

# **TEMA 7.**

# **DIAGNÓSTICO GENÉTICO**

## ***Autores:***

García-De La Fuente AM, Estefanía-Fresco R, Aguirre-Zorzano L A

OCW-2017

## DESCRIPCIÓN

Hoy en día sabemos que las bacterias son necesarias para que comience la enfermedad periodontal. Sin embargo, para que aparezca destrucción tisular, debe de existir un desequilibrio entre los factores del huésped y la enfermedad.

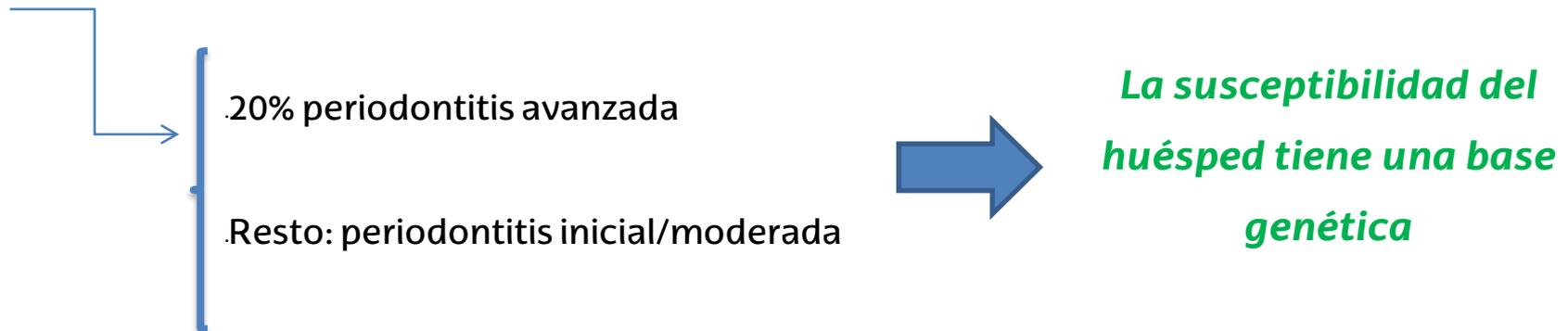
Mientras que dentro de la población existen pacientes susceptibles a padecer periodontitis, otras personas son resistentes a la misma.

## DESCRIPCIÓN

Estudios longitudinales (**Hirschfeld & Wasserman 1978 , McFall 1982**) han demostrado que el 75% de toda la pérdida dental la padecerá el 20% de la población.

Van der Velden et al. (2006) estudió el comienzo y desarrollo de la periodontitis en un territorio, donde la población no recibía asistencia odontológica

### Investigadores demostraron:

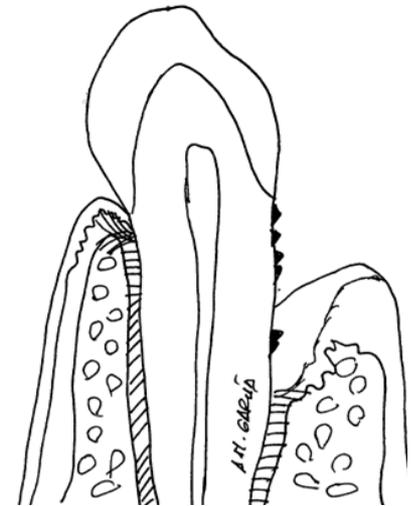


## DESCRIPCIÓN

Por este motivo, conocer ó investigar la respuesta del huésped a la enfermedad es primordial para poder *identificar la susceptibilidad individual.*

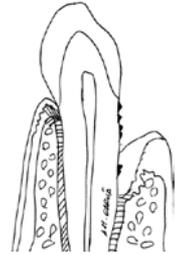


Los métodos diagnósticos basados en el análisis del fluido crevicular nos proporcionan *información sobre la respuesta inmunitaria* (respuesta humoral y celular) .



## DESCRIPCIÓN

Los procedimientos para realizar la toma de estos biomarcadores pueden ser no-invasivos ( ó procedimientos mínimamente invasivos )



Los procedimientos de análisis del fluido crevicular son efectivos para realizar un análisis bioquímico de la respuesta inmunitaria.

**Fluido crevicular:**

- Enzimas
- Células
- Restos celulares
- Productos que guían la inflamación
- Productos del epitelio crevicular

Para la toma de la muestra no es necesario más de 30 segundos.

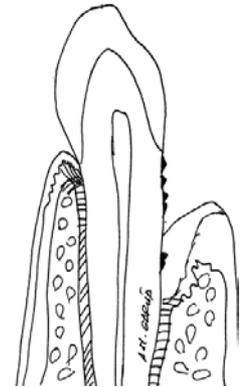


Autores: AM García, R Estefanía, LA Aguirre

## DESCRIPCIÓN

Objetivos del procedimiento:

1. Identificar la periodontitis.
2. Diferenciar entre periodontitis crónica y agresiva.
3. Establecer el plan de tratamiento adecuado.
4. Monitorización de los pacientes de mantenimiento.



