y ejercer su mecanismo de acción (Hancock & Sahl, 2006).

En los últimos años se ha descrito que los péptidos antimicrobianos han estado implicados en la homeostasis de la cavidad oral ya que intervienen en la inflamación, control de alergias y cicatrización debido a sus múltiples mecanismos de acción, amplio espectro y

baja resistencia (Hancock & Diamond, 2000). La cavidad oral es considerada una parte del cuerpo con alta carga microbiana, por lo que es muy propensa a tener infecciones causadas ya sea por una enfermedad sistémica de base, heridas y/o enfermedades odontológicas por lo que necesita mecanismos de defensa que la protejan (Zohaib *et al.*, 2016).

En el epitelio oral, las defensinas actúan haciendo parte de la barrera química ante infecciones bacterianas, ya que tienen un amplio espectro de actividad contra bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, virus y hongos, cumpliendo un papel muy importante dentro de la respuesta inmune innata (Chung *et al.*, 2007); así mismo, en saliva sus propiedades antibacterianas, antifúngicas y antioxidantes ayuda dentro de la primera línea de defensa (Zohabid *et al.*, 2016).

Hasta el momento se han identificado aproximadamente 106 péptidos antimicrobianos en la saliva, en los neutrófilos y en el epitelio oral (Dale *et al.*, 2006); no obstante, las α y β -defensinas, la LL-37, la histatina y otros péptidos cumplen papeles distintos según el sitio donde se encuentren. Por ejemplo, las β - defensinas (hBD sigla del inglés: Human Beta Defensins) tipos 1, 2 y 3 se expresan predominantemente en las células epiteliales (Duits *et al.*, 2002) (Ryan *et al.*, 2003) y hBD-9 en el epitelio gingival (Premratanachai *et al.*, 2004) actuando como bactericidas ante patógenos como *Capnocytophaga spp*, *Candida albicans*, virus herpes simple tipo 1 (Dommisch *et al.*, 2015) siendo útiles en el tratamiento de infecciones orales, úlceras y cáncer (Abiko *et al.*, 2007).

Este proyecto surge ante la dispersión de información que existe acerca de las defensinas y su reacción en cavidad oral teniendo en cuenta un ámbito médico, terapéutico y de investigación, el cual nos permitirá profundizar y contextualizar en un solo documento todas las relaciones que se puedan encontrar en la literatura entre las defensinas, su función y sus mecanismos en la cavidad oral en condiciones normales y patológicas.

Para lograrlo, revisaremos los conceptos generales y los mecanismos de acción de las defensinas reportados en la literatura en diferentes condiciones en cavidad oral identificando así la acción que tienen en diferentes tejidos dentro de la cavidad como en la mucosa oral, tejido periodontal y caries dental, ya que hasta el momento no hay ninguno que evalúe estos aspectos de forma específica. Todo esto con el fin de saber si a futuro se

pueden plantear terapéuticas que potencien la actividad de las defensinas en cuanto a tratamientos y diferentes patologías que se encuentran en la cavidad oral.

2. Metodología

Se realizó una revisión avanzada de literatura consultando en las bases de datos Pubmed US National Library of Medicine National Institutes of Health y ProQuest Central, en el que tuvimos en cuenta *defensinas*, *péptidos antimicrobianos*, *periodontitis*, *mucosa oral* y *caries dental* como palabras clave con sus términos MeSH (Medical Subject Heading) y DeSC (Descriptores en Ciencias de la Salud): “beta-defensins AND alpha-defensins [MeSH Terms]” OR “antimicrobial peptides” [MeSH Terms] AND “periodontal disease”[MeSH Terms] AND “Oral Mucosa[MeSH Terms]” AND “dental caries”[MeSH Terms]. Utilizamos las siguientes estrategias de búsqueda para cada subtema: para ***mucosa oral*** se utilizaron los siguientes algoritmos de búsqueda (Defensins) OR alpha-Defensins) OR beta-Defensins) AND Mouth mucosa); (alpha-Defensins) OR beta-Defensins) AND periodontitis); defensin AND (oral mucosa OR oral epithelium OR mouth mucosa) NOT (periodontium OR dentin OR dental pulp OR caries); para ***caries dental*** los algoritmos utilizados fueron: alpha-defensin[All Fields] AND (“dental caries”[MeSH Terms] OR (“dental”[All Fields] AND “caries”[All Fields]) OR “dental caries”[All Fields] OR “caries”[All Fields]); y por último, para ***tejido periodontal o periodonto*** se usaron los algoritmos: defensin AND (periodontal ligament OR periodontium OR periodontal fiber) NOT (oral mucosa OR oral cancer OR gingival tissue); beta defensins AND (dentin OR pulp OR caries OR dental) NOT (mucosa OR periodontium OR cancer OR gingival OR disease); beta defensins OR b-defensins OR DEFB1 AND “caries” NOT periodontium NOT mucosa NOT pulp; beta defensins OR b-defensins AND dental caries.

3. Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos (AMPs, sigla del inglés: antimicrobial peptides) son una familia de moléculas de defensa que actúan en el sistema inmune innato o inespecífico, es decir, en la primera línea de defensa ante agentes infecciosos y microorganismos invasores, que como bien sabemos, no tiene memoria inmunológica, no es específico para el antígeno y

reacciona bien ante una gran variedad de organismos generando una respuesta inmediata al identificarse una infección (Zohabid *et al.*, 2016).

Una de las características más conocidas de los péptidos antimicrobianos es ser en su mayoría catiónicos, ya que tienen un gran contenido de residuos cargados positivamente (arginina y lisina) y residuos cargados negativamente (ácido aspártico y ácido glutámico) generando una carga positiva a un pH fisiológico. También son de estructuras anfipáticas con extremos hidrofóbicos para poder interactuar con las membranas y ejercer su mecanismo de acción (Hancock & Diamond, 2000).

Mecanismo de acción:

Los péptidos antimicrobianos al ser catiónicos pueden interactuar con las paredes celulares aniónicas de los microorganismos y así ejercer una acción detergente en la membrana celular y formar poros en ésta. Esa interacción con la membrana celular de los microorganismos se produce por la carga positiva que tienen los péptidos que son atraídos electrostáticamente hacia la superficie de las paredes dependiendo del tipo de bacteria que sea, es decir, si es Gram positiva serán atraídos por los ácidos lipoteicoicos y teicoicos, pero si es Gram negativa serán atraídos por los lipopolisacáridos. Luego de esto, la membrana externa pierde estabilidad dejando que los péptidos hagan translocación por medio de la bicapa externa produciendo daños en la membrana (Tellez & Castaño, 2010).

Entre los mecanismos de acción más estudiados de los péptidos antimicrobianos se encuentran el modelo de barril en el que los péptidos se posicionan de forma perpendicular para formar un poro de acceso hidrofílico en la parte interior de la membrana generando una pérdida de equilibrio osmótico; y el modelo de alfombra donde los péptidos se unen a los fosfolípidos de la membrana celular creando una capa que la debilita y producir así la muerte celular por pérdida del citoplasma (Ganz *et al.*, 2003).

También se encuentra el mecanismo de forma anular, en el cual los péptidos se van a unir a la membrana formando un canal mixto entre péptidos y lípidos ya que en éste los lípidos se doblan delimitando el canal (Yang *et al.*, 2001).

Otro tipo de mecanismo de acción de los péptidos, son las funciones inmunomoduladoras entre las que se encuentran: inducir citocinas y diferenciación celular para promover la angiogénesis, curación de heridas y control de infecciones; actuar como quimiotácticos en las células del sistema inmune (Oppenheim *et al.*, 2005).

Clasificación / tipos:

Los AMPs se clasifican según su estructura y su composición

Tabla 1. Clasificación de péptidos antimicrobianos

CLASES	COMENTARIOS
Péptidos antimicrobianos	Son pequeños, rico en ácidos glutámico y aspártico, presente en humanos, ganado y ovejas.
Péptidos lineales catiónicos α -helicoidales	Péptidos cortos de cisteína. Por ejemplo LL37 de humanos
Péptidos catiónicos enriquecidos para aminoácidos específicos	Péptidos ricos en prolina. Por ejemplo abaecin de abejas
Péptidos aniónicos y catiónicos (contienen enlaces de cisteína y disulfuro)	Contienen cisteínas con uno o más enlaces de disulfuro. Por ejemplo protegrina de cerdos, taquiplesinas de cangrejos de caballos y alfa-beta-defensinas de los seres humanos, vacas, ratones y cerdos
Péptidos aniónicos y catiónicos con fragmentos de proteínas más grandes	Parecidos a otros péptidos antimicrobianos pero su papel en la inmunidad innata aún no está claro. Por ejemplo lactoferricina de lactoferrina y casocidin-I de la caseína humana

Traducida al Español de Zohaib Khurshid, Mustafa Naseem, Zeeshan Sheikh. *Oral antimicrobial peptides: Types and role in the oral cavity. Saudi Pharmaceutical Journal, 2016; 24, 515-524*

4. Defensinas

Son péptidos antimicrobianos catiónicos, de bajo peso molecular, compuestas de 29 a 47 aminoácidos, se descubrieron en la época de los ochentas como péptidos ricos en cisteína dentro de los gránulos de neutrófilos y macrófagos en altas concentraciones con capacidad de causar lisis en células Gram positivas, Gram negativas y también con capacidad antifúngica (Diamond *et al.*, 2011). Las defensinas tienen una estructura caracterizada por enlaces disulfuro, poseen seis residuos de cisteína que es clave para su función

antimicrobiana y se expresan en diferente forma dependiendo del tejido sano o inflamado (Khurshid *et al.*, 2016).

A partir de los neutrófilos humanos y de conejo, se encontró la estructura primaria de las primeras seis defensinas de neutrófilos, actualmente conocidas como α -defensinas. A principios de los 90's, péptidos con estructura similar a las α -defensinas se encontraron en las vías respiratorias de bovinos (Diamond *et al.*, 2011).

En humanos, los péptidos antimicrobianos están representados por un número de moléculas diferentes como las alfa-defensinas (péptidos de neutrófilos humanos), beta-defensinas, catelicidina y algunas quimiocinas. Estos dos tipos de defensinas varían según su longitud, ubicación, posición de la cisteína y plegamiento de las cadenas peptídicas (Abiko *et al.*, 2007). En la cavidad oral, se ha descrito la expresión de péptidos antimicrobianos en todos los tejidos epiteliales, en los odontoblastos de la pulpa dental, en los conductos de las glándulas salivales, en la saliva y en el fluido crevicular gingival (Krisanaprakornkit *et al.*, 2000).

Los AMPs son antibióticos naturales que se encuentran en la saliva, en el epitelio y en neutrófilos que ayudan a mantener el equilibrio entre la salud y la enfermedad como parte de la respuesta inmune innata del huésped. En general, se ha considerado que contribuyen a la salud de las mucosas; sin embargo, también influyen en la susceptibilidad y el desarrollo de la caries (Dale *et al.*, 2005)

Las β -defensinas humanas (hBD sigla del inglés: Human Beta Defensins) se expresan ampliamente en los tejidos orales, incluido el epitelio gingival (Dunsche *et al.*, 2002), las glándulas y conductos salivales y la saliva (Bonass *et al.*, 1999). Las alfa-defensinas (HNP sigla del inglés: Human Neutrophil Peptides) son uno de los mecanismos para la destrucción microbiana no oxidativa (Ganz *et al.*, 1985).

Alfa defensinas:

En humanos se han encontrado 6 alfa defensinas, de los cuales 4 han sido descritos como péptidos neutrófilos humanos (HNP sigla del inglés: Human Neutrophil Peptides) tipo 1, 2, 3, 4 que forman parte de los gránulos azurófilos neutrófilos (Cunliffe Robert, 2003) cuya

función principal es proteger las mucosas participando en la respuesta inmune natural y adaptativa, modulando la respuesta de las citocinas en monocitos y linfocitos y también, promoviendo respuestas inmunes específicas contra tumores (Grigat *et al.*, 2007). Y los otros dos tipos de alfa defensinas 5 y 6 se encuentran en las células de Paneth de la mucosa intestinal participando en la defensa innata de la mucosa gastrointestinal (Cunliffe Robert, 2003).

De los 6 subtipos de alfa defensinas, los tipo 1, 2 y 3 tienen actividad proinflamatoria e inducen liberación de histamina de los mastocitos, también tienen actividad quimiotáctica para monocitos, células dendríticas inmaduras y linfocitos T a través de receptores que no aún no han podido ser identificados (Yang *et al.*, 2000) (Muller *et al.*, 2002).

Inicialmente las alfa defensinas son producidas como pre-propéptidos compuesto por 75 aminoácidos y dentro de las próximas 4 y 24 horas son procesados a alfa defensinas compuesta por 56 aminoácidos aproximadamente (Rivas *et al.*, 2006).

Beta-defensinas :

Son péptidos catiónicos pequeños que exhiben actividad antimicrobiana y consisten en tres enlaces disulfuro que enlazan los residuos de cisteína en las posiciones 1 y 5, 2 y 4, y 3 y 6 (Lehrer, 2004). Las beta-defensinas humanas se expresan en diversos tejidos epiteliales tales como piel, tráquea, intestino, riñón, páncreas, conductos epiteliales de glándulas salivales, tejido gingival y en monocitos, así como en células dendríticas (Bensch *et al.*, 1995) (Dale *et al.*, 2001).

La saliva tiene varias funciones, entre las que se encuentran la lubricación de la cavidad oral, proteger los tejidos orales actuando como barrera de protección ante agentes irritantes, participa en el proceso de deglución de los alimentos, entre otras (Santo *et al.* 2011). Es considerada como una secreción compleja que proviene de las glándulas salivares mayores (parótida, sublingual, submandibular) con el 93% de su volumen y de las glándulas salivares menores con el 7%, de manera que la saliva cubre todas las regiones de la cavidad oral (Santo *et al.* 2011). La secreción diaria de saliva oscila entre 700 y 800 ml diarios, con un promedio de 0.3 ml por minuto (Negroni, 2009).

La saliva contiene α -defensinas y β -defensinas. Las α -defensinas (HNP-1,2,3) son secretadas por los neutrófilos, mientras que las β -defensinas (hBD-1,2) experimentan una expresión específica en las células del conducto salival. El aumento del número de neutrófilos en la sangre afecta un aumento en la concentración de α -defensinas en la saliva (Shiomi *et al.*, 1993).

Las glándulas salivares secretan baja cantidad de defensinas producidas por células epiteliales y por neutrófilos, algunas de éstas están relacionadas con citocinas inflamatorias, deduciendo que las defensinas se activan en condiciones de inflamación (Abiko & Saitoh, 2007).

La concentración de las defensinas en saliva depende del tipo de defensina que sea, las β -defensinas tipo 1 se encuentran en un 150ng/ml y las β -defensinas tipo 2 se encuentran entre 450 ~ 550ng/ml y las β -defensinas tipo 3 se encuentran entre 730ng/ml aproximadamente (Tanida *et al.*, 2007).

La saliva, por sus componentes puede producir un efecto sobre la actividad antimicrobiana, antifúngica y antiviral de las defensinas; uno de estos factores es la concentración de sal, pues las altas concentraciones de sal afectan la actividad antimicrobiana de las β -defensinas tipo 1 y las β -defensinas tipo 2, pero por otro lado, las β -defensinas tipo 3 tienen una actividad bactericida independientemente de la concentración de sal (Harder *et al.*, 2001).

La gran variación en la concentración de defensinas en la saliva y en su ácido ribonucleico (RNA, sigla del inglés: Ribonucleic Acid) en los tejidos orales podría atribuirse a la organización de sus genes. Los genes para las defensinas alfa y beta se encuentran en un grupo en el cromosoma 8 humano. Varios genes en esta región pueden aparecer como copias repetidas múltiples conociéndose como polimorfismo del número de copias por lo que las diferencias individuales en la cantidad de defensinas alfa y beta pueden estar genéticamente determinadas (Hollox *et al.*, 2003)

El epitelio oral está protegido por la saliva, que contiene proteínas protectoras y péptidos antimicrobianos, entre ellos las defensinas que actúan en la respuesta inmune natural/innata del huésped (Shimono *et al.*, 2003).

El HNP1-3 en la saliva podría contribuir a la resistencia a la caries mediante propiedades antimicrobianas directas (ya sea solo o en combinación con otros componentes de la saliva) o evitando la formación de biopelículas en la superficie del diente mediante su capacidad de unirse a las membranas externas bacterianas. La baja fuerza iónica en la saliva es conducente a la actividad antimicrobiana y, por lo tanto, puede afectar la flora de la cavidad oral y ejercer un efecto beneficioso sobre la salud dental. Además, las defensinas alfa y beta tienen otros efectos inmunomoduladores y quimioterapéuticos, y los individuos con alta expresión pueden beneficiarse de estos efectos. La correlación inversa de HNP1-3 con la experiencia de caries sugiere su posible efecto protector. Por el contrario, los niveles bajos de HNP1-3 pueden dar como resultado una mayor susceptibilidad a la caries (Ouhara *et al.*, 2005).

5. Defensinas en la mucosa oral

Se pueden encontrar hBD1 y hBD2 respectivamente, en donde hBD1 se observa en mucosa oral sana a nivel del margen gingival con mayor presencia de biofilm dental y en el epitelio del surco cuando hay presencia de inflamación, actuando como bactericidas ante patógenos como *Capnocytophaga spp*, *Candida albicans*, virus herpes simple tipo 1, entre otros (Michea *et al.*, 2016).

Por otro lado las hBD2 y hBD3 se pueden encontrar expresadas en tejidos orales sanos e inflamados, específicamente en el epitelio gingival (Abiko *et al.*, 2007), por lo que juegan un papel importante en la respuesta inmune innata de la cavidad oral pues mantienen un estado de salud entre el tejido conectivo y el epitelio gingival aun cuando hay presencia de patologías. La acción antimicrobiana y bactericida de las defensinas con amplio espectro ante bacterias Gram positivas y Gram negativas sirven para atacar lesiones infecciosas comunes que se presentan en la mucosa oral, como lesiones aftosas (estomatitis aftosa, estomatitis necrotizante), pénfigo (Abiko *et al.*, 2007) que se caracteriza por la presencia de

vesículas y ampollas en piel y mucosas por acción de los anticuerpos contra proteínas específicas en las células del epitelio (Jiménez *et al.*, 2004).

El epitelio oral sirve como barrera de protección mecánica ante los diferentes tipos de microorganismos que se encuentran en la cavidad oral actuando como un mecanismo de defensa primaria (Santo *et al.*, 2011). Esta barrera mecánica junto con la inmunidad innata, inmunidad adaptativa hacen parte de los tres tipos de barreras protectoras que tiene el epitelio (Abiko *et al.*, 2007).

La barrera mecánica está compuesta por queratinocitos estratificados con diferentes grados de queratinización para formar una barrera reforzada, haciendo parte de la inmunidad innata del epitelio que va a actuar frente a una infección bacteriana. Estos queratinocitos van a secretar péptidos antimicrobianos entre los que se encuentran las β -defensinas (Abiko *et al.*, 2007).

Las defensinas de tipo alfa son sintetizadas por los neutrófilos ya que forman parte de sus gránulos y se han encontrado en la saliva tanto en estados de salud como en enfermedad. Las beta-defensinas se expresan en las células epiteliales de diferentes mucosas, entre ellas, la mucosa oral (Almaguer & Villagómez, 2018).

Entre las funciones de las α -Defensinas se encuentran que son las encargadas de atraer selectivamente los linfocitos TCD4 vírgenes y células dendríticas inmaduras por medio de un receptor acoplado a proteína G (Yang *et al.*, 2000); por otro lado, estimulan la degranulación de mastocitos (Befus *et al.*, 1999), regulan la activación del sistemas del complemento y potencian la fagocitosis de los macrófagos (Ichinose *et al.*, 1996)

Las beta-defensinas humanas 1 (hBD-1) se expresan en los queratinocitos orales y pueden ser modulados por la inflamación, mientras que las beta-defensinas humanas 2 y 3 (hBD-2 y hBD-3) son reguladas y expresadas por estímulos proinflamatorios como interleucina 1 beta (IL-1 β , sigla del inglés: Interleukin 1 beta), que juega un papel importante en la defensa del organismo frente a microorganismos patógenos como los virus o bacterias y también actúan en la regulación del daño del tejido (Dinarello, 2009); el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , sigla del inglés: Tumor Necrosis Factor Alpha) que al producirse un daño tisular, éste desarrolla una acción a nivel celular favoreciendo la migración de

linfocitos y neutrófilos, y a nivel tisular produciendo remodelación y recuperación del tejido dañado (Herrera *et al.*, 2002) e interferón gamma (IFN- γ , sigla del inglés: Interferon gamma) que es una citocina que actúa en la regulación de la respuesta inmune ante patógenos, especialmente virus (Abiko *et al.*, 2007).

Por lo que se puede decir que la función principal de hBD-1 es evitar que las bacterias comensales se conviertan en patógenos oportunistas; y la de hBD-2 y hBD-3 es ser más eficaces contra los patógenos (Daley & Fredericks, 2005)

Las β -defensinas también tienen acción antifúngica frente a diferentes familias de *Candida spp*; específicamente, hBD-2 y hBD-3 que actúan frente a microorganismos aerobios ya que éstos son más susceptibles que los microorganismos anaerobios (Joly *et al.*, 2004); hBD-2 tiene actividad antifúngica contra *Candida albicans* y *Candida tropicalis*, en cambio, hBD-3 tiene actividad contra otras *Candida spp* (Daley & Fredericks, 2005).

Otra de las funciones de las β - defensinas es atraer monocitos, por lo que puede generar una respuesta local ante infecciones microbianas y virales potencializando su importancia para reparar sitios lesionados de la mucosa ya que exhiben actividad del factor de crecimiento. En cuanto a los virus, las defensinas pueden inactivar a varios de éstos que tengan envoltura para que no penetren la superficie de la mucosa (Mathews *et al.*, 1999).

Las células epiteliales son las encargadas de señalar las células de Langerhans que son las células presentadoras de antígenos en el epitelio, por medio de citocinas, quimiocinas y β -defensinas para activar la respuesta inmune innata y la adaptativa (Yang *et al.*, 1999).

Específicamente, la defensinas que actúan como quimioattractantes para las células dendríticas y los linfocitos T, son las hBD-1 y hBD-2; y para las células dendríticas inmaduras, las defensinas actúan como ligando para el receptor de quimiocinas 6 (CCR6, siglas del inglés: Chemokine Receptor Type 6) que está acoplado a la proteína G que al activarse produce la maduración de las células dendríticas (Yang *et al.*, 1999).

Las β -defensinas humanas se expresan en el epitelio escamoso estratificado junto con la diferenciación de los queratinocitos orales. Ésta expresión es más marcada en la parte

superior del epitelio estratificado y la capa de queratina puede ser el lugar donde se encuentran las defensinas (Abiko *et al.*, Saitoh, 2007)

6. Defensinas en el periodonto

El tejido periodontal está formado por epitelio escamoso estratificado con uniones intercelulares estrechas, el epitelio gingival y capas de células epiteliales considerado como el epitelio de unión. El epitelio de unión se une al diente a través de hemidesmosomas, por lo tanto los espacios intercelulares son más anchos en el epitelio de unión, lo que permite el paso de fluido crevicular el cual contiene neutrófilos. Por lo tanto esa área es más susceptible a la invasión de bacterias periodontopatógenas que se encuentran en el biofilm dental. La aparición de enfermedades periodontales como gingivitis y periodontitis, es el resultado de una mala higiene oral y promueve la formación del biofilm dental. La inflamación periodontal se da por el cambio de la composición bacteriana en el tejido dental, apareciendo bacterias gram positivas y aerobias y gramnegativa y anaeróbica. Por lo tanto habrá un desequilibrio que conduce a reacciones inflamatorias en la zona del epitelio de unión., y las bacterias patógenas invadirán más fácil los tejidos profundos y empezar a crecer en sitios subgingivales (Dommisch, 2000).

En los humanos se clasifican en dos subtipos: alfa defensinas y beta-defensinas . Las alfa defensinas tienen diferentes tipos, sin embargo las que se encuentran en el periodonto son los péptidos de neutrófilos humanos. Estos últimos se encuentran en niveles altos en pacientes con periodontitis crónica y periodontitis agresiva en comparación con pacientes sanos. Las alfa defensinas se localizan en el epitelio de unión y en el fluido crevicular gingival, estas forman parte de los mecanismos microbianos no oxidativos y se sintetizan como precursores que se activan por escisión proteolítica (Dommisch, 2000).

Las beta-defensinas humanas en el epitelio gingival se expresan en la capa espinosa, granular, sin embargo no se expresan en el epitelio de unión. Cuando existe una inflamación periodontal, la expresión de la beta defensina 1 y 2 es menor en pacientes con gingivitis comparado con pacientes sanos, mientras que la beta defensina 3 se expresa a niveles similares en tejido gingival sano e inflamado. Sin embargo la cantidad de ácido ribonucleico

en las beta-defensinas es mayor en gingivitis y periodontitis que en el tejido gingival sano (Dommissch, 2000).

El gen de la beta defensina 2 se expresó con mayor fuerza en muestras de pacientes con periodontitis agresiva comparando con muestras de pacientes con gingivitis y periodontitis crónica. También se evaluaron muestras de pacientes con periimplantitis, donde se evidencio que la beta defensina 1 se expresó con mayor fuerza en comparación con la beta defensina 2. La concentración en saliva de la beta defensina 2 fue mayor en muestras de pacientes con periodontitis crónica comparado con muestras de individuos sanos. Las beta-defensinas tienen un amplio espectro antimicrobiano a través de membranas de células microbianas despolarizantes y permeabilizantes. La beta defensina 1 presenta debilidad ante las bacterias Gram negativas a comparación de las beta defensina 2 que es altamente efectiva contra esas bacterias. La beta defensina 2 tiene capacidad antimicrobiana eficaz contra especies de bacterias Gram positivas y Gram negativas y ante hongos como *Candida albicans* (Dommissch, 2000).

La susceptibilidad de las bacterias presentes en cavidad oral a las beta-defensinas va a depender de las especies bacterianas y de la cepa bacteriana. Se ha demostrado que las beta-defensinas tienen un gran potencial antimicrobiano ante los patógenos periodontales. Las tres beta-defensinas son activas ante *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, pero con variaciones inter peptídicas. La beta defensina 3 es efectiva contra bacterias del complejo rojo como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum*. Esta beta defensina tiene una mayor actividad antimicrobiana ante estas bacterias comparándola con la beta defensina 1 y 2. Se ha comprobado por medio de diversos estudios, que las proteasas tipo tripsina de *Porphyromonas gingivalis*, pueden degradar enzimáticamente a las beta-defensinas 1, 2 y 3. Además, las treponemas orales como *Treponema denticola*, *Treponema vincentii* y *Treponema medio*, son resistentes a las beta-defensinas 1, 2 y 3. Estas bacterias son consideradas como algunos de los microorganismos importantes durante el desarrollo de las enfermedades periodontales graves, ya que poseen una alta resistencia a las beta-defensinas y pueden contribuir a la destrucción periodontal progresiva. Las defensinas juegan un papel fundamental en la

respuesta inmune del huésped innato en los sitios periodontales, cumpliendo funciones antimicrobianas, como mediadores que asocian respuestas inmunes innatas y adaptativas. Por ello es importante su comprensión para desarrollar estrategias diagnósticas, preventivas y terapéuticas para enfermedades periodontales (Dommisch, 2000).

La periodontitis crónica generalizada es una enfermedad inflamatoria crónica la cual es inducida por periodontopatógenos específicos; se ha evidenciado que existen factores genéticos y ambientales que actúan en la aparición de esta enfermedad e influyen en su extensión y gravedad. Así mismo, la periodontitis está relacionada con la aparición de enfermedades y afecciones sistémicas, entre ellas, las cardiopatías y afecciones cerebrovasculares y coronarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y psoriasis. Por ello es importante identificar los factores de riesgo de cada paciente, para poder prevenir y determinar un tratamiento adecuado, limitando el riesgo de aparición de otras enfermedades sistémicas asociadas. Las beta-defensinas , en específico la 2, regula la quimiotaxis de células inmunes, vincula la inmunidad innata y adaptativa, modula la proliferación y migración de queratinocitos. Se ha demostrado que el suero de pacientes con periodontitis contiene menos beta-defensinas 2 que el de los pacientes con tejido gingival sano. Las citocinas inflamatorias pueden regular la producción de beta-defensinas 2 y tienen un mayor impacto sobre las bacterias (Jaradat *et al.*, 2013).

La función biológica de la beta defensina 2 es muy amplia, ya que además de su actividad antimicrobiana, posee actividades inmunomoduladoras tales como la regulación del proceso proinflamatorio, el reclutamiento de células inmunitarias adaptativas y cicatrización de heridas tisulares. Cuando beta defensina 4 no se expresa adecuadamente, la producción de la beta defensina 2 se va ver alterada, lo cual ocasiona una respuesta desequilibrada local del sistema inmune del huésped, ese desequilibrio ocasiona una falla en la homeostasis y facilita la continuación y progresión de la destrucción del periodonto. El perfil genético de los péptidos antimicrobianos es importante, ya que su alteración, puede contribuir en la progresión de la enfermedad. Las alteraciones en el perfil genético puede ocasionar un desequilibrio en los niveles de péptidos antimicrobianos, lo que conduce a una susceptibilidad a enfermedades inflamatorias. Se ha evidenciado que la presencia de un

polimorfismo en el gen de la beta defensina 1, ocasiona una protección de la *Candida spp*, la cual está presente en pacientes con diabetes mellitus tipo I a comparación de pacientes sanos. Además se ha demostrado que el mismo polimorfismo da como resultado mayores niveles de ácido ribonucleico de la beta defensina 1. Esto ha demostrado que los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes que codifican para las beta-defensinas podrían ser protectores o podrían aumentar la susceptibilidad a la enfermedad (Jaradat *et al.*, 2013).

Las beta-defensinas exhiben funciones similares a las de las quimiocinas. Por ejemplo, la beta defensina 2 actúa como quimioattractante para las células dendríticas, las células T y los neutrófilos. Además induce la migración de mastocitos y provoca la degranulación de los mastocitos liberando histamina. Otra de las funciones importantes, es la mejora en la síntesis de interleucinas y prostaglandinas en varios tipos de células diferentes. Por lo tanto pueden contribuir significativamente en la etiopatogenia de la periodontitis (Jaradat *et al.*, 2013).

Se detectan en los neutrófilos polimorfonucleares presentes en el epitelio de unión (Dale *et al.*, 2001). Los polimorfonucleares neutrófilos, y por lo tanto los péptidos antimicrobianos derivados de estos, también están presentes en el fluido crevicular gingival, y se reportó que las alfa-defensinas 1-3, se encuentran en niveles más altos (60 veces) en pacientes con periodontitis crónica, así como en pacientes con periodontitis agresiva (15 veces) en comparación con individuos sanos (Dommisch *et al.*, 2009, Puklo *et al.*, 2008).

Otro aspecto de gran importancia que cabe resaltar a la hora de hablar de un balance en la cavidad oral, el periodonto y las defensinas, es esa respuesta inmune que se genera en el sistema en donde diferentes elementos juegan un papel en beneficio o en contra, se ha comprobado que una manera que utiliza el organismo es la inmunosupresión o también bloquear la producción de β -defensinas. Se demostró que existe una disminución de estas cuando se expone a un alto nivel de potasio sumado a placa bacteriana, con eso se confirma que el patógeno *Treponema Denticola* genera un tipo de supresión de las β -defensinas en las células del epitelio gingival. Debido a esto, existe un aumento en la proliferación de bacterias que desencadenan la enfermedad periodontal (Puklo *et al.*, 2008).

7. Defensinas en la caries dental

La caries es una enfermedad crónica que resulta de la interacción de bacterias orales en los tejidos del diente como el esmalte y la dentina. Luego de esto, los microorganismos desencadenan respuestas inflamatorias en la pulpa dental. Esto puede conllevar a la curación de la pulpa si la infección no es tan grave después de haber extraído los tejidos del esmalte y la dentina infectados del diente. Sin embargo, la inflamación crónica a menudo persiste en la pulpa a pesar del tratamiento realizado, lo que implica la pérdida permanente de tejido y minimiza la capacidad de reparación. Para la curación completa de los dientes, se requiere la formación de una barrera de dentina terciaria/reparadora a distancia y proteger la pulpa de agentes infecciosos y materiales restauradores (Farges *et al.*, 2015).

Las β -defensinas poseen un papel importante en la defensa del huésped innato contra la invasión bacteriana, acelerando respuestas inmunes adaptativas en la pulpa dental humana. (Kim *et al.*, 2010) (Lee *et al.*, 2011). El mecanismo de acción del receptor de señal de citocina-quimiocina, los componentes bacterianos de la caries liberan citocinas y quimiocinas de los odontoblastos, y las células dendríticas o los macrófagos a través de los receptores de Tipo Toll (TLRs, sigla del inglés: Toll-like Receptors). Las citocinas proinflamatorias como IL-1 β (IL-1 β , sigla del inglés: Interleukin 1 beta) y TNF- α (TNF- α , sigla del inglés: Tumor Necrosis Factor Alpha), que son secretadas por estas células, actúan como señales autocrinas y paracrinas para aumentar la producción de AMPs por los odontoblastos. Cuando es comparado con pulpas dentales sanas, los genes hBD-1 y hBD-4 se identifican en pulpas inflamadas (Paris *et al.*, 2009). La expresión de hBD-2 está controlada por la señalización de TLR en células de pulpa dental (Lee *et al.*, 2012).

Los odontoblastos son una de las primeras células de la pulpa que son encontradas por los patógenos de la dentina debido a su interfaz pulpa-dentina y la incorporación de sus largos procesos celulares en los túbulos de la dentina. Debido a esto, se ha definido la hipótesis de que en el diente, representan la primera línea de defensa biológicamente activa para el huésped (Veerayutthwilai *et al.*, 2007).

La producción de quimiocinas por los odontoblastos después de la interacción bacteriana podría atraer células inmunes a la capa del odontoblasto debajo de la lesión cariosa (Farges

et al. 2003). Sin embargo, cuando la dentina está siendo desmineralizada por caries, las células dendríticas inmaduras se acumulan en una etapa temprana en la interfaz dentina-pulpa en una ubicación estratégica para capturar antígenos extraños. Luego se produce una acumulación progresiva y secuencial de células T (= linfocitos T), macrófagos, neutrófilos y células B (= linfocitos B) en la pulpa, concomitantemente con la profundización de la lesión de la dentina, el aumento de la lesión bacteriana y desarrollo del proceso inflamatorio pulpar (Hahn *et al.*, 2007).

Una de las principales consecuencias de la activación de TLR es la regulación positiva de los efectores de inmunidad innata, incluidos los agentes antimicrobianos y las citocinas y quimiocinas proinflamatorias que reclutan y activan células inmunes/inflamatorias residentes en el tejido y transmitidas por la sangre (Viola *et al.*, 2008) (Turner *et al.*, 2014).

TLR2 y TLR4 participan en la detección de bacterias Gram positivas y Gramnegativas, respectivamente, se han detectado previamente en la membrana de la célula odontoblástica en pulpa sana, lo que indica que los odontoblastos están equipados para reconocer estos patógenos cuando se difunden a través de los túbulos dentinarios durante el infección cariosa (Veerayutthwilai *et al.*, 2007). Se ha demostrado que TLR2 está regulado en odontoblastos debajo de lesiones de caries en comparación con odontoblastos debajo de dentina sana, lo que sugiere que estas células no solo se adaptan al reconocimiento de bacterias Gram positivas sino que también son capaces de amplificar su respuesta a estas patógenos (Farges *et al.*, 2009).

Se ha encontrado que los odontoblastos producen varios agentes antibacterianos, entre los cuales las beta-defensinas y el óxido nítrico han recibido una atención particular. Las beta-defensinas (BD) son péptidos antimicrobianos catiónicos de amplio espectro que destruyen microorganismos formando microporos en forma de canal que alteran la integridad de la membrana e inducen la filtración del contenido celular (Pazgier *et al.*, 2006) (Mansour *et al.*, 2014). Se producen principalmente por células epiteliales e inmunes para proteger la piel y las mucosas internas de la invasión de patógenos. Mientras que el hBD-1 se expresa generalmente de forma constitutiva, el hBD-2, el hBD-3 y el hBD-4 son inducidos por microorganismos que entran en contacto con las células huésped. Varios estudios *in vitro* han informado que los BD también podrían estar involucrados en la defensa pulpar contra

los microorganismos relacionados con la caries. De hecho, se demostró que hBD-2 posee actividad antibacteriana contra *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus casei* (Shiba H, *et al.*, 2003) (Lee *et al.*, 2012) y hBD-3 exhibió actividad antibacteriana contra biopelículas maduras que contienen *Actinomyces naeslundii*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus mutans* y *Enterococcus faecalis* (Lee *et al.*, 2013).

El efecto proinflamatorio de hBD-2 podría aumentarse por el hecho de que quimioatraye el antígeno inmune presentando células dendríticas (DC, siglas del inglés: Dendritic Cell), macrófagos, células T de memoria CD4 + y células asesinas naturales (NK, siglas del inglés: Natural Killer) al unirse a los receptores de quimioquinas de la superficie celular (Semple *et al.*, 2012). In vitro, la expresión del gen odontoblasto hBD-2 no se modificó por la activación de TLR2 en un modelo de cultivo de órganos dentales, mientras que los genes hBD-1 y hBD-3 estaban regulados a la baja (Veerayutthwilai *et al.*, 2007). La expresión del gen hBD-2 se reguló al alza tras la activación de TLR4, lo que sugiere que los odontoblastos producen de forma diferente los hBD para combatir las bacterias grampositivas y gramnegativas. Los estudios in vivo han revelado que los odontoblastos en pulpa sana sintetizan mediadores de la inflamación hBD-1 y, en menor medida hBD-2 (Dommisch *et al.*, 2005) (Paris *et al.*, 2009).

8. Conclusión

Al revisar la literatura, se llega a la conclusión de que las Beta-defensinas juegan un papel central en la protección de la cavidad oral condicionando las respuestas inmunes naturales y adaptativas ante agentes patógenos/infecciosos; así mismo se observa poca evidencia con relación a la actividad de las alfa defensinas en la cavidad oral sugiriendo un campo abierto para la investigación futura en ésta área.

Respecto al conocimiento que existe entre las funciones de las defensinas en la cavidad oral tanto en condiciones normales como patológicas; encontrar en la mucosa oral beta-defensinas tipo 1, 2 y 3 en condiciones de inflamación e incluso en normalidad es de vital importancia al momento de activar la respuesta inmune innata y la adaptativa ya que ayudan a mantener un estado de salud estable pero cuando haya alguna infección o alteración ya sea por virus o bacterias poder actuar como bactericidas o antifúngicos buscando siempre un equilibrio de la mucosa oral.

Las beta-defensinas se encontraron en niveles altos en pacientes con periodontitis crónica y periodontitis agresiva. Cuando existe una inflamación periodontal, la expresión de la beta defensina 1 y 2 es menor en pacientes con gingivitis comparado con pacientes sanos y observando esto, las beta-defensinas tienen un amplio espectro antimicrobiano a través de membranas de células microbianas despolarizantes y permeabilizantes. Se ha demostrado que las beta-defensinas tienen un gran potencial antimicrobiano ante los patógenos periodontales por medio de su función en la cual mejora en la síntesis de interleuquinas y prostaglandinas en varios tipos de células diferentes. Por lo tanto pueden contribuir significativamente en la etiopatogenia de la periodontitis.

Se ha demostrado que las células odontoblásticas hacen gran parte de la defensa del complejo dentino-pulpar al verse afectada, se logró identificar también en mayor medida las beta-defensinas, el cual permitió conocer sus mecanismos de acción ante una afección en el complejo dentino-pulpar, para posteriormente, poder emplear en base a una investigación sostenida el desarrollo de nuevas terapias que nos permitan la defensa del hospedador y en caso de eventos de reparación. Los avances en nuestra comprensión de las interacciones entre las respuestas inmunitarias y regenerativas pueden, por lo tanto, influir en la práctica clínica y beneficiar a los pacientes en el futuro.

Referencias

1. Abiko Y, Saitoh M. Salivary Defensins and Their Importance in Oral Health and Disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2007;13:3065-3072.
2. Abiko Y, Saitoh M, Nishimura M, Yamazaki M. Role of b-defensins in oral epithelial health and disease. *Medical Molecular Morphology*. 2007;40:179-184.
3. Almaguer A, Villagómez J. Papel de la saliva en el ecosistema oral. *Ecología oral*. 2018; Capítulo 3: 45 - 61.
4. Befus A, Mowat C, Gilchrist M, Hu J, Solomon S, Bateman A. Neutrophil defensins induce histamine secretion from mast cells: mechanisms of action. *Journal of Immunology*. 1999;163:947-53
5. Bensch K, Raida M, Magert H, Schulz-Knae P, Forssmann WG. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS PRESS science publishing by scientists*. 1995;368:331-335.
6. Bonass W, High A, Owen P, Devine D. Expression of B-defensin genes by human salivary glands. *Molecular Oral Microbiology*. 1999;14:371 - 374
7. Chung W, Dommisch H, Yin L, Dale B. Expression of Defensins in Gingiva and Their Role in Periodontal Health and Disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2007;13:3073 - 3083
8. Cunliffe R. Alpha-defensins in the gastrointestinal tract. *Molecular Immunology*. 2003;40:463-467
9. Dale B, Fredericks L. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease. *Current Issues Molecular Biology*. 2005;7:119-33.
10. Dale B, Kimball J, Krisanaprakornkit S, Roberts F, Robi-novitch M, O'Neal R, et al., Localized antimicrobial peptide expression in human gingiva. *Journal of Periodontal Research*. 2001;36:285-294.

11. Dale B, Krisanaprakornkit S. Defensin antimicrobial peptides in the oral cavity. *Journal Oral Pathology Medical*. 2001;30:321
12. Dale B, Tao R, Kimball J, Jurevic R. Oral antimicrobial peptides and biological control of caries. *BioMed Central Oral Health*. 2006;6:1-7
13. Diamond G, Ryan L. Beta-defensins: what are they REALLY doing in the oral cavity?. *Oral Diseases*. 2011;17:628-635.
14. Diamond G, Zasloff M, Eck H, Brasseur M, Maloy W, Bevins C. Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88:3952-3956.
15. Dinarello C. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;201:1355-9
16. Dommisch H, Jepsen S. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. *Periodontology 2000*. 2015;69:96-110.
17. Dommisch H, Winter J, Dunsche A, Tiemann M, and Jepsen S, et al. Human β -defensin (hBD-1, -2) expression in dental pulp. *Oral Microbiology and Immunology*. 2005;20:163-166
18. Duits L, Ravensbergen B, Rademaker M, Hiemstra P, Nibbering P. Expression of beta-defensin 1 and 2 mRNA by human monocytes, macrophages and dendritic cells. *Immunology*. 2002;106:517-25.
19. Dunsche, A, Acil Y, Dommisch H, Siebert R, Schroder J y Jepsen S. The novel human beta-defensin-3 is widely expressed in oral tissues. *Eruopean Journal Of Oral Sciencies*. 2002;110:121-124.
20. Farges J, Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith J, et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*. 2015; 2015:230-251
21. Farges J, Romeas A, Melin M et al., TGF-beta1 induces accumulation of dendritic cells in the odontoblast layer. *Journal of Dental Research*. 2003;82:652-656.
22. Ganz T: Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature Reviews Immunology* 2003;3:710-720.
23. Ganz T, Selsted M, Szklarek D, Harwig S, Daher K, Bainton D, et al. Defensins. *Natural Peptide Antibiotics Of Human Neutrophils*. *Journal of Clinical Investigation*, 1985;76:1427-1435.
24. Grigat J, Soruri A, Forssmann U, Riggert J and Zwirner J. Chemoattraction of Macrophages, T Lymphocytes, and Mast Cells Is Eutionarily Conserved within the Human -Defensin Family. *Journal of Immunology*. 2007;179:3958-3965
25. Hahn C and Liewehr F Innate immune responses of the dental pulp to caries. *Journal of Endodontics*. 2007;33:643-651,2007.
26. Hancock R, Diamond G. The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences. *Trends In Microbiology*. 2006;8:402-410.
27. Hancock R & Sahl H. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nature Publishing Group*. 2006;24:1551 - 1557
28. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotics. *Journal Biology Chemical*. 2001;276: 5707-13.
29. Herrera G, E. H. et al. Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardíaca. *Revista Española de Cardiología*. 2002;55:61-66.
30. Hollox E, Armour J, Barber J. Extensive Normal Copy Number Variation of a β -Defensin Antimicrobial-Gene Cluster. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;73:447 - 709
31. Ichinose M, Asai M, Imai K, Sawada M. Enhancement of phagocytosis by corticostatin I (CSI) in cultured mouse peritoneal macrophages. *Immunopharmacology*. 1996;35:103-9.
32. Jaradat S, Hoder-Przyrembel C, Cubillos S, Krieg N, Lehmann K, Piehler S, Sigusch BW, Norgauer J. Beta-defensin-2 genomic copy number variation and chronic periodontitis. *Journal of Dental Research*. 2013;92:1035-40
33. Jiménez Y, Díaz J. Enfermedades ampollares en la cavidad oral: pénfigo. *RCOE Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España*. 2004;9 :439-447.

34. Joly S, Maze C, McCray P Jr, Guthmiller J. Human betadefensins 2 and 3 demonstrate strain-selective activity against oral microorganisms. *Journal Clinical of Microbiology*. 2004;42:1024-1029.
35. Kim Y, Min K, Lee S, Shin S, Shin K, and Kim E. Effect of proinflammatory cytokines on the expression and regulation of human beta-defensin 2 in human dental pulp cells. *Journal of Endodontics*. 2010;36:64-69
36. Khurshid Z, Naseem M, Sheikh Z, Najeeb S, Shahab S, Zafar M. Oral antimicrobial peptides: Types and role in the oral cavity. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016;24:515-524
37. Krisanaprakornkit S, Kimball J, Weinberg A, Darveau R, Bainbridge B, Dale B. Inducible expression of human β -defensin 2 by *Fusobacterium nucleatum* in oral epithelial cells: multiple signaling pathways and role of commensal bacteria in innate immunity and the epithelial barrier. *Infection Immunology*. 2000;68:2907-2915.
38. Lee SH, and Baek DH. Antibacterial and neutralizing effect of human β -defensins on *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecalis* lipoteichoic acid. *Journal of Endodontics*. 2012;38:351-356
39. Lee S, Min K, Bae W et al., Role of SIRT1 in heat stress-and lipopolysaccharide-induced immune and defense gene expression in human dental pulp cells. *Journal of Endodontics*. 2011;37:1525-1530
40. Lee J, Chang S, Perinpanayagam H et al., Antibacterial efficacy of a human β -defensin-3 peptide on multispecies biofilms. *Journal of Endodontics*. 2013;39:1625-1629.
41. Lehrer R. Primate defensins. *Nature Reviews Microbiology*. 2004;2:727-738.
42. Mansour S, Pena O, Hancock R. Host defense peptides: front-line immunomodulators. *Trends in Immunology*. 2014;35:443-450.
43. Mathews M, Jia H, Guthmiller J., Losh G, Graham S, Johnson G, Tack B, McCray P. Production of β -Defensin Antimicrobial Peptides by the Oral Mucosa and Salivary Glands. *Infection And Immunity*. 1999:2740-2745
44. Michea M, Briceño C, Alcota M, González F, Péptidos antimicrobianos y mediadores lipídicos: rol en las enfermedades periodontales, *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 2016;9:231-237
45. Müller C., Markovic-Lipkovski J, Klatt T, Gamper J, Schwarz G, Beck H et al., Human alpha-defensins HNP-1, -2, and -3 in renal cell carcinoma: influences on tumor cell proliferation. *The American journal of pathology*. 2002;160:1311-24.
46. Negróni M. Funciones de la saliva. *Microbiología estomatológica. Fundamentos y guía práctica*. 2009;2:231
47. Oppenheim J, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Current Opinion in Immunology*. 2005;17:359-65.
48. Ouhara K, Komatsuzawa H, Yamada S, Shiba H, Fujiwara T, Ohara M et al., Susceptibilities of periodontopathogenic and cariogenic bacteria to antibacterial peptides, β -defensins and LL37, produced by human epithelial cells. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55:888 - 896.
49. Paris S, Wolgin M, Kielbassa M, Pries A, and Zakrzewicz A. Gene expression of human beta-defensins in healthy and inflamed human dental pulps. *Journal of Endodontics*. 2009;35:520-523
50. Pazgier M, Hoover, D, Yang W and Lubkowski J. Human beta-defensins. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006;63:1294-1313.
51. Premratanachai P, Joly S, Johnson G, McCray P, Jia H, Guthmiller J. Expression and regulation of novel human beta-defensins in gingival keratinocytes. *Oral Microbiol Immunology*. 2004;19:111-7.
52. Puklo M, Guentsch A, Hiemstra P, Eick S, Potempa J. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against peri-odontogenic bacteria. *Oral Microbiology Immunol* 2008;23:328-335.
53. Ryan L, Diamond G, Amrute S, Feng Z, Weinberg A, Fitzgerald-Bocarsly P. Detection of HBD1 peptide in peripheral blood mononuclear cell subpopulations by intracellular flow cytometry. *Peptides. Antimicrobial Peptides II*. 2003;24:1785-94.
54. Rivas S, Sada B, Hernández-Pando E & Tsutsumi V. Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud Pública de México*; 2006;48:62-71

55. Santo S, Suárez MF, Serra H; Cavidad oral: importante sitio de vigilancia inmunológica. *Archivos de alergia e inmunología clínica*. 2011;42:0024-0033
56. Semple F and Dorin J. β -Defensins: multifunctional modulators of infection, inflammation and more?. *Journal of Innate Immunity*. 2012;4:337-348.
57. Shiba H, Mouri Y, Komatsuzawa H et al., Macrophage inflammatory protein-3 α and beta-defensin-2 stimulate dentin sialophosphoprotein gene expression in human pulp cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003;306:867-871.
58. Shimono M, Ishikawa T, Enokiya Y, Muramatsu T, Matsuzaka K, Inoue T, et al. Biological characteristics of the junctional epithelium. *Journal Electronic Microscopy*. 2003;52:627-39
59. Shiomi K, et al. Establishment of radio-immunoassay for human neutrophil peptides and their increases in plasma and neutrophil in infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993;195:1336-1344
60. Tanida T, Okamoto T, Okamoto A, Wang H, Hamada T, Ueta E, et al. Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis. *Journal Oral or Pathology Medical*. 2003;32:586-94.
61. Téllez G, Castaño J. Péptidos antimicrobianos. *INFECTIO Revista de la Asociación Colombiana de Infectología*. 2010;14:55-67.
62. Turner M, Nedjai B, Hurst T, Pennington D. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica. Molecular Cell Research*. 2014;1843:2563-2582
63. Veerayutthwilai O, Byers M, Pham T, Darveau R, and Dale B. Differential regulation of immune responses by odontoblasts. *Oral Microbiology and Immunology*. 2007;22:5-13.
64. Viola A and Luster A. Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2008;48:171-197
65. Yang, D, Chen W, Chertov O and Oenheimer J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells. *Journal Leukocyte Biology*. 2000;68:9 -14.
66. Yang L, Harrou T, Weiss T, Ding L, Huang H. Barrel-stave model or toroidal model? A case study on melittin pores. *Biophysical Journal*. 2001;81:1475-85.
67. Zohaib K, Mustafa N, Zeeshan S. Oral antimicrobial peptides: Types and role in the oral cavity. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2016;24:515-524.

Referencias bibliograficas

1. Abiko Y, Saitoh M. Salivary Defensins and Their Importance in Oral Health and Disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2007;13:3065-3072.
2. Abiko Y, Saitoh M, Nishimura M, Yamazaki M. Role of b-defensins in oral epithelial health and disease. *Medical Molecular Morphology*. 2007;40:179-184.
3. Almaguer A, Villagómez J. Papel de la saliva en el ecosistema oral. *Ecología oral*. 2018; Capítulo 3: 45 - 61.
4. Befus A, Mowat C, Gilchrist M, Hu J, Solomon S, Bateman A. Neutrophil defensins induce histamine secretion from mast cells: mechanisms of action. *Journal of Immunology*. 1999;163:947-53
5. Bensch K, Raida M, Magert H, Schulz-Knae P, Forssmann WG. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS PRESS science publishing by scientists*. 1995;368:331-335.
6. Bonass W, High A, Owen P, Devine D. Expression of B-defensin genes by human salivary glands. *Molecular Oral Microbiology*. 1999;14:371 - 374
7. Chung W, Dommisch H, Yin L, Dale B. Expression of Defensins in Gingiva and Their Role in Periodontal Health and Disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2007;13:3073 - 3083
8. Cunliffe R. Alpha-defensins in the gastrointestinal tract. *Molecular Immunology*. 2003;40:463-467
9. Dale B, Fredericks L. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease. *Current Issues Molecular Biology*. 2005;7:119-33.
10. Dale B, Kimball J, Krisanaprakornkit S, Roberts F, Robinson M, O'Neal R, et al., Localized antimicrobial peptide expression in human gingiva. *Journal of Periodontal Research*. 2001;36:285-294.
11. Dale B, Krisanaprakornkit S. Defensin antimicrobial peptides in the oral cavity. *Journal Oral Pathology Medical*. 2001;30:321
12. Dale B, Tao R, Kimball J, Jurevic R. Oral antimicrobial peptides and biological control of caries. *BioMed Central Oral Health*. 2006;6:1-7
13. Diamond G, Ryan L. Beta-defensins: what are they REALLY doing in the oral cavity?. *Oral Diseases*. 2011;17:628-635.
14. Diamond G, Zasloff M, Eck H, Brousseau M, Maloy W, Bevins C. Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88:3952-3956.
15. Dinarello C. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;201:1355-9
16. Dommisch H, Jepsen S. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. *Periodontology* 2000. 2015;69:96-110.
17. Dommisch H, Winter J, Dunsche A, Tiemann M, and Jepsen S, et al. Human β -defensin (hBD-1, -2) expression in dental pulp. *Oral Microbiology and Immunology*. 2005;20:163-166

