

recimundo

Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento

DOI: 10.26820/recimundo/6.(4).octubre.2022.398-409

URL: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1863>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIMUNDO

ISSN: 2588-073X

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de investigación

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 398-409



Relación del gen NFKB1 con periodontitis

Relationship of the NFKB1 gene with periodontitis

Relação do gene NFKB1 com a periodontite

María Eugenia Paredes Herrera¹; María José Cano Espinoza²

RECIBIDO: 01/09/2022 **ACEPTADO:** 07/10/2022 **PUBLICADO:** 15/11/2022

1. Odontóloga; Investigadora Independiente; Quito, Ecuador; mariuparedes08@gmail.com;  <https://orcid.org/0000-0002-4011-5043>
2. Especialista en Periodoncia; Odontóloga; Docente de la Universidad Central del Ecuador; Quito, Ecuador; mjcano@uce.edu.ec;  <https://orcid.org/0000-0002-1513-121X>

CORRESPONDENCIA

María Eugenia Paredes Herrera
mariuparedes08@gmail.com

Quito, Ecuador

RESUMEN

En la periodontitis como resultado de la respuesta inmune frente a los microorganismos orales, se produce la destrucción del tejido de soporte dental, lo que eventualmente conduce a la formación de bolsas periodontales, resorción ósea alveolar y pérdida de dientes. No solamente los factores ambientales y genéticos modulan la progresión de la enfermedad periodontal, sino que, además, también influye en dicha peculiaridad la inmunidad del paciente. Es así, que el factor genético provoca una susceptibilidad variable en la población, favoreciendo al desarrollo de formas agresivas de periodontitis o resistencia al tratamiento periodontal, lo que provoca la pérdida irreversible del soporte óseo y finalmente la exfoliación prematura de las piezas dentarias. El presente artículo se ha elaborado mediante la recopilación y análisis de la literatura, en su gran mayoría se ha investigado en la base de datos PubMed, EBSCO y Cochrane debido a su relevancia. Se incluyeron estudios experimentales y revisiones sistemáticas o bibliográficas, realizados en humanos y animales, a nivel de América, Europa y África, publicados desde el año 1990 hasta la actualidad, publicados en inglés, español y alemán. Mediante el presente estudio se estableció la relación del gen NFKB1 con la Periodontitis y su proceso inflamatorio, dato que permitiría implementar el uso de una prueba genética al momento de tratar pacientes con enfermedad periodontal destructiva o recurrente que no reaccionan adecuadamente a los tratamientos periodontales convencionales. Proponiendo así un nuevo enfoque en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal.

Palabras clave: Gen NFKB1, Periodontitis, Asociación del Gen NFKB1, Vías de Activación del Gen NFKB1.

ABSTRACT

In periodontitis, as a result of the immune response to oral microorganisms, destruction of the dental support tissue is produced, which eventually leads to the formation of periodontal pockets, alveolar bone resorption and tooth loss. Not only do environmental and genetic factors modulate the progression of periodontal disease, but the patient immunity also influences this particularity. Thus, the genetic factor causes a variable susceptibility in the population, favoring the development of aggressive forms of periodontitis or resistance to periodontal treatment, which causes irreversible loss of bone support and finally premature teeth exfoliation. This article was prepared by compiling and analyzing the literature, the vast majority of which was researched in the PubMed, EBSCO and Cochrane databases due to its relevance. Experimental studies and systematic or bibliographic reviews were included, carried out in humans and animals, at the American, European and African levels, published from 1990 to the present, published in English, Spanish and German. This study established the relationship of the NFKB1 gene with periodontitis and its inflammatory process, data that would allow implementing the genetic test usage when treating patients with destructive or recurrent periodontal disease who do not react adequately to conventional periodontal treatments. Proposing in this way a new approach in the diagnosis and treatment of periodontal disease.

Keywords: NFKB1 Gene, Periodontitis, NFKB1 Gene Association, NFKB1 Gene Activation Pathways.

RESUMO

Na periodontite, como resultado da resposta imunitária aos microrganismos orais, ocorre a destruição do tecido de suporte dentário, o que eventualmente leva à formação de bolsas periodontais, reabsorção ósea alveolar e perda dentária. Não só os factores ambientais e genéticos modulam a progressão da doença periodontal, mas também a imunidade do paciente desempenha um papel. Assim, o factor genético causa uma susceptibilidade variável na população, favorecendo o desenvolvimento de formas agressivas de periodontite ou resistência ao tratamento periodontal, levando à perda irreversível do suporte ósseo e, em última análise, à esfoliação prematura dos dentes. Este artigo foi compilado através da recolha e análise da literatura, a grande maioria da qual foi pesquisada nas bases de dados PubMed, EBSCO e Cochrane devido à sua relevância. Foram incluídos estudos experimentais e revisões sistemáticas ou bibliográficas, realizados em humanos e animais, na América, Europa e África, publicados desde 1990 até aos dias de hoje, publicados em inglês, espanhol e alemão. O presente estudo estabeleceu a relação do gene NFKB1 com a periodontite e o seu processo inflamatório, dados que permitiriam a utilização de um teste genético no tratamento de pacientes com doença periodontal destrutiva ou recorrente que não reagem adequadamente aos tratamentos periodontais convencionais. Propondo assim uma nova abordagem para o diagnóstico e tratamento de doenças periodontais.