**Recogida de los biomarcadores:**

Saliva

Fluido crevicular



Egileak: AM García, R Estefanía, LA Aguirre

# SALIVA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

- **Saliva:** Desde el punto de vista clínico es muy valiosa.
  - **Tiene:**
    - BIOMARCADORES ESPECÍFICOS:**
      - **Contiene biomarcadores específicos de aspectos fisiológicos únicos de la enfermedad periodontal o periimplantaria**
      - **Los cambios cualitativos en la composición de estos biomarcadores podrían tener VALOR DIAGNÓSTICO:**
        - **Identificar pacientes de mayor susceptibilidad**
        - **Identificar sitios con enfermedad activa**
        - **Predecir en qué sitios habrá actividad**
        - **Monitorizar la efectividad de la terapia**

- Disponibilidad de técnicas analíticas más sofisticadas :  
convertir la SALIVA en una herramienta eficaz



**CONCRECIÓN EN LA PLANIFICACIÓN DEL  
TRATAMIENTO.**

## Biomarcadores salivales

### Biomarcadores específicos:

#### Inmunoglobulinas:

- Pacientes con enfermedad periodontal:
  - Saliva: Concentraciones más altas en saliva de IgA, IgG e IgM específicas de patógenos periodontales si se compara con individuos sanos .

**Estos niveles se reducen tras el tratamiento periodontal**

## Marcadores no-específicos

- **Mucinas:**
  - **MG2 actua frente a la adhesión y agregación bacteriana**
  - **MG2 actua frente a Aa**  **Una concentración disminuida de MG2 en la saliva puede aumentar la colonización de este patógeno**
- **Lisozima:**
  - **Enzima antimicrobiana**
  - **Puede causar la lisis de determinadas especies bacterianas**
  - **Los pacientes con niveles bajos de lisozima en saliva son más susceptibles a la acumulación de placa**

## Marcadores no-específicos

- **Lactoferrina**
- **Peroxidasa**
- **Histatina**



**Altas concentraciones en  
la saliva en pacientes  
con enfermedad  
periodontal en  
comparación con  
pacientes sanos**

# **Marcadores sistémicos asociados a la enfermedad periodontal**

- ***Proteína C reactiva:***
  - Puede llegar a la saliva:
    - Fluido crevicular
    - Glándula salival
  - Niveles altos de Proteína C reactiva se han asociado con periodontitis crónica y agresiva .

- **Metaloproteinasas de la matriz:**

Enzimas responsables de la degradación y el remodelado tisular

- Periimplantitis/Periodontitis:

Niveles altos en el fluido crevicular (*Scannapieco y cols 2007*)

- **Telopéptidos del colágeno tipo I :**

- Sus niveles en el fluido crevicular podrían predecir la pérdida ósea y de inserción futura

- **Osteopontina:**

- Su concentración en el fluido crevicular :

- Periodontitis avanzada
- Tras el tratamiento no quirúrgico



Aumenta el nivel

Disminuye el nivel

## Nuevas herramientas para el diagnóstico precoz

- **Proteoma salival**  
se identifican 1166 proteínas salivales:
  - 914: parotida
  - 917 : fluídos de las glándulas submandibular y sublinguales
- **Transcriptoma salival:** Analizan el RNA de la saliva.
- **Proteínas salivales y RNA:** pueden detectar cáncer oral y Síndrome de Sjögren.

## Biomarcadores del Fluido crevikular

Podemos encontrar los siguientes biomarcadores:

- Prostaglandinas (PGE2)
- Elastasa
- $\beta$ -glukuronidasa
- Leucotrieno B4
- Colagenasas (MMP)
- Fosfatasa alcalina
- Proteasas

Interleucinas:

- IL-1
- IL-6
- IL-8
- TNF

## DETERMINACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD A PADECER PERIODONTITIS

**Michalowicz et al (1991)** demostraron la asociación positiva entre polimorfismo genético y la periodontitis

n= 110  
parejas de gemelos

63 + 14 (no habían vivido juntos) parejas de gemelos monozigóticos

52 parejas de gemelos heterozigóticos

Parámetros clínicos:

Profundidad de Sondaje  
Pérdida de inserción  
.Índice de Placa  
.Índice gingival

**Resultados:**

**Respecto a la enfermedad periodontal**

**38-82%: base genética**

## DETERMINACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD A PADECER PERIODONTITIS

### *Michalowicz et al (2000)*

n= 117 parejas de gemelos

64 parejas de gemelos monozigóticos  
53 parejas de gemelos heterozigóticos

Parámetros clínicos:

Profundidad de Sondaje  
Pérdida de inserción  
Indice de Placa  
Indice gingival

***El 50% de la pérdida de inserción tiene base genética y no estaba asociada a otros factores modificadores (tabaco, estrés...)***

## DETERMINