



Inmunidad de la mucosa oral: nuevas tendencias en investigación

Immunity of the oral mucosa: new trends in research

Carlos E. Ballón-Salcedo¹, Ingrid L. Cacya-Apaza¹, Julio Valdivia-Silva²

RESUMEN

La mucosa oral es la barrera inmunológica con mayor exposición a diversos antígenos provenientes del medio ambiente ya que es la entrada principal al tracto gastrointestinal y a su vez actúa como filtro de la microbiota intestinal. Debido a estos estímulos característicos y al daño masticatorio generado en sus tejidos, el sistema inmunológico local debe controlar las reacciones inflamatorias “innecesarias” a través de diversos mecanismos de protección y al mismo tiempo debe mantenerse competente frente a diversos microorganismos patógenos y oportunistas. Estos mecanismos de control involucran a la respuesta inmune innata y adaptativa que mediante un fenotipo antiinflamatorio involucra componentes novedosos a los que anteriormente no se les confería una función relevante en determinadas patologías y que ahora genera una nueva perspectiva en cuanto a su importancia en medicina reconstructiva y terapia celular. En esta revisión dilucidaremos los componentes protectores y homeostáticos de la mucosa oral como la saliva, la microbiota comensal y los componentes inmunológicos regulados por mecanismos dependientes e independientes de la microbiota, a su vez se resalta información actualizada de los mecanismos de respuesta y control inmune así como distintos aspectos que aún no fueron estudiados a detalle.

PALABRAS CLAVE: Mucosa oral, inmunología, microbiota de la mucosa oral, inmunopatología de la mucosa oral.

Dermatol Peru 2019; 29 (1): 22-30

ABSTRACT

The oral mucosa is the immunological barrier with greater exposure to various antigens from the environment since it is the main entrance to the gastrointestinal tract and in turn acts as a filter of the intestinal microbiota. Due to these characteristic stimuli and the masticatory damage generated in their tissues, the local immunological system must control “unnecessary” inflammatory reactions through diverse protection mechanisms and at the same time, it must be kept competent against diverse pathogenic and opportunistic microorganisms. These control mechanisms involve the innate and adaptive immune response characterized for an anti-inflammatory phenotype involving

novel components that were previously not given a relevant function in certain pathologies, and now they generate a new perspective as regards to its applications in reconstructive medicine and cell therapy. In this review, we will elucidate the protective and homeostatic components of the oral mucosa, such as saliva as a collaborating agent, the commensal microbiota and the immune components regulated by independent mechanisms of the microbiota. Current information about the mechanisms from the immune response and control, as well as the different aspects which have not yet been studied in detail, is described.

KEY WORDS: Oral mucosa, immunology, microbiota of the oral mucosa, immunopathology of the oral mucosa.

INTRODUCCIÓN

Desde hace 100 años hasta la actualidad, la mucosa oral se ha utilizado a manera de injerto en cirugía plástica reconstructiva, antes del siglo 20 era utilizada como sustituto de la conjuntiva y hasta la actualidad se usa

1. Grupo de Investigación en Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Perú.
2. Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Química, Universidad de Ingeniería y Tecnología - UTEC, Lima, Perú.

para realizar trasplantes en cirugías oftalmológicas, para mejorar cicatrices después de las quemaduras, en reinervación, en cirugía reconstructiva uretral, oral, periodontal, larigofaríngea y maxilofacial¹. Desde el 2007 a la actualidad, se documentaron indicaciones para lograr injertos eficaces de mucosa oral en cirugía reconstructiva ocular que incluye la corrección del síndrome de cavidad restringida, reconstrucción de los anexos oculares después de la resección del tumor, enfermedades de la superficie ocular cicatricial, pterigion refractario en terapia, insuficiencia conjuntival después de la cirugía de filtración para glaucoma y en la combinación de mucosa e injerto de membrana amniótica para la reconstrucción de fornix. Adicionalmente, en algunos procedimientos se han usado injertos conjuntos con la mucosa nasal debido a la falta de células caliciformes en la mucosa oral, un ejemplo es el uso de láminas de células epiteliales de la mucosa oral cultivadas mediante ingeniería tisular (COMECS) en la reconstrucción de la superficie ocular^{2,3}. Además de la cirugía de reconstrucción ocular, la mucosa oral es eficaz en el tratamiento de heridas cutáneas, acelerando y mejorando la cicatrización⁴, por este motivo se está aplicando tecnología laminar en el diseño de láminas autólogas de células epiteliales mucosas y cutáneas como una novedosa terapia celular en medicina reconstructiva, estos equivalentes de la mucosa oral y la piel son prácticos y solo requieren pequeños fragmentos de explante, la curación que ofrecen es rápida y con menor presentación de fibrosis, demostrando ser aplicable a tejidos blandos, mucosas, piel, etc.⁵⁻⁸

Dada su gran utilidad, la mucosa oral es objeto de mayor interés, ya que ha sido poco estudiada su fisiología a nivel celular y molecular y más aún debido a que es un tejido que está expuesto a una gran cantidad de antígenos ambientales presentes en los alimentos, el aire y en el propio microbioma comensal (microorganismos residentes); además, es un tejido sometido al daño continuo provocado por la masticación que lo ha llevado a requerir de una red celular de vigilancia inmunitaria⁹. La mucosa oral como tal cumple diversas funciones como ofrecer protección de la cavidad oral contra patógenos invasores y antígenos extraños, además es la encargada de la modulación de la colonización bacteriana y celular dependiente de unos azúcares denominados mucinas^{10,11}. La mucosa oral-faríngea comparte muchas características con el tracto gastrointestinal y respiratorio, pero tiene sus propias características distintivas llegando a formar una barrera más gruesa y densa que la mucosa gastrointestinal pero a su vez más frágil que esta.¹²

En esta revisión analizaremos la evidencia actual con respecto a la inmunidad local de la mucosa oral y la microbiota de la misma, concluyendo en las principales aplicaciones y prioridades de investigación actuales sobre este tejido con el fin de entender mejor su fisiopatología y mejorar las funciones biomédicas donde se utiliza actualmente.