Palavras-chave: Gene NFKB1, Periodontite, Associação do Gene NFKB1, Vias de Activação do Gene NFKB1.

Introducción

La enfermedad periodontal se la ha dividido principalmente en periodontitis y gingivitis, las cuales son patologías que afectan a las estructuras del periodonto que le dan protección y soporte al diente (encía, hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento), las cuales se caracterizan principalmente por presentar cuadros clínicos de inflamación de origen multifactorial (1). Ambas patologías presentan una alta prevalencia dentro de la población ecuatoriana (2).

La periodontitis es una inflamación progresiva crónica cuyo factor etiológico principal es el biofilm, esta enfermedad representa la principal causa para la pérdida de dientes en adultos. Existe un grupo de pacientes que no responden eficazmente al tratamiento periodontal, por lo cual no se logra la reparación de los tejidos periodontales enfermos. Uno de los factores para dicha condición puede ser la presencia de algún microorganismo periodontopatógeno resistente (3). En el presente estudio, se busca analizar la literatura, con el objetivo de mejorar los enfoques para el tratamiento periodontal.

Es de vital importancia mencionar que existen varios estudios realizados en Ecuador, señalando que la población ecuatoriana posee componentes Nativo Americano (71,6%), Europeo (21,1%), y Africano (7,3%), como consecuencia de la colonización española; es decir que los ecuatorianos constituyen una población tri-híbrida (Nativo americano - Caucásico - Africano) que se ha combinado durante siglos y cuyo resultado final se ha concentrado en tres grupos étnicos: Indígenas, mestizos y afro descendientes (4,5). Por lo tanto como ecuatorianos, tenemos gran diversidad en cuanto a combinaciones genéticas se refiere.

Existen variaciones específicas en determinadas localidades o áreas específicas del genoma que se presentan en un grupo de individuos muy pequeño (menos del 1% de la población). Dicha condición genética predispone al paciente a que desarrolle

enfermedades, tales como la periodontitis (1,6). Una de las alteraciones genéticas más mencionadas en varias investigaciones es el polimorfismo genético de la IL-1 (interleucina-1), que se relaciona fuertemente con pacientes que presentan periodontitis. Así mismo se han estudiado otro tipo de polimorfismos, tales como el gen del factor de necrosis tumoral (TNF), el gen de la IL-6, el gen de la IL-4, el gen de la IL-10 (1,6,7).

Al analizar los distintos genes relacionados con la Periodontitis, se identificaron cinco de ellos como genes líderes: 1)NFKB1, 2) CBL, 3)GRB2, 4)PIK3R1 y 5)RELA, los que desempeñan un rol importante en la regulación de enfermedad periodontal, por lo cual representan un factor de riesgo genético para el desarrollo de esta patología (8).

Habitualmente las terapias convencionales tanto mecánicas como químicas (antibióticos y colutorios) resuelven de manera eficaz la mayoría de casos de Periodontitis (9); sin embargo, existe un pequeño grupo de pacientes que no responden positivamente a la terapia periodontal (3). Es importante comprender los mecanismos de las patologías, ya que esto contribuye al descubrimiento de nuevas estrategias terapéuticas para resolver enfermedades crónicas como la inflamación, la cual de no ser controlada puede convertirse en una enfermedad degenerativa, como el cáncer (10).

Genes específicos, como el NFKB1 que podrían desempeñar un papel específico durante la inflamación y en el proceso de resorción ósea, que son características típicas de la enfermedad periodontal (11); ya que está comprobado que dicho gen promueve la expresión de proteínas proinflamatorias y antiapoptóticas, razón por la cual tiene relación con la activación del inflammasoma, la autofagia y la muerte celular (12,13).

De acuerdo con Marconcini (11), existen características pertenecientes al gen NFKB1 que probablemente tiene una fuerte relación con la inflamación y en el proceso de resorción ósea, que son características

típicas de la enfermedad periodontal (11). Además, existen otros estudios que señalan a los polimorfismos de determinados genes como los factores causantes del progreso de la enfermedad periodontal (6,7).

En la nueva clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y perrimplantares planteada en el 2017 y que se aplica actualmente, se califica por grados al paciente con periodontitis, para definir la velocidad y el riesgo de progresión de la enfermedad, las probabilidades de obtener un mal resultado tras el tratamiento y su impacto sobre la salud general; basándose en criterios primarios (evidencia directa e indirecta) y factores de riesgo; así también, se prevé que en el futuro será posible integrar la información en el grado de periodontitis para dar relevancia al potencial del impacto sistémico sobre la enfermedad en casos específicos, donde la enfermedad periodontal sea demasiado agresiva o recurrente; fundamentándose en biomarcadores presentes en saliva líquido crevicular o suero (14), tales como gen específico relacionado directamente con enfermedad periodontal (NFKB1). Es por ello que se sugiere la idea de investigar el estado del gen NFKB1 en la población ecuatoriana; ya que dicha información puede ser tomada en cuenta para examinar a nivel genético a pacientes que presentan enfermedad periodontal destructiva o que aparece de forma recurrente.