18. Duits L, Ravensbergen B, Rademaker M, Hiemstra P, Nibbering P. Expression of beta-defensin 1 and 2 mRNA by human monocytes, macrophages and dendritic cells. *Immunology*. 2002;106:517-25.
19. Dunsche, A, Acil Y, Dommisch H, Siebert R, Schroder J y Jepsen S. The novel human beta-defensin-3 is widely expressed in oral tissues. *Eruopean Journal Of Oral Sciencies*. 2002;110:121-124.
20. Farges J, Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith J, et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*. 2015; 2015:230-251
21. Farges J, Romeas A, Melin M et al., TGF-beta1 induces accumulation of dendritic cells in the odontoblast layer. *Journal of Dental Research*. 2003;82:652-656.
22. Ganz T: Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature Reviews Immunology* 2003;3:710-720.
23. Ganz T, Selsted M, Szklarek D, Harwig S, Daher K, Bainton D, et al. Defensins. Natural Peptide Antibiotics Of Human Neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 1985;76:1427-1435.
24. Grigat J, Soruri A, Forssmann U, Riggert J and Zwirner J. Chemoattraction of Macrophages, T Lymphocytes, and Mast Cells Is Eutionarily Conserved within the Human -Defensin Family. *Journal of Immunology*. 2007;179:3958-3965
25. Hahn C and Liewehr F Innate immune responses of the dental pulp to caries. *Journal of Endodontics*. 2007;33:643-651,2007.
26. Hancock R, Diamond G. The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences. *Trends In Microbiology*. 2006;8:402-410.
27. Hancock R & Sahl H. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nature Publishing Group*. 2006;24:1551 - 1557
28. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotics. *Journal Biology Chemical*. 2001;276: 5707-13.
29. Herrera G, E. H. et al. Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardíaca. *Revista Española de Cardiología*. 2002;55:61-66.
30. Hollox E, Armour J, Barber J. Extensive Normal Copy Number Variation of a β -Defensin Antimicrobial-Gene Cluster. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;73:447 - 709
31. Ichinose M, Asai M, Imai K, Sawada M. Enhancement of phagocytosis by corticostatin I (CSI) in cultured mouse peritoneal macrophages. *Immunopharmacology*. 1996;35:103-9.
32. Jaradat S, Hoder-Przyrembel C, Cubillos S, Krieg N, Lehmann K, Piehler S, Sigusch BW, Norgauer J. Beta-defensin-2 genomic copy number variation and chronic periodontitis. *Journal of Dental Research*. 2013;92:1035-40
33. Jiménez Y, Díaz J. Enfermedades ampollares en la cavidad oral: pénfigo. *RCOE Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España*. 2004;9 :439-447.

34. Joly S, Maze C, McCray P Jr, Guthmiller J. Human betadefensins 2 and 3 demonstrate strain-selective activity against oral microorganisms. *Journal Clinical of Microbiology*. 2004;42:1024-1029.
35. Kim Y, Min K, Lee S, Shin S, Shin K, and Kim E. Effect of proinflammatory cytokines on the expression and regulation of human beta-defensin 2 in human dental pulp cells. *Journal of Endodontics*. 2010;36:64-69
36. Khurshid Z, Naseem M, Sheikh Z, Najeeb S, Shahab S, Zafar M. Oral antimicrobial peptides: Types and role in the oral cavity. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016;24:515-524
37. Krisanaprakornkit S, Kimball J, Weinberg A, Darveau R, Bainbridge B, Dale B. Inducible expression of human β -defensin 2 by *Fusobacterium nucleatum* in oral epithelial cells: multiple signaling pathways and role of commensal bacteria in innate immunity and the epithelial barrier. *Infection Immunology*. 2000;68:2907-2915.
38. Lee SH, and Baek DH. Antibacterial and neutralizing effect of human β -defensins on *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecalis* lipoteichoic acid. *Journal of Endodontics*. 2012;38:351-356
39. Lee S, Min K, Bae W et al., Role of SIRT1 in heat stress-and lipopolysaccharide-induced immune and defense gene expression in human dental pulp cells. *Journal of Endodontics*. 2011;37:1525-1530
40. Lee J, Chang S, Perinpanayagam H et al., Antibacterial efficacy of a human β -defensin-3 peptide on multispecies biofilms. *Journal of Endodontics*. 2013;39:1625-1629.
41. Lehrer R. Primate defensins. *Nature Reviews Microbiology*. 2004;2:727-738.
42. Mansour S, Pena O, Hancock R. Host defense peptides: front-line immunomodulators. *Trends in Immunology*. 2014;35:443-450.
43. Mathews M, Jia H, Guthmiller J., Losh G, Graham S, Johnson G, Tack B, Mccray P. Production of β -Defensin Antimicrobial Peptides by the Oral Mucosa and Salivary Glands. *Infection And Immunity*. 1999:2740-2745
44. Michea M, Briceño C, Alcota M, González F, Péptidos antimicrobianos y mediadores lipídicos: rol en las enfermedades periodontales, *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 2016;9:231-237
45. Müller C., Markovic-Lipkovski J, Klatt T, Gamper J, Schwarz G, Beck H et al., Human alpha-defensins HNPs-1, -2, and -3 in renal cell carcinoma: influences on tumor cell proliferation. *The American journal of pathology*. 2002;160:1311-24.
46. Negroni M. Funciones de la saliva. *Microbiología estomatológica. Fundamentos y guía práctica*. 2009;2:231
47. Oppenheim J, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Current Opinion in Immunology*. 2005;17:359-65.
48. Ouhara K, Komatsuzawa H, Yamada S, Shiba H, Fujiwara T, Ohara M et al., Susceptibilities of periodontopathogenic and cariogenic bacteria to antibacterial peptides, β -defensins and LL37, produced by human epithelial cells. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55:888 - 896.

49. Paris S, Wolgin M, Kielbassa M, Pries A, and Zakrzewicz A. Gene expression of human beta-defensins in healthy and inflamed human dental pulps. *Journal of Endodontics*. 2009;35:520–523
50. Pazgier M, Hoover, D, Yang W and Lubkowski J. Human beta-defensins. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006;63:1294–1313.
51. Premratanachai P, Joly S, Johnson G, McCray P, Jia H, Guthmiller J. Expression and regulation of novel human beta-defensins in gingival keratinocytes. *Oral Microbiol Immunology*. 2004;19:111-7.
52. Puklo M, Guentsch A, Hiemstra P, Eick S, Potempa J. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against peri-odontogenic bacteria. *Oral Microbiology Immunol* 2008;23:328–335.
53. Ryan L, Diamond G, Amrute S, Feng Z, Weinberg A, Fitzgerald-Bocarsly P. Detection of HBD1 peptide in peripheral blood mononuclear cell subpopulations by intracellular flow cytometry. *Peptides. Antimicrobial Peptides II*. 2003;24:1785-94.
54. Rivas S, Sada B, Hernández-Pando E & Tsutsumi V. Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud Pública de México*; 2006;48:62-71
55. Santo S, Suárez MF, Serra H; Cavidad oral: importante sitio de vigilancia inmunológica. *Archivos de alergia e inmunología clínica*. 2011;42:0024-0033
56. Semple F and Dorin J. β -Defensins: multifunctional modulators of infection, inflammation and more?. *Journal of Innate Immunity*. 2012;4:337–348.
57. Shiba H, Mouri Y, Komatsuzawa H et al., Macrophage inflammatory protein-3 α and beta-defensin-2 stimulate dentin sialophosphoprotein gene expression in human pulp cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003;306:867–871.
58. Shimono M, Ishikawa T, Enokiya Y, Muramatsu T, Matsuzaka K, Inoue T, et al. Biological characteristics of the junctional epithelium. *Journal Electronic Microscopy*. 2003;52:627-39
59. Shiomi K, et al. Establishment of radio-immunoassay for human neutrophil peptides and their increases in plasma and neutrophil in infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993;195:1336–1344
60. Tanida T, Okamoto T, Okamoto A, Wang H, Hamada T, Ueta E, et al. Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis. *Journal Oral or Pathology Medical*. 2003;32:586-94.
61. Téllez G, Castaño J. Péptidos antimicrobianos. *INFECTIO Revista de la Asociación Colombiana de Infectología*. 2010;14:55-67.
62. Turner M, Nedjai B, Hurst T, Pennington D. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica. Molecular Cell Research*. 2014;1843:2563–2582
63. Veerayutthwilai O, Byers M, Pham T, Darveau R, and Dale B. Differential regulation of immune responses by odontoblasts. *Oral Microbiology and Immunology*. 2007;22:5–13.
64. Viola A and Luster A. Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2008;48:171–197

65. Yang, D, Chen W, Chertov O and Oenheim J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells. *Journal Leukocyte Biology*. 2000;68:9 –14.
66. Yang L, Harrou T, Weiss T, Ding L, Huang H. Barrel-stave model or toroidal model? A case study on melittin pores. *Biophysical Journal*. 2001;81:1475-85.
67. Zohaib K, Mustafa N, Zeeshan S. Oral antimicrobial peptides: Types and role in the oral cavity. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2016;24:515-524.