LA MUCOSA ORAL COMO BARRERA

La mucosa oral está compuesta por dos capas principales: El epitelio exterior y la lámina propia subyacente; al primero se le confiere una función de barrera física y química, al mismo tiempo que las células inmunes se encuentran dispersas en ella, y a la lámina propia se le atribuye el rol de barrera inmunológica capaz de destruir microorganismos patógenos invasores y antígenos desconocidos^{13,14}. La mucosa oral tiene redes de vigilancia inmunitaria y la capacidad de defensa frente a diversos patógenos invasores, la respuesta inmune es limitada (da tolerancia) y local para regular a los microorganismos comensales, antígenos del aire y los alimentos ya que la cavidad oral-faríngea es la puerta de entrada al tracto gastrointestinal y a las vías respiratorias. Los compartimentos inmunitarios de la mucosa oral son 3: La capa epitelial, la lámina propia (LP) y el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT).¹²

La respuesta inmunitaria de la mucosa oral se encuentra mediada por la interacción entre el tejido residente y las células migratorias. La mucosa oral presenta una composición celular única donde los linfocitos T CD4⁺ constituyen una población menor de células T y una población casi nula de linfocitos T CD8⁺, en contraste con la mucosa intestinal donde hay dominio de linfocitos CD8⁺, por tanto la mayor representación de linfocitos en la mucosa oral son CD4⁺/CD8⁻ y el linaje de células CD3⁺ es el menor entre las células CD45⁺^{13,15}. La mucosa oral presenta una variedad de células inmunes que son principalmente de origen linfoide y algunas de origen mieloides, dentro de este conjunto de células se encuentran los linfocitos asociados a la mucosa (MAIT), linfocitos intraepiteliales (IEL), linfocitos de la lámina propia, células linfoides innatas (ILC), células similares a las células M, células Foxp3⁺ Treg, células dendríticas (DC), macrófagos, monocitos, células de Langerhans (LC), linfocitos NK, linfocitos iNKT (linfocitos asesinos naturales invariantes) y linfocitos de memoria^{9,12-14}, los responsables de regular la función inmune de esta barrera son los mecanismos dependientes e independientes de la microbiota oral, por ejemplo se demostró que los ratones libres de gérmenes tienen menor cantidad de neutrófilos en contraste con los ratones libres de patógenos o la inducción dependiente de la microbiota oral

del detector de crecimiento específico 6 (GAS6), un ligando de la familia del receptor TYRO3-AXL-MERTK (TAM), el cual se ve involucrado en control de la inflamación, ya que su ausencia (GAS6^{-/-}) está relacionada con niveles más altos de citoquinas inflamatorias, frecuencia elevada de neutrófilos, generación de especies reactivas de nitrógeno y disbiosis^{9,16}. Las células dendríticas y los linfocitos T producen varios tipos de citoquinas tanto pro-inflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-12, IL-17 e IFN- γ y anti-inflamatorias como IL-10 y TGF- β , destacando que estas MAIT tienen un perfil de respuesta polifuncional especializado con niveles altos de IL-17.^{12,17}

A) Inmunidad innata: Agentes colaboradores de la mucosa oral

La secreción salival es un fluido biológico único e isotónico - hipotónico, está compuesta por un 99% de agua y una variedad de electrolitos como Na⁺, K⁺, HCO₃⁻ y fosfatos, además, contiene inmunoglobulinas (IgA, IgM e IgG), enzimas (lisozima, peroxidasa, antileucoproteína - SLPI, α -amilasa), proteínas (mucinas, lactoferrina, histatinas, aglutinina, proteínas ricas en prolina, estaterina, cistatinas), pequeños ARNs reguladores no codificantes, péptidos antimicrobianos y productos nitrogenados como la urea y el amoníaco. De esta manera, todos los componentes de la saliva mencionados, funcionan conjuntamente para mantener lubricada la boca facilitando la deglución, la masticación, la formación del bolo alimenticio, la digestión inicial, el lenguaje, el amortiguamiento del pH, el metabolismo de la placa dental, la modulación de la desmineralización-remineralización y como solvente hipotónico para las moléculas que estimulan las papilas gustativas, en cuanto a la función inmune, ayuda a controlar microorganismos orales brindando protección antibacteriana contra ciertos comensales y patógenos, por ello si la secreción salival disminuye, se presentará una mayor susceptibilidad a la candidiasis oral y a las caries dentales por el aumento de microbios productores de ácido, por lo tanto la saliva guarda relación directa con la salud oral^{9-11,18-20}. La película salival de la mucosa oral forma la base estructural del mecanismo de defensa inmune innato local de la mucosa oral, esta película cubre la estructura de micropliegues de la membrana celular apical de las células epiteliales orales manteniendo el tejido epitelial húmedo, además la película contiene mucina MUC1 producida por el epitelio escamoso estratificado de la mucosa oral, MUC1 posiblemente sea la responsable del anclaje de la estabilización de la película salival^{21,22}, su función no se limita al tejido epitelial de la mucosa oral, ya que también se encuentra en las glándulas salivales mayores y menores con el fin de facilitar el flujo de

la saliva a través del sistema ductal, MUC1 también podría estar implicada en afecciones de boca seca, síndrome de ardor de la boca, caries dental y candidiasis oral.²³

Además de los agentes colaboradores, existen células innatas recientemente descubiertas, tal es el caso del subconjunto de MAIT con alta expresión de CD69⁺ CD103⁺, HLA-DR y PD-1, las cuales se agrupan cerca de la membrana basal pudiendo estar en el epitelio o el tejido conjuntivo, además son productoras eficientes de IL-17, TNF, IFN- γ y pobres en perforina¹⁷. La mucosa oral difiere de la mucosa intestinal y del pulmón ya que alberga una gran población de células de origen mieloide CD11b⁺ que comprenden macrófagos y células dendríticas (DC), dentro de los tres subconjuntos distintos de CD11b⁺, CD11b⁺ Ly6C^{hi}, CD11b⁺ Ly6C^{int} y CD11b⁺ Ly6C^{lo}, las células CD11b⁺ Ly6C^{hi} se consideran como monocitos inflamatorios negativos para MHC II y Ly6G, el aumento de CD11b⁺ Ly6C^{lo} indica la acumulación de monocitos/macrófagos y estos se mantienen independientemente de los linfocitos T y B, los neutrófilos se encuentran en el fluido crevicular gingival del epitelio de la hendidura gingival; todos los componentes celulares son reclutados de manera dependientes e independiente de la microbiota oral^{9,13}. Las células de Langerhans (LCs) del epitelio de la mucosa oral son genuinas, estas LCs tienen un origen distinto a las LCs de la piel ya que provienen de células pre-dendríticas (pre-DC) y monocitos circulantes, pero tienen perfiles transcriptómicos y funcionales similares. Se dividen en dos subconjuntos distintos que expresan CD103⁺ CD11b⁺ y solo CD11b⁺, estas LCs de manera similar a sus equivalentes en la epidermis contienen gránulos de Birbeck pero una expresión menor de langerina, EpCAM⁺, MHC-II⁺ y CD11c⁺, estas LCs representan del 5% al 15% y del 15% al 25% del total de células dendríticas en los tejidos gingival y oral respectivamente.²⁴ (Ver figura 1)

B) Inmunidad adaptativa: Quiescencia de la mucosa oral

La respuesta adaptativa la componen los linfocitos B, linfocitos T CD4⁺ con TCR $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$, linfocitos Foxp3⁺ Treg, y células Th17; esta respuesta inmune CD4⁺ Th17 tienen un papel crítico en la protección y la respuesta inflamatoria patógena en la barrera oral, esta importancia es evidente en pacientes con defectos genéticos en la diferenciación y función de las células Th17 ya que se presentan infecciones fúngicas orales graves y recurrentes; por ello la respuesta Th17 es responsable de la homeostasis y la protección gingival que controla al hongo oral comensal *Candida albicans* ya que se induce la producción de β -Defensina-3, el aumento de células Th17 gingivales se ve acentuada con la edad y el incremento de IL-6 provocada

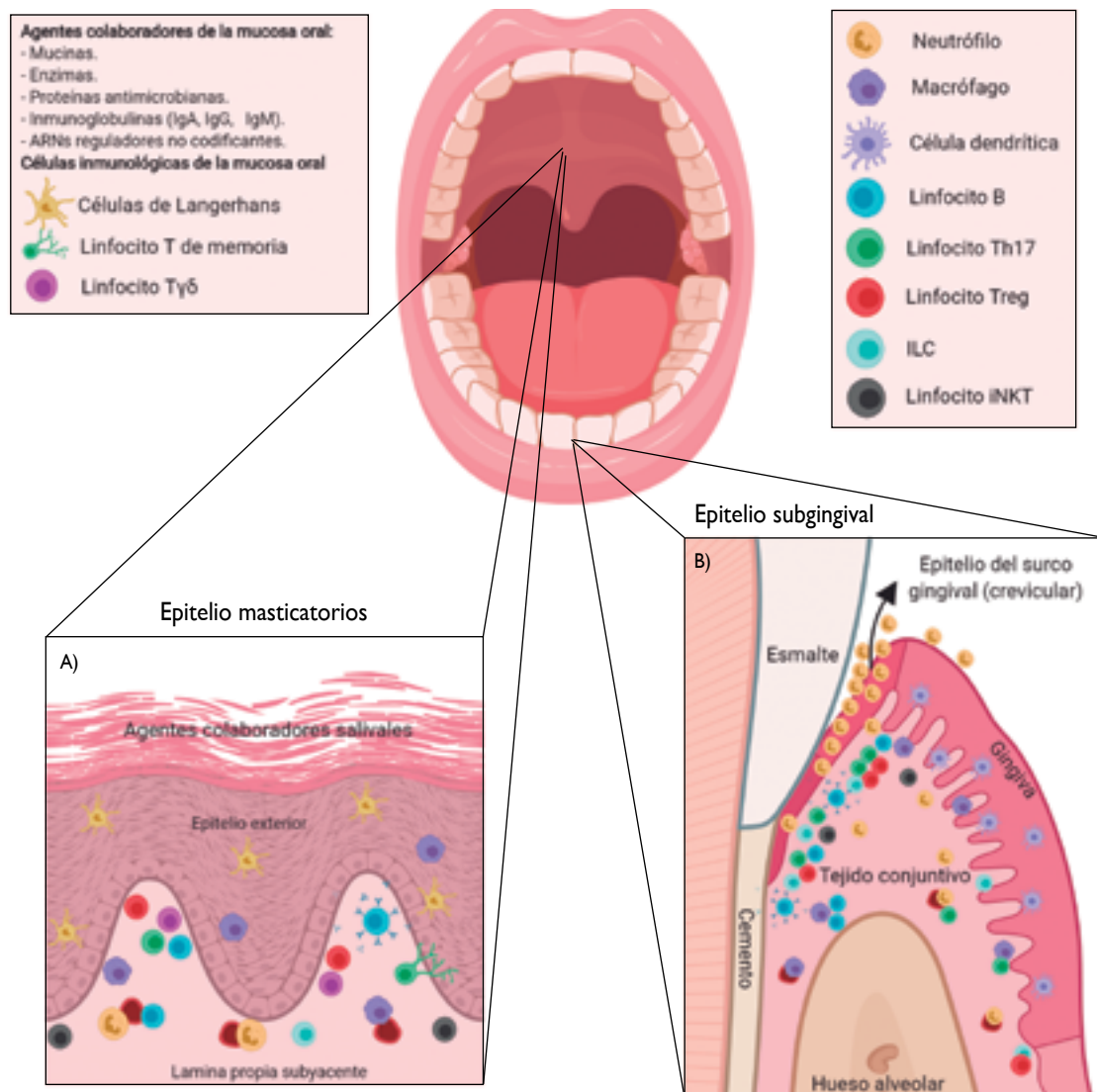


Figura N° 1. Red de componentes inmunológicos de la mucosa oral.

La distribución de las células inmunitarias de la mucosa oral normal es diferente en el epitelio del surco gingival (epitelio crevicular) y en el epitelio masticatorio (epitelios de revestimiento): A) El epitelio exterior de los epitelios de revestimiento presentan macrófagos y células de Langerhans genuinas, estas últimas provienen de células pre-dendríticas (pre-DC) y monocitos circulantes, los linfocitos en su totalidad se encuentran en la lámina propia agrupados en la membrana basal, estos pueden ser innatos e invariantes (iNKT, ILC, T $\gamma\delta$), efectores (Treg, Th17, linfocitos B) y de memoria. B) El epitelio crevicular presenta abundantes neutrófilos circulantes en el fluido crevicular gingival, en el epitelio exterior se encuentran macrófagos y células, de la misma forma que en los epitelios de revestimiento, los linfocitos se encuentran en la lámina propia agrupados en la membrana basal. En ambos casos esta distribución facilita el reclutamiento de fagocitos y células polimorfonucleares en caso de invasión por algún microorganismo patógeno o por el contrario para evitar respuestas inflamatorias innecesarias, esto es posible gracias a la abundancia de linfocitos Treg los cuales se mantienen en equilibrio con los linfocitos Th17, caracterizando un fenotipo antiinflamatorio y a su vez competente frente a microorganismos patógenos y oportunistas. T $\gamma\delta$: Linfocitos T invariante de cadenas pesadas γ y δ , Linfocito Th17: Linfocito efector T ayudante 17, Linfocito Treg: Linfocito T regulador, ILC: Célula linfocítica innata, Linfocito iNKT: linfocitos asesinos naturales invariantes.

por daño mecánico producido a través de la masticación y la abrasión, independientemente de la colonización por bacterias comensales, pero la respuesta Th17 exagerada es perjudicial, ya que promueve la pérdida ósea inflamatoria y el daño tisular en la periodontitis, por ello es necesario la mantención del equilibrio Th17/Treg para controlar la homeostasis del tejido^{9,12,16,25}. La mucosa oral presenta

una elevada cantidad de linfocitos Foxp3⁺ Treg a modo de evitar la respuesta inmune a los antígenos no patogénicos transmitidos por los alimentos, el agua y el aire que se ingieren e inhalan constantemente, por ello la inflamación de la mucosa oral es rara y el agotamiento agudo de las células Treg resulta en la infiltración masiva de células T efectoras activadas que se asocian con la autoinmunidad

y la destrucción tisular de la mucosa oral, pero además de mantener la tolerancia frente a los antígenos no patogénicos, debe permanecer inmunocompetente contra los patógenos microbianos invasores¹⁴. La mucosa oral tiene linfocitos T CD4⁺ CD103⁺ CD69⁺, la menor fracción es de linfocitos Tαβ en comparación con los órganos linfoides secundarios, como el bazo, los ganglios linfáticos y la fracción significativa son de linfocitos Tγδ y NK. En contraste con el intestino la mucosa oral no tiene linfocitos CD8αα (homodímeros) ni esta enriquecida con linfocitos T CD8⁺ de memoria CD103⁺ CD69⁺ residentes, esto se debe a la retención de linfocitos Treg por CD103⁺ y los niveles inusualmente altos de CTLA4 impiden la respuesta CD8, estos linfocitos Treg difieren de sus contrapartes en otros órganos periféricos.^{13,14} (Ver figura 1).

MICROBIOTA DE LA MUCOSA ORAL

La microbiota oral contiene alrededor de 6 mil millones de bacterias divididas a nivel de especie en más de 600 taxones prevalentes y potencialmente 35 veces más virus, los filos dominantes son *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes*, todos poseen niveles de representación únicos en distintas áreas dentro de la cavidad oral formando un equilibrio homeostático huésped – comunidad microbiana; la barrera física y microbiana filtran la microbiota oral en el tracto digestivo, cuando las bacterias orales superan estas barreras colonizan el intestino y perfilan la microbiota intestinal, especialmente en el intestino delgado, contribuyendo con la creación de un microentorno más estable para resistir bacterias extrañas o por el contrario generar una disbiosis. La cavidad oral está compuesta por diversas superficies de epitelios escamosos estratificados que son principalmente no queratinizados, estos tienen interacción directa con diversos antígenos de los microorganismos; algunas áreas están sometidas a la lesión masticatoria (epitelios masticatorios) y a una gran cantidad de estímulos ambientales, el epitelio de la hendidura gingival (epitelio crevicular) que recubre el interior de la encía, es un lugar especialmente vulnerable con un epitelio de transición diferenciado de forma incompleta, es altamente permeable al paso constante de fluido gingival crevicular que contiene citoquinas, células, inmunoglobulinas y proteínas plasmáticas. Estas áreas expuestas a la saliva y al fluido crevicular gingival tienen su distribución claramente distinta entre la mucosa oral y la biopelícula adherida a los dientes, en esta última hay diversas bacterias comensales y bacterias implicadas en enfermedades orales como la caries y la periodontitis^{9,26}. Los colonizadores primarios de las superficies orales son predominantemente cocos anaerobios facultativos

(~44 %) como *Streptococcus viridans*, este se encuentra en la mucosa oral pero no en las encías ni los labios, los cocos gramnegativos anaerobios estrictos como *Veillonella spp.* (~15 %), y los bacilos anaerobios facultativos Gram positivos (~15 %), destacando las especies de *Actinomyces*, las especies del género *Streptococcus* se encuentran en una alta proporción en tejidos blandos, saliva y en la lengua; las especies de *Actinomyces* que se encuentran a nivel supragingival e infragingival y en fisuras de la lengua; dentro de los límites del área subgingival, las tensiones reducidas de oxígeno favorecen los cambios poblacionales al aumentar la abundancia de anaerobios estrictos como *Bacteroidaceae spp.* y *Spirochaetes*; bacterias como *Veillonella parvula* y *Neisseria* pueden ser aisladas en todos los hábitats orales y los colonizadores intracelulares están constituidos por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*; los hongos comensales *Candida albicans* interactúan con los estreptococos orales y pueden influir en la salud oral^{26,27}. Los microorganismos en la superficie de los dientes tienden a formar comunidades de biopelículas multiespecíficas que a menudo están incrustadas en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares (EPS), estos colonizadores son del género *Campylobacter*, *Granulicatella*, *Kingella*, *Leptotrichia* y *Streptococcus* (especialmente *Streptococcus sanguinis*, sin embargo esta composición es variable de acuerdo al entorno del sujeto, de las aproximadamente 92 especies, los *Streptococcus* son los más abundantes seguidos de *Haemophilus parainfluenza*, *Gemella haemolysans*, *Slackia exigua*, y las especies *Rothia*. En los biofilms subgingivales existen 500 taxones, predominan *Proteobacterias*, en particular el *gammaproteobacteriae* de género *Acinetobacter*, *Haemophilus* y *Moraxella*. Las bacterias penetran y crecen dentro de los tejidos epiteliales e incluso intracelularmente, las comunidades microbianas de los dientes tienen una estrategia de colonización especializada dado su recambio constante, por ello es de las más ricas y diversas, su trastorno es precursor directo de las caries dentales y la periodontitis (trastornos microbianos más frecuentes en todo el mundo), la microbiota oral y sus metabolitos entrenan a las células inmunes locales y además compiten con los exógenos patógenos para mantener el ecosistema estable^{9,26,27}. La microbiota oral disbiótica está asociada a diversas patologías orales y digestivas, por ello se estableció exitosamente el modelo de ratón HOMA (asociado a la mucosa oral humana) ya que podría utilizarse para investigar el efecto de una microbiota oral disbiótica en enfermedades orales, como caries dentales, periodoncia, cáncer oral y algunas enfermedades sistémicas digestivas, ya que se encontró