Gen NFKB1

El NFKB1 (factor nuclear kappa B, subunidad 1), es un factor de transcripción primario de acción rápida; se lo encuentra en todos los tipos de células y su función principal es regular la respuesta inmunológica a la infección (10,15).

El NFKB1 es un gen para codificación de proteínas, por sus siglas es conocido como: Factor nuclear potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B 1 (16). Y sus sinónimos son: "EBP-1, KBF1, NF-kB1, NF-kappa-B, NF-kappaB, NFKB-p105, NFKB-p50, NfkappaB, p105, p50" (17).

De acuerdo al Centro Nacional de Información Biotecnológica NFKB1 está involucrado en la actividad inmune (18). Lo que concuerda con el estudio de Companioni y cols. (19), ya que indica que el gen NFKB1 (factor nuclear kappa-B, subunidad 1) promueve la "expresión de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión celular para provocar una respuesta inmune contra la infección bacteriana".

"NF- κ B es un grupo de 5 proteínas homólogas que pertenece a los mamíferos, estas son: 1) RelA, también llamado p65, 2) RelB, 3) c-Rel, 4) NF- κ B1, también llamado p50 y su proteína precursora p105, y 5) NF- κ B2 también llamado p52 y su precursor p100 (entre ellas forman homo y heterodímeros)" (13,20,21).

Cuando está inactivo, el NFKB1 se encuentra en el citoplasma celular atenuado por la acción del complejo proteico conocido como inhibidor de kappa B (I κ B), impidiendo las señales de localización nuclear (NLS). Sin embargo, frente a los estímulos como las citoquinas y el estrés, se inicia la activación del NFKB1 con la degradación del I κ B, mediante fosforilación por parte de la quinasa I κ B (IKK), dejando libre al NF- κ B para ingresar al núcleo, combinarse con el ADN y controlar la transcripción genética (10,15,21).

Una vez en el núcleo, el NFKB1 se induce la expresión de mediadores inflamatorios como lo son IL-1, IL-6, TNF e IL-23, y a la vez se producen otras proteínas inhibidoras del mismo mecanismo, como el I κ B α , IRAK-M y TRAF1. El hecho de que uno de sus productos sea su propio inhibidor, significa que se forma un ciclo de retroalimentación negativa, lo que provoca que haya una fluctuación de NF- κ B (12).

El NFKB1 se relacionan a varias enfermedades, tales como el cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas (enfermedad inflamatoria intestinal, asma, diabetes, artritis y sepsis), ya que dicho factor nuclear regula la expresión de muchas citoquinas y en si-

tuaciones de inflamación aguda o crónica se encuentra constantemente activo (20). Tanto las vías de señalización de citoquinas como el NF- κ B1 son cascadas bioquímicas que trabajan conjuntamente y que están asociadas con la respuesta inmune (innata y adaptativa), la inflamación y las respuestas al estrés (22).

Como efecto de las fuerzas excesivas ocasionadas por el tratamiento de ortodoncia a nivel del ligamento periodontal las células expresan una alta concentración del gen NF κ B1, mediando así el inicio de una respuesta inflamatoria y la subsecuente apoptosis, condición que se mantiene incluso 12 horas después de haber sido activada la fuerza ortodóncica (16).

La ubicación citogenética del gen NF κ B1 es 4q24, es decir en el brazo largo del cromosoma 4 en el exón 24, y está compuesta por 968 aminoácidos (12,23). Sin embargo, debido a la variabilidad genética se han encontrado distintas mutaciones en este gen, la más frecuente que ha sido detectada es una delección de 4 pares de bases (ATTG) ubicada en la zona promotora del NF κ B1 (24). Este polimorfismo se relaciona con una menor actividad del gen ya que interfiere en los puntos de acople del NF κ B1 dentro de la célula por lo que no se produce la transcripción normal de las proteínas (25).

El gen NF κ B1 se expresa en gran parte de las células humanas, principalmente en la médula ósea, en la apéndice y en otros 25 tejidos (18).

Mutaciones en el gen NF κ B1 y sus consecuencias

De acuerdo al Instituto de Ciencias Forenses 'Luis Concheiro' (INCIFOR) (26), se producen mutaciones en múltiples regiones del genoma, entre ellos la inserción o delección (Ins/Del) de uno o varios nucleótidos, de ahí el origen de la diversidad de fenotipos entre las personas. Los indels son mucho menos frecuentes en las regiones codificantes que en las no codificantes. Los fenómenos de ins/

del son los más analizados actualmente, debido a que pueden catalogarse como marcadores polimórficos propios de cada individuo, con ello también se puede determinar su procedencia geográfica o la pertenencia a determinados grupos poblacionales.

Las mutaciones en el gen NF κ B1 modifican la expresión del mismo y los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación, ya que sus consecuencias ocurren a nivel molecular, donde la variación genética altera la respuesta normal del sistema inmune innato, aumentando la producción de mediadores inflamatorios y prolongando el estado de inflamación; sin embargo, es importante mencionar que se descubrió que el alelo de delección puede afectar en la gravedad mas no en la mortalidad, ya que el genotipo del/ del produce una mayor translocación nuclear del NF κ B1 (27).

Diferentes polimorfismos han sido ya descritos que se ubican en la región promotora del gen NF κ B1, con la característica de inserción/delección (-94ins/delATTG) (28). En base a una investigación acerca de los polimorfismos genéticos de inserción (Ins) o delección (Del) del gen NF κ B1 y su relación con la periodontitis, se concluye que el genotipo determinará los diferentes fenotipos y se potenciarán ciertas características de la enfermedad. Tal es el caso del genotipo homocigoto de ins/ins para el gen NF- κ B1 que se encontró con mayor frecuencia en el grupo de sujetos con periodontitis crónica que en el grupo de pacientes sanos (29).

Así también, Adamzik y cols. (27) determinó que "la expresión del polimorfismo inserción-delección del gen NF κ B1 (-94ins/delATTG) está íntimamente ligado al aumento en la mortalidad a los 30 días en pacientes con sepsis grave y una mayor reacción del sistema inmune innato. La mortalidad fue del 25% para los genotipos de inserción homocigota, pero del 41% para los genotipos de delección heterocigota y delección homocigota".

Sin embargo, otro estudio sobre la enfermedad periodontal indica que el genotipo

homocigoto del/del para el gen NFKB1 se relaciona directamente con la periodontitis agresiva y una mayor susceptibilidad de colonización subgingival por el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (30).

Los pacientes que padecen deficiencias de anticuerpos primarios (PAD), se pronostica que las mutaciones en el gen NFKB1 son heterocigotas, es decir que afecta solamente a una de la cromátides, lo que tendrá un efecto de proporciones inapropiadas de p105/p50 y subsecuentemente se producirá una variación la dinámica de NF- κ B1 dentro las células (12).

Es por ello que estas mutaciones se han relacionado con enfermedades crónicas, como es un estudio donde se señaló que el polimorfismo funcional del gen NFKB1 se relaciona con un mayor el riesgo de desarrollar Carcinoma Oral de Células Escamosas (OSCC) en masticadores de areca (31).

Así también Companioni y cols. (19) señalan la susceptibilidad para desarrollar lesiones precursoras de cáncer gástrico, en pacientes que posean dicha variabilidad genética en NFKB1, porque se altera ya sea la función o la expresión del gen, desencadenando la sobreproducción de sustancias inflamatorias vuelve constante, por lo que la inflamación se vuelve crónica (19).

Se clasificaron las distintas mutaciones del gen NFKB1, de acuerdo a los distintos fenotipos caracterizados como trastorno de inmunodeficiencia primaria: 1) hipogammaglobulinemia (88,9%), 2) reducción de células B de memoria conmutadas (60,3%), 3) infecciones respiratorias (83%) y 4) infecciones gastrointestinales (28,6%) (32).

Además, fueron identificadas patologías relacionadas con NF- κ B1 como: autoinmunidad (57,4 %), linfoproliferación (52,4 %), enteropatía no infecciosa (23,1 %), infecciones oportunistas (15,7 %), autoinflamación (29,6 %) y malignidad (16,8 %); todas ellas son consideradas una desregulación de la

inmunidad innata como consecuencia de las mutaciones (32).

Los fenotipos relacionados con la variabilidad del gen NF- κ B1 que se presentan con mayor frecuencia son: deficiencia de anticuerpos (inmunodeficiencia), trastornos autoinmunes, lesiones hiperinflamatorias y cáncer, todas ellas con un inicio de los síntomas variable a distintas edades (32). Además, si en un mismo individuo se expresan varios polimorfismos al mismo tiempo, sería un detonante suficiente para incrementar el riesgo a desarrollar diferentes enfermedades (24).

Por otro lado, se ha descubierto que estas mutaciones genéticas del gen NFKB1 que originan haploinsuficiencia p105/p50, no solamente dependen de la correlación genotipo-fenotipo, sino que hay una variación en la penetrancia de dicha patología, lo que sugiere la existencia de factores externos que modifican la expresión de la enfermedad (33).

En un estudio se identificaron tres tipos de variantes (mutaciones) en el gen NFKB1 (33):

1. Variantes patogénicas, que afectan directamente la biología celular, con la presencia de proteínas que se descomponen fácilmente y que se replican gracias a la unión con el ADN (33).
2. Variantes del gen NFKB1 con una alta frecuencia de en la población, es decir $>0,0001$ ($>0,01\%$; >1 en 10.000) (33).
3. Variantes del gen NFKB1 con una baja frecuencia de en la población, es decir de $<0,0001$ ($<0,01\%$; <1 en 10.000) (33).

Terapia génica

Es conocido que la Periodontitis es una patología infecciosa multifactorial, donde microorganismos periodontopatógenos originan inflamación y destrucción de los tejidos periodontales. La expresión de citocinas inflamatorias durante la enfermedad periodontal, se origina a nivel epigenético (34),

donde intervienen una red de genes que controlan el sistema inmunitario, entre ellos se encuentra el gen NFKB1.

Sin embargo, debido a las alteraciones genéticas en NFKB1, la respuesta inmunitaria es deficiente, y por lo tanto los pacientes con alguna mutación en este gen, presentarán una mayor susceptibilidad de desarrollar periodontitis, afectando tanto a la progresión como al pronóstico de la enfermedad (34).

Ya que las mutaciones en el gen NFKB1 afectan a nivel multisistémico, es recomendable que en todas las disciplinas médicas se investigue acerca de esta enfermedad autosómica dominante. Incluso a futuro se podría implementar el uso de células madre y otras terapias enfocadas a regular la vía del NF- κ B1 (32).

Gracias a la investigación genética y genómica se ha ampliado el conocimiento acerca de ciertas patologías y sus mecanismos, ya que se pueden relacionar ciertas variaciones genéticas con determinada enfermedad o la susceptibilidad de desarrollarla. Lo que finalmente contribuiría a implementar nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento (34,35).

Fliegauf (33) plantea emplear una evaluación genética en pacientes no afectados mediante secuenciación de ADN, en búsqueda de variantes del gen NFKB1 que indiquen un defecto de empalme, permitiendo así la detección temprana de la penetrancia y la expresividad de la enfermedad. Así como un cribado familiar de la variante en familiares de primer grado, para descubrir rasgos autosómicos dominantes, como estudio adicional y seguimiento longitudinal.

Metodología

La metodología empleada para la redacción fue analítica y descriptiva de la muestra de la literatura ya existente acerca de la relación del gen NFKB1 con la Periodontitis. Mientras que, la selección de la informa-

ción se realizó mediante un análisis de datos cualitativos para extraer las principales conclusiones de este análisis bibliográfico. Se consideró un estudio de calidad si los resultados tenían relación con el tema de investigación y que estos a su vez sean útiles para la sociedad.

Discusión

La periodontitis constituye una patología inflamatoria asociada a una infección bacteriana. Es así que los tejidos periodontales reaccionan a la infección donde influyen tanto factores ambientales como factores genéticos (36). Es importante destacar que la susceptibilidad a la enfermedad periodontal en ciertos individuos depende a la variabilidad genética de algunas citocinas (37–39).

El gen NFKB1 al ser un importante factor de transcripción se involucra directamente en la respuesta inmunitaria y sus patologías. Es así que se ha relacionado bajos niveles de este gen con el aumento muerte celular, ya que dicho gen es necesario para la activación, proliferación y expresión de varias citoquinas (40).

Está demostrado que NFKB1 se activa como indicativo de respuesta inflamatoria, incluso se ha observado éste fenómeno cuando las células gingivales son expuestas a bacterias periodontopatógenas y sus componentes como es el *A. actinomycetemcomitans*, sin embargo esta reacción inflamatoria va a depender de la carga bacteriana (a mayor carga bacteriana-mayor inflamación), lo que representa la clara participación de este gen durante la enfermedad periodontal (41).

Chen y cols. (22) señalan que la “expresión del NFKB1 desencadenará acontecimientos la expresión de las moléculas adhesivas E-selectina, VCAM1, ICAM1, mientras que su inhibición reduce la adhesión leucocítica y su migración. Al modificar la expresión genética, la célula comenzará fabricar citoquinas proinflamatorias como TNF α , IL1B, IL6 e IL8, así también expresión de la ciclooxigenasa-2”.

A su vez, se ha observado que la activación del gen NFKB1, en células gingivales, es inducida durante la inflamación por la estimulación con IL-1 β y TNF- α (16,42). Comenzando así, una cadena de retroalimentación que ocurre a nivel celular, donde se está activando constantemente la expresión de NFKB1.

La interacción entre los genes termina formando una red de acciones que juegan un papel fundamental en cada proceso biológico que sucede en el cuerpo humano (43). De acuerdo al Centro Nacional de Información Biotecnológica (18) la sobre activación del gen NFKB1 desencadena la formación de citocinas en gran número, por lo que se asocia con una serie de enfermedades inflamatorias. Por otro lado, si se busca inhibir al NFKB1 se desarrollan inapropiadamente las células inmunitarias o se retrasa el crecimiento celular.

Ya que el aumento de la actividad del gen NFKB1 se relaciona con inflamación y cáncer; en la actualidad se desarrolla una búsqueda de fármacos que actúen sobre moléculas de señalización de NFKB1, no sólo para el manejo de enfermedades inflamatorias sino también para el uso durante el tratamiento de tumores resistentes a radio y quimioterapia (13).

Han salido a la luz una gran variedad de mutaciones que afectan a NFKB1 en pacientes con fenotipos que exhiben patologías inmunológicas diversas (32). Las mutaciones que se conocen en el gen NFKB1 afectan especialmente a la mitad N-terminal lo que se traduce en la elaboración de proteínas no funcionales gravemente afectadas por lo que se descomponen rápidamente y ocasionan la haploinsuficiencia de p50. Por otro lado, si se produce una mutación en la parte central de la proteína se produce la pérdida de la etapa precursora, por lo tanto, no habrá expresión ni localización nuclear intrínseca de proteínas similares a p50. Sin embargo, aún es desconocido el resultado

de otras mutaciones aleatorias que suceden periódicamente (cambios de un solo aminoácido) (12).

Al inhibir el NFKB1, como mecanismo terapéutico, los resultados pueden ser variados e inesperados (21), se espera que en el entorno de la investigación se realicen estudios clínicos adicionales, enfocados en tratamientos reguladores que ofrezcan nuevas alternativas para controlar la inflamación.

Sin embargo, hay algunos estudios (21) (44) que demuestran resultados positivos al implementar técnicas de "silenciamiento o desregulación de la expresión genética; lo cual parece ser comprometedor para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y cáncer, buscando inhibir tanto los oncogenes como los genes involucrados en inflamación"(45).

En un estudio se destaca la importancia de utilizar glucocorticoides para suprimir la inflamación pulmonar inducida por *Haemophilus influenzae*, ya que mejora la expresión del inhibidor IRAK-M (46). Dicho hallazgo representa una terapéutica de regulación antiinflamatoria porque actúa directamente sobre la señalización del NFKB1, inhibiéndolo mediante mecanismos reguladores de retroalimentación negativa (21).

Por otro lado, Tomita y cols.(44), señalaron la eficacia de utilizar ODN señuelo de NFKB1 puede ser aplicada en el tratamiento de la artritis reumatoide, ya que inhibe la producción de citocinas como "IL-1 β , IL-6, TNF- α , ICAM-1 y metaloproteinasa-1 en la matriz en células sinoviales".

La terapia génica se ha convertido en un gran desafío, con la finalidad de controlar las respuestas inmunitarias mediante la manipulación de los genes para impedir la expresión de un gen en específico. Como se lo ha demostrado en un estudio donde se utilizó ruxolitinib y CAPE con un efecto aditivo, para bloquear moléculas pequeñas y así reprimir la activación del gen NFKB1, lo que finalmente resultó en la inhibición de cito-

cinas secretadas por los macrófagos. Esto significó un gran descubrimiento debido al efecto benéfico que tenían dichos inhibidores para el tratamiento de enfermedades respiratorias, ya que las citocinas mataban las células epiteliales bronquiales (35).

Gracias al descubrimiento de los genes que lideran el mecanismo de la Enfermedad Periodontal, se podría recrear una tarjeta genética para cada paciente e identificar la susceptibilidad del mismo a desarrollar periodontitis, entre otras patologías(43).

Ya que no se han propuesto pruebas diagnósticas genéticas a pacientes con periodontitis que no se resuelven convencionalmente; se sugiere en base al presente estudio y anteriores(11,21,38,43) la aplicabilidad de la bioinformática para el análisis de la expresión génica como un plus en la medicina, encaminado hacia implementar una nueva terapéutica y mejorar los procedimientos de diagnóstico en personas con periodontitis recurrentes o en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento periodontal.

Marconcini (43), por ejemplo, propone el desarrollo de un plan de tratamiento que incluya la identificación de los factores de riesgo genéticos para la Periodontitis, y así centrar los esfuerzos en aplicar realmente un método de prevención primaria en los pacientes con mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedad periodontal. Confirmando así que la presencia de factores de riesgo genéticos significa una mayor susceptibilidad para el huésped a desarrollar enfermedad periodontal.

Conclusión

El gen NFKB1 se expresa en procesos inflamatorios, por lo tanto, al ser la Periodontitis una patología inflamatoria, si se relaciona directamente con el gen en estudio.

NFKB1 se activa a nivel celular frente a estímulos externos, como la invasión de periodontopatógenos, fuerzas excesivas e

incluso el estrés. Con esto se comprende de mejor manera el mecanismo inmunitario en el cuerpo humano que se desencadena frente a la enfermedad periodontal.

Habitualmente cuando el gen NFKB1 se activa, desencadena una respuesta inflamatoria normal; sin embargo, cuando este gen presenta mutaciones a nivel estructural ocurren dos eventos importantes: 1) el número de células de defensa disminuye por lo que el sistema inmunitario actúa de manera ineficiente, y 2) hay un desequilibrio en el flujo normal de la vía de activación del NFKB1, perpetuando la inflamación.

Es así que debido a la variabilidad génica un estado agudo de Periodontitis puede volverse crónico, y por lo tanto una mutación en el gen NFKB1 desencadenaría una mayor destrucción de los tejidos. Esto podría ser la llave de la apoptosis y por lo tanto de la destrucción de tejidos periodontales, siendo un punto clave para analizarlo con el objetivo de tratar la enfermedad periodontal a nivel biomolecular.

Bibliografía

- Lindhe J. PERIODONTOLOGIA CLINICA E IMPLANTOLOGIA ODONTOLOGICA. Sexta. Madrid: EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA; 2016.
- Martínez Martínez A, Llerena M, Peñaherrera M. Prevalencia de enfermedad periodontal y factores de riesgo asociados. *Dominio las Ciencias*. 2017;3(1):99-108.
- Chen Z, Guo Z, Lin H, Tian Y, Zhang P, Chen H, et al. The feasibility of phage therapy for periodontitis. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0161> [Internet]. 2021 Jun 8 [cited 2022 Oct 3];16(9):649-56. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb-2020-0161>
- Cobos SI, Burgos G, Pastas V, Fiallos G, Vela M, Gaviria A. DETERMINACIÓN DE NIVELES DE ANCESTRÍA EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN DEL ECUADOR MEDIANTE UN SISTEMA MÚLTIPLEX DE MARCADORES DE INSERCIÓN-DELECIÓN (AIMS INDELS). *Genética en el Ecuador* 30 años. 2016;18.