que el 84,78% (39 de 46) de los taxones a nivel de género fueron específicos del donante de saliva.²⁸

MECANISMOS INMUNOPATOLÓGICOS DE LA MUCOSA ORAL

A) Periodontitis

Es una enfermedad inflamatoria disbiótica que aumenta el riesgo de los pacientes a desarrollar trastornos inflamatorios sistémicos como la aterogénesis, artritis reumatoide e infecciones respiratorias, esta patología es producida por bacterias anaerobias Gram negativas como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Bacteroides forsythus* que tienen una actividad periodonto patógena proveniente de la placa sub-gingival. Esta interrelación entre las bacterias y los mecanismos de respuesta inmune del hospedador es la base del mecanismo inmunopatológico, así mismo las bacterias y sus productos estimulan a las células del hospedador para que liberen ciertos mediadores inflamatorios como las citoquinas y prostaglandinas²⁹⁻³¹. Un patógeno destacable que induce disbiosis oral y enfermedad periodontal es *Porphyromonas gingivalis* que puede inducir la producción de PLA2-IIA en un mecanismo que involucra la activación del receptor Notch-1 en células epiteliales orales, PLA2-IIA tiene propiedades antimicrobianas modificando la abundancia de especies bacterianas específicas dentro del microbioma oral en la periodontitis.³²

Una vez establecida la periodontitis se forma un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos T CD4⁺ (Th1, Th2, Th17 y Treg), linfocitos B, células plasmáticas, células polimorfonucleares (PMN) y macrófagos, todos estos leucocitos son atraídos por quimiocinas, citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento inducidos por los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) provenientes de las bacterias de la microbiota patógena y los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) provenientes de las células dañadas (necróticas y apoptóticas). Las citoquinas proinflamatorias implicadas son IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-6 e IL-17; las quimiocinas implicadas son IL-8, CCL5 (RANTES), MCP-1, CCL1, CCL17 y CCL22; los factores de crecimiento implicados son EGF (Factor de crecimiento epidérmico), PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas); sin embargo también hay citoquinas que disminuyen el daño como es IL-10 y factores de crecimiento con la misma actividad protectora como TGF- β (Factor de crecimiento transformante β), ambos producidos por los linfocitos Treg^{31,33}. El proceso destructivo del tejido conectivo de

la inserción periodontal esta mediada por citoquinas y factores de crecimiento que regulan la expresión de MMP (metaloproteinasas) las cuales destruyen la matriz de tejido conectivo y la PGE2 (prostaglandina E2) que estimula la destrucción del tejido óseo^{31,33}. Se resalta que la periodontitis y la caries son impulsadas por un bucle de alimentación directa entre la microbiota y los factores del huésped (inflamación y azúcares en la dieta, respectivamente) favoreciendo la aparición y persistencia de una microbiota oral disbiótica.^{9,27}

B) Candidiasis

Una de las afecciones micótica más comunes de la mucosa oral es la candidiasis oral, la magnitud y recurrencia con la que esta se presenta son dependientes en gran parte de las condiciones del hospedero, lo cual puede dar lugar al desequilibrio fisiológico alterando la homeostasis oral. *C. albicans* es considerada un agente etiológico oportunista de infección, tras manifestarse debido a la existencia de inmunodeficiencia que da lugar a esta alteración patológica.³⁴

La respuesta de los neutrófilos frente a *C. albicans* se encuentra mediada por interleucina-17 (IL-17), a través del incremento de la expresión de citoquinas y quimiocinas que atraen neutrófilos. Esta respuesta se atribuye al IL-1R (receptor de IL-1) ya que recluta a los neutrófilos circulantes durante la infección por *C. albicans*, donde la secreción de IL-1 α e IL-1 β es inducida por células dendríticas y macrófagos estimulados por el agente micótico, donde la participación de ambos confluye en la protección sistémica. Así mismo las células epiteliales también secretan IL-1, contribuyendo a la defensa anti-fúngica a través de dos mecanismos complementarios: 1) regulando la producción de factores quimiotácticos para el reclutamiento de neutrófilos por parte de las células epiteliales inducidos por quimiocinas CXCL1, CXCL2, CXCL5 y 2) al incitar la generación de G-CSF por el endotelio para la salida más óptima de neutrófilos de la médula ósea que permita cubrir la necesidad a la infección, la cual a su vez se encuentra mediada por la liberación de IL-1 α a partir de queratinocitos posterior al contacto con *C. albicans*.³⁵

C) Liquen plano oral

El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la infiltración de linfocitos T en la lámina propia de la mucosa oral. Los linfocitos T se encuentran en forma predominante en la unión dermoepidérmica, sin embargo en el LPO, éstos dan lugar a la degeneración de los queratinocitos basales y de la membrana basal. Esta enfermedad se ve acentuada por el

incremento de una subpoblación de células T distinta con capacidad citotóxica y las lesiones cutáneas presentes en ella, están dadas por la presencia de linfocitos T CD8⁺. De este modo las células cercanas al epitelio podrían ser los desencadenantes de las lesiones inflamatorias, uno de los mediadores que evita el desarrollo de la inflamación de la mucosa como es el caso de LPO es la vitamina D y su receptor, ya que impide la activación del NF-κβ y de esta manera reduce la apoptosis de los queratinocitos^{36,37}. El liquen plano oral, la leucoplasia y la eritroplasia son lesiones precancerosas caracterizadas por la atrofia hasta el cáncer *in situ*, estas lesiones estimulan la migración de células madre mesenquimales (MSC) las cuales promueven el crecimiento tumoral, la transformación maligna esta potencialmente influenciada por el tabaco, el alcohol o la microflora del huésped.³⁸

PRIORIDADES DE INVESTIGACIÓN EN LA MUCOSA ORAL

La mucosa oral tiene múltiples propiedades que la hacen un potencial de investigación, su capacidad curativa llamó la atención de la tecnología laminar aplicada a la medicina regenerativa y se diseñaron unas láminas celulares autólogas *in vitro* con características histológicas similares a la piel o a la mucosa oral normal, estas láminas son flexibles, fáciles de manejar y transferir, siendo eficaces para la rápida curación *in vivo* de la mucosa oral, los tejidos blandos y la piel, en la curación se presenta re-epitelización temprana con menor fibrosis submucosa y no se presentan adherencias ni déficits funcionales, el desarrollo de estas láminas requiere pequeños fragmentos del explante primario y con ello es suficiente para preparar un gran número de células epiteliales. La aplicación de la tecnología laminar también se aplica a numerosos tejidos y órganos como el hígado, la córnea y los huesos⁵⁻⁸. Otra aplicación de la mucosa oral es su uso como un ambiente influyente en la diferenciación de leucocitos, por ejemplo las células de Langerhans están exclusivamente en tejidos epiteliales estratificados como es la mucosa oral, estas se originan de células pre-DC y monocitos circulantes, pero su ontogenia aún no está clara²⁴. El tejido sublingual y oral son candidatos para aplicar vacunas sin agujas contra VIH-1 ya que retrasa la infección resultando en una fuerte respuesta de IgG al contrario que en las inmunizaciones tópicas³⁹, de la misma manera que el VIH la infección por el virus de inmunodeficiencia en simios (VIS) se asocia con un agotamiento casi total de linfocitos T CD4⁺ de la mucosa oral y estos parecen repoblarse durante la terapia con antirretrovirales pero esta nueva población alberga ADN de VIS, esto sugiere la necesidad de nuevos

enfoques terapéuticos dirigidos a obtener una repoblación sostenible de células T CD4⁺ en combinación con estrategias que puedan erradicar el reservorio viral latente en la mucosa oral obteniendo resultados a largo plazo en pacientes infectados por VIH¹⁵. Así mismo también son necesarias las investigaciones que contrarresten la evasión inmune de *Cándida albicans* promovida por la infección con VIH, bajo esta condición *C. albicans* puede degradar la Histatina-5 a través de la secreción de la aspártico proteasa 9 (Sap9) favoreciendo la aperción de candidiasis orofaríngea.⁴⁰

Como se mencionó anteriormente, la mucosa oral se caracteriza por tener una población celular única que se ve alterada durante el desarrollo de enfermedades inflamatorias, pero aún no se han definido los mediadores inmunitarios específicos involucrados en la periodontitis y otras enfermedades⁹. Un posible modulador en estudio es la mucina MUC1 ya que tiene un rol importante en la transducción de señales y la modulación de la función inmune en la cavidad oral, a pesar de la información limitada, está claro que el MUC1 del epitelio oral desempeña un papel importante en la salud oral., por lo que se justifican investigaciones adicionales que evalúen los roles fisiológicos y patológicos de MUC1 en la cavidad oral²³. No todos los mecanismos de acción de las proteínas de la saliva están claros o se encuentra adecuadamente fundamentados desde el punto de vista de la relación estructura-función¹⁰. Aunque la saliva refleja la salud y el bienestar del cuerpo, su uso como fluido de diagnóstico se ha visto obstaculizado, principalmente debido a nuestra falta de comprensión de las biomoléculas presentes en la saliva y su relevancia para la etiología de la enfermedad, combinada con la falta de detección de alta sensibilidad sistemas por lo que es necesario analizar el proteoma de la saliva.¹⁸

Recientemente aparecieron novedosas investigaciones para el trasplante de tejidos como la mucosa oral, este es el caso del tratamiento con anti-CD83⁺ puede ser clínicamente útil en la autoinmunidad y el trasplante, ya que este marcador se expresa en células dendríticas maduras (DC), linfocitos B y T activados; anti-CD83⁺ actúa agotando selectivamente los linfocitos B activados (CD83⁺), pero no en reposo (CD83⁻), y las células dendríticas, con estas últimas reduciendo las respuestas de las células T CD4⁺, además las ventajas podrían incluir la expansión inhibida de linfocitos B específicos para antígenos propios o aloantígenos y linfocitos T CD4, evitando la producción adicional de anticuerpos patógenos y citoquinas inflamatorias al tiempo que conservan la memoria protectora y las

células reguladoras^{41,42}. Además del tratamiento con anti-TNF- α para las enfermedades inflamatorias del intestino (EII), RAGE (receptor para productos finales de glicación avanzada) es un potencial terapéutico para la EII ya que se demostró que su inhibidor específico FPS-ZM1 disminuye la enteritis y colitis en ratas, ya que RAGE está implicado en la inflamación por promoción del estrés oxidativo y la activación endotelial.⁴³

CONCLUSIONES

La mucosa oral presenta un fenotipo inmunológico antiinflamatorio debido a la tolerancia necesaria en la cavidad oral-faríngea por lo que la producción de citoquinas inflamatorias se encuentra disminuida, los tejidos mucosa oral se encuentran expuestos a diversos antígenos provenientes del aire, los alimentos y de la microbiota comensal, la disbiosis de esta se asocia con múltiples enfermedades inflamatorias como la periodontitis, la gingivitis y la transformación maligna del liquen plano oral. La población de células inmunológicas de la mucosa oral difiere considerablemente de la mucosa intestinal, la mucosa respiratoria, entre otras, siendo genuina al igual que su microbiota, estas células inmunológicas están preparadas para eliminar cualquier patógeno siempre y cuando exista la homeostasis adecuada entre los microorganismos comensales de la microbiota oral y los mecanismos inmunológicos dependientes e independientes de esta. Además la mucosa oral debe mantenerse inmunocompetente para evitar la invasión de algún patógeno o que los comensales como *Candida albicans* proliferen generando daño, por ello hay abundancia de células inmunes innatas de origen mielóide como los neutrófilos y macrófagos, los linfocitos de la MAIT de la mucosa oral tienen un perfil alto en IL-17, los linfocitos T que más abundan son Th17 y Treg generándose un equilibrio entre ambos, los linfocitos Treg tienen la función de inducir tolerancia continua frente a los antígenos presentes en el aire, los alimentos y en los microorganismos comensales, por ello la respuesta que se ve suprimida casi en su totalidad es la de los linfocitos T CD8⁺ con el fin de evitar daño en la mucosa oral. Finalmente la protección y homeostasis de la mucosa oral depende de 3 componentes: las células inmunológicas y sus productos, la microbiota comensal y la saliva, por tanto la salud oral y sistémica dependerá de la sinergia entre estos 3 componentes y sus mecanismos de acción. Sin embargo los mecanismos en la salud y enfermedad no están del todo claros, pero se sabe que tiene una amplia gama de aplicaciones en medicina regenerativa y en biología celular y molecular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Filipas D, Wahlmann U, Hohenfellner R. History of Oral Mucosa. *European Urology* [Internet]. 1998;34(3):165–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/19705>
2. Mai C, Bertelmann E. Oral Mucosal Grafts: Old Technique in New Light. *Ophthalmic Research* [Internet]. 2013;50(2):91–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/351631>
3. Nakamura T, Yokoo S, Bentley AJ, Nagata M, Fullwood NJ, Inatomi T, et al. Development of functional human oral mucosal epithelial stem/progenitor cell sheets using a feeder-free and serum-free culture system for ocular surface reconstruction. *Scientific Reports* [Internet]. 2016 Nov 14;6:37173. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep37173>
4. Lee J, Shin D, Roh J. Promotion of skin wound healing using prevascularized oral mucosal cell sheet. *Head & Neck* [Internet]. 2018 Dec 7;hed.25432. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.25432>
5. Roh J-L, Lee J, Kim EH, Shin D. Plasticity of oral mucosal cell sheets for accelerated and scarless skin wound healing. *Oral Oncology* [Internet]. 2017;75:81–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837517303500>
6. Roh J-L, Jang H, Lee J, Kim EH, Shin D. Promotion of oral surgical wound healing using autologous mucosal cell sheets. *Oral Oncology* [Internet]. 2017 Jun;69:84–91. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837517301033>
7. Morino T, Takagi R, Yamamoto K, Kojima H, Yamato M. Explant culture of oral mucosal epithelial cells for fabricating transplantable epithelial cell sheet. *Regenerative Therapy* [Internet]. 2019;10:36–45. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352320418300579>
8. Li M, MA J, GAO Y, YANG L. Cell sheet technology: a promising strategy in regenerative medicine. *Cytotherapy* [Internet]. 2019 Jan;21(1):3–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1465324918306728>
9. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. In: *Trends in Immunology* [Internet]. Elsevier Ltd; 2018 [cited 2019 Feb 21]. p. 276–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2017.08.005>
10. I BEGT, Delfín O, Li S, Lavandero AM. Principales proteínas salivales : estructura , función y mecanismos de acción Salivary proteins : structure , function and mechanisms of action. *SciELO* [Internet]. 2012 [cited 2010 Feb 21];11(4):450–6. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v11n4/rhcm04412.pdf>
11. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HK. Generalidades de la función y regulación del tubo digestivo. In: *Ganong Fisiología médica*. McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 456–8.
12. Wu R-Q, Zhang D-F, Tu E, Chen Q-M, Chen W. The mucosal immune system in the oral cavity—an orchestra of T cell diversity. *International Journal of Oral Science* [Internet]. 2014 Sep 8 [cited 2019 Feb 21];6(3):125–32. Available from: <http://www.nature.com/articles/ijos201448>
13. Park J-Y, Chung H, Choi Y, Park J-H. Phenotype and Tissue Residency of Lymphocytes in the Murine Oral Mucosa. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2017 Mar 8;8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00250/full>
14. Park J-Y, Chung H, DiPalma DT, Tai X, Park J-H. Immune quiescence in the oral mucosa is maintained by a uniquely large population of highly activated Foxp3⁺ regulatory T cells. *Mucosal Immunology* [Internet]. 2018 Jul 9 [cited 2019 Feb 21];11(4):1092–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41385-018-0027-2>
15. George J, Wagner W, Lewis MG, Mattapallil JJ. Significant Depletion of CD4 + T Cells Occurs in the Oral Mucosa during Simian Immunodeficiency Virus Infection with the Infected CD4 + T Cell Reservoir Continuing to Persist in the Oral Mucosa during Antiretroviral Therapy. *Journal of Immunology Research* [Internet]. 2015;2015:1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2015/673815/>
16. Nassar M, Tabib Y, Capucha T, Mizraji G, Nir T, Pevsner-Fischer M, et al. GAS6 is a key homeostatic immunological regulator of host–commensal interactions in the oral mucosa. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2017 Jan 17;114(3):E337–46. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1614926114>
17. Sobkowiak MJ, Davanian H, Heymann R, Gibbs A, Emgård J, Dias J, et al. Tissue-resident MAIT cell populations in human oral mucosa exhibit an activated profile and produce IL-17. *European Journal of Immunology* [Internet]. 2019 Jan;49(1):133–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/eji.201847759>
18. Pfafe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic Potential of Saliva: Current State and Future Applications. *Clinical Chemistry* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2019 Feb 21];57(5):675–87. Available from: <http://www.clinchem.org/cgi/doi/10.1373/clinchem.2010.153767>

19. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry* [Internet]. 2001 Feb;85(2):162–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022391301540329>
20. He X, Li F, Bor B, Koyano K, Cen L, Xiao X, et al. Human tRNA-Derived Small RNAs Modulate Host–Oral Microbial Interactions. *Journal of Dental Research* [Internet]. 2018 Oct 27;97(11):1236–43. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034518770605>
21. Kullaa AM, Asikainen P, Herrala M, Ukkonen H, Mikkonen JJV. Microstructure of Oral Epithelial Cells as an Underlying Basis for Salivary Mucosal Pellicle. *Ultrastructural Pathology* [Internet]. 2014 Dec 31;38(6):382–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/01913123.2014.944732>
22. Ukkonen H, Pirhonen P, Herrala M, Mikkonen JJV, Singh SP, Sormunen R, et al. Oral mucosal epithelial cells express the membrane anchored mucin MUC1. *Archives of Oral Biology* [Internet]. 2017 Jan;73:269–73. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996916302989>
23. Kho H-S. Oral epithelial MUC1 and oral health. *Oral Diseases* [Internet]. 2018 Mar;24(1–2):19–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/odi.12713>
24. Capucha T, Mizraji G, Segev H, Blecher-Gonen R, Winter D, Khalileh A, et al. Distinct Murine Mucosal Langerhans Cell Subsets Develop from Pre-dendritic Cells and Monocytes. *Immunity* [Internet]. 2015 Aug;43(2):369–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761315002617>
25. Dutzan N, Abusleme L, Bridgeman H, Greenwell-Wild T, Zangerle-Murray T, Fife ME, et al. On-going Mechanical Damage from Mastication Drives Homeostatic Th17 Cell Responses at the Oral Barrier. *Immunity* [Internet]. 2017 Jan;46(1):133–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.010>
26. Cruz S, Díaz P, Arias D, Mazón G. Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. *Revista Cubana de Estomatología*. 2017;54(1):84–99.
27. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2018;16(12):745–59. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
28. Li B, Ge Y, Cheng L, Zeng B, Yu J, Peng X, et al. Oral bacteria colonize and compete with gut microbiota in gnotobiotic mice. *International Journal of Oral Science* [Internet]. 2019;11(1):10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41368-018-0043-9>
29. Sigusch B, Klinger G, Glockmann E, Simon H-U. Early-Onset and Adult Periodontitis Associated With Abnormal Cytokine Production by Activated T Lymphocytes. *Journal of Periodontology* [Internet]. 1998 Oct;69(10):1098–104. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.1998.69.10.1098>
30. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2015 Jan 23;15(1):30–44. Available from: <http://www.nature.com/articles/nri3785>
31. Bascones A, González Moles MA. Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral* [Internet]. 2003 Dec;15(3). Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852003000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
32. Al-Attar A, Alimova Y, Kirakodu S, Kozal A, Novak MJ, Stromberg AJ, et al. Activation of Notch-1 in oral epithelial cells by P. gingivalis triggers the expression of the antimicrobial protein PLA2-IIA. *Mucosal Immunology* [Internet]. 2018 Jul 7;11(4):1047–59. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0014-7>
33. Carré L, Franco ME, Henríquez L, García-Sesnich J, Dutzan N, Aguilón JC, et al. Presencia de Linfocitos T Reguladores en Periodontitis Crónica. Vol. 3, *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*. scieloclj; 2010, p. 128–31.
34. Rodríguez Ortega J, Miranda Tarragó J, Morejón Lugones H, Santana Garay JC. Candidiasis de la mucosa bucal: Revisión bibliográfica. *Revista Cubana de Estomatología* [Internet]. 2002;39(2):187–233. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000200007
35. Altmeier S, Toska A, Sparber F, Teixeira A, Halin C, LeibundGut-Landmann S. IL-1 Coordinates the Neutrophil Response to C. albicans in the Oral Mucosa. May RC, editor. *PLOS Pathogens* [Internet]. 2016 Sep 15;12(9):e1005882. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1005882>
36. Simon, Jr M, Reimer G, Schardt M, Hornstein OP. Lymphocytotoxicity for Oral Mucosa in Lichen planus. *Dermatology* [Internet]. 1983;167(1):1–5. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/249737>
37. Zhao B, Li R, Yang F, Yu X, Xu N, Zhang F, et al. LPS-induced Vitamin D Receptor Decrease in Oral Keratinocytes Is Associated With Oral Lichen Planus. *Scientific Reports* [Internet]. 2018 Dec 15;8(1):763. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19234-z>
38. Chen Y, Wang X, Fang J, Song J, Ma D, Luo L, et al. Mesenchymal stem cells participate in oral mucosa carcinogenesis by regulating T cell proliferation. *Clinical Immunology* [Internet]. 2019 Jan;198:46–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661618304236>
39. Jones AT, Shen X, Walter KL, LaBranche CC, Wyatt LS, Tomaras GD, et al. HIV-1 vaccination by needle-free oral injection induces strong mucosal immunity and protects against SHIV challenge. *Nature Communications* [Internet]. 2019 Dec 18;10(1):798. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08739-4>
40. Meiller TF, Hube B, Schild L, Shirtliff ME, Scheper MA, Winkler R, et al. A novel immune evasion strategy of Candida albicans: Proteolytic cleavage of a salivary antimicrobial peptide. *PLoS ONE*. 2009;4(4).
41. Wong KY, Baron R, Seldon TA, Jones ML, Rice AM, Munster DJ. CD83 Antibody Inhibits Human B Cell Responses to Antigen as well as Dendritic Cell–Mediated CD4 T Cell Responses. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2018 May 15;200(10):3383–96. Available from: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.1700064>
42. Aerts-Toegaert C, Heirman C, Tuyaerts S, Corthals J, Aerts JL, Bonehill A, et al. CD83 expression on dendritic cells and T cells: Correlation with effective immune responses. *European Journal of Immunology* [Internet]. 2007 Mar;37(3):686–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/eji.200636535>
43. Body-Malapel M, Djouina M, Waxin C, Langlois A, Gower-Rousseau C, Zerbib P, et al. The RAGE signaling pathway is involved in intestinal inflammation and represents a promising therapeutic target for Inflammatory Bowel Diseases. *Mucosal Immunology* [Internet]. 2019;12(2):468–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41385-018-0119-z>

Correspondencia: Dr. Julio Valdivia-Silva MD. PhD.
E-mail: jvaldivias@utec.edu.pe