- Burgos Figueroa G, Cabrera-Andrade A, Leone PE, Ruiz JC, Loepez-Cortez A, César P-M. DETERMINACIÓN DE PROPORCIONES DE ANCESTRÍA MOLECULAR EN GRUPOS ÉTNICOS ECUATORIANOS. *Genética en el Ecuador* 30 años. 2016;19.
- Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32(SUPPL. 6):132–58.
- Genco R, Borgnakke W. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013;62.
- Covani U, Marconcini S, Giacomelli L, Sivozhelov V, Barone A, Nicolini C. Bioinformatic prediction of leader genes in human periodontitis. *J Periodontol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Oct 5];79(10):1974–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18834254/>
- Haffajee AD, Uzel NG, Arguello EI, Torresyap G, Guerrero DM, Socransky SS. Clinical and microbiological changes associated with the use of combined antimicrobial therapies to treat “refractory” periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2022 Oct 3];31(10):869–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15367191/>
- Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* [Internet]. 1999 Nov 22 [cited 2022 Sep 27];18(49):6853–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10602461/>
- Marconcini S, Covani U, Barone A, Vittorio O, Curcio M, Barbuti S, et al. Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction Analysis of Patients With Refractory Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2011;82(7):1018–24.
- Fliegauf M, Grimbacher B. Nuclear factor kappaB mutations in human subjects: The devil is in the details. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Sep 26];142(4):1062–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165054/>
- Echeverri N, Mockus I. Factor Nuclear K B (Nf-K B): Signalosoma Y Su Importancia En Enfermedades Inflamatorias Y Cáncer. *RevFacMed*. 2008;56(2):133–46.
- Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45(January):S149–61.
- LOOK AT, FERRANDO A. Chromosomal Translocations in B-Cell Leukemias and Lymphomas. In: *Molecular Biology of B Cells* [Internet]. Elsevier; 2004 [cited 2022 Sep 27]. p. 349–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S09780120536412500241>
- Ritter N, Mussig E, Steinberg T, Kohl A, Komposch G, Tomakidi P. Elevated expression of genes assigned to NF-kB and apoptotic pathways in human periodontal ligament fibroblasts following mechanical stretch. *Cell Tissue Res*. 2007;328(3):537–48.
- MERCK. NFKB1 [Internet]. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/EC/es/genes/NFKB1>
- NCBI. RefSeq: NCBI / Reference Sequence Database of the National Center for Biotechnology Information [Internet]. References sequences are provided for genomes, transcripts, and proteins. 2020 [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>
- Companiononi O, Bonet C, García N, Ramírez-Lázaro MJ, Lario S, Mendoza J, et al. Genetic variation analysis in a follow-up study of gastric cancer precursor lesions confirms the association of MUC2 variants with the evolution of the lesions and identifies a significant association with NFKB1 and CD14. *Int J Cancer*. 2018;143(11):2777–86.
- Gilmore TD. Nuclear Factor Kappa B. *Encycl Biol Chem Second Ed*. 2013 Jan 1;302–5.
- Afonina IS, Zhong Z, Karin M, Beyaert R. Limiting inflammation - The negative regulation of NF-B and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2017;18(8):861–9.
- Chen C, Rosenbloom C, Anderson D, Manning A. Selective inhibition of E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 expression by inhibitors of I kappa B-alpha phosphorylation. *J Immunol*. 1995;155(7):3538–45.
- National Center for Biotechnology Information. Chr4: 102.5M-102.6M - Visor de datos del genoma - NCBI [Internet]. NIH. [cited 2022 Sep 30]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/genome/?id=GCF_000001405.40
- Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CIM, Gallegos T, Potter JJ, Bailey-Wilson JE, et al. Functional annotation of a novel NFKB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2022 Oct 7];13(1):35–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613970/>
- Sha WC, Liou HC, Tuomanen EI, Baltimore D. Targeted disruption of the p50 subunit of NF-kappa B leads to multifocal defects in immune responses. *Cell* [Internet]. 1995 Jan 27 [cited 2022 Oct 7];80(2):321–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7834752/>

- Instituto de Ciencias Forenses "Luís Concheiro" (INCIFOR) - USC. Tipos de polimorfismos [Internet]. [cited 2022 Oct 3]. Available from: https://www.usc.gal/gl/institutos/incifor/xeneticaforense_conceptos_tipospolimorfismos.html#Indels
- Adamzik M, Schäfer S, Frey UH, Becker A, Kreuzer M, Winning S, et al. after Lipopolysaccharide Stimulation and Is Associated with Increased Mortality in Sepsis. *Anesthesiology*. 2013;118(1):123–33.
- Salim PH, Jobim M, Bredemeier M, Chies JAB, Brenol JCT, Jobim LF, et al. Interleukin-10 Gene Promoter and NFKB1 Promoter Insertion/Deletion Polymorphisms in Systemic Sclerosis. *Scand J Immunol*. 2013;77(2):162–8.
- Toker H, Görgün EP, Korkmaz EM. Analysis of IL-6, IL-10 and NF-KB gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *Cent Eur J Public Health*. 2017;25(2):157–62.
- Schulz S, Hierse L, Altermann W, Klapproth J, Zimmermann U, Reichert Y, et al. The del/del genotype of the nuclear factor- κ B -94ATTG polymorphism and its relation to aggressive periodontitis. *J Periodontol Res* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2022 Oct 3];45(3):396–403. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0765.2009.01251.x>
- Lin SC, Liu CJ, Yeh WI, Lui MT, Chang KW, Chang CS. Functional polymorphism in NFKB1 promoter is related to the risks of oral squamous cell carcinoma occurring on older male areca (betel) chewers. *Cancer Lett*. 2006;243(1):47–54.
- Lorenzini T, Fliegauf M, Klammer N, Frede N, Proietti M, Bulashevskaya A, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Sep 27];146(4):901–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278790/>
- Fliegauf M, Kinnunen M, Posadas-Cantera S, Camacho-Ordóñez N, Abolhassani H, Alsina L, et al. Detrimental NFKB1 missense variants affecting the Rel-homology domain of p105/p50. *Front Immunol*. 2022 Aug 29;13:4638.
- Luo Y, Peng X, Duan D, Liu C, Xu X, Zhou X. Epigenetic Regulations in the Pathogenesis of Periodontitis. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2017 Jul 19;13(2).
- Munegowda AM, Hu J. Transient blocking of NK cell function with small molecule inhibitors for helper-dependent adenoviral vector-mediated gene delivery. *Cell Biosci*. 2015;5(29).
- Brett PM, Zygiogianni P, Griffiths GS, Tomaz M, Parkar M, D'Aiuto F, et al. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *J Dent Res*. 2005 Dec;84(12):1149–53.
- Rtinkey. Parameter on Refractory Periodontitis. *J Periodontol*. 2000;71(5):859.
- Kim DM, Ramoni MF, Nevins M, Fiorellini JP. The Gene Expression Profile in Refractory Periodontitis Patients. *J Periodontol* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2022 Oct 3];77(6):1043–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.2006.050254>
- Moreira PR, A Lima PM, B Sathler KO, W Imanishi SA, Costa JE, Gomez RS, et al. Interleukin-6 expression and gene polymorphism are associated with severity of periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. 2007; Available from: <https://academic.oup.com/cei/article/148/1/119/6457805>
- Kessel A, Rosner I, Rozenbaum M, Zisman D, Sagiv A, Shmuel Z, et al. Increased CD8+ T cell apoptosis in scleroderma is associated with low levels of NF-kappa B. *J Clin Immunol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2022 Oct 7];24(1):30–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14997031/>
- Fawzy El-Sayed K, Graetz C, Köhnlein T, Mekhemar M, Dörfer C. Effect of total sonicated aggregatibacter actinomycetemcomitans fragments on gingival stem/progenitor cells. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2018;23(5):e569–78.
- Steinberg T, Dannewitz B, Tomakidi P, Hoheisel JD, Müssig E, Kohl A, et al. Analysis of interleukin-1 β -modulated mRNA gene transcription in human gingival keratinocytes by epithelia-specific cDNA microarrays. *J Periodontol Res* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2022 Oct 7];41(5):426–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0765.2006.00884.x>
- Marconcini S, Covani U, Barone A, Vittorio O, Curcio M, Barbuti S, et al. Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction Analysis of Patients With Refractory Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2011;82(7):1018–24.
- Tomita T, Takano H, Tomita N, Morishita R, Kaneko M, Shi K, et al. Transcription factor decoy for NF-kappaB inhibits cytokine and adhesion molecule expressions in synovial cells derived from rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2000 [cited 2022 Oct 6];39(7):749–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908694/>

Bhindi R, Fahmy RG, Lowe HC, Chesterman CN, Dass CR, Cairns MJ, et al. Brothers in arms: DNA enzymes, short interfering RNA, and the emerging wave of small-molecule nucleic acid-based gene-silencing strategies. *Am J Pathol* [Internet]. 2007 Aug 23 [cited 2022 Oct 6];171(4):1079–88. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC1988859>

Miyata M, Lee J-Y, Susuki-Miyata S, Wang WY, Xu H, Kai H, et al. Glucocorticoids suppress inflammation via the upregulation of negative regulator IRAK-M. *Nat Commun* [Internet]. 2015;6(6062). Available from: www.nature.com/naturecommunications

CITAR ESTE ARTICULO:

Paredes Herrera, M. E., & Cano Espinoza, M. J. (2022). Relación del gen NFKB1 con periodontitis. *RECIMUNDO*, 6(4), 398-409. [https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(4\).octubre.2022.398-409](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(4).octubre.2022.398-409)



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NO-COMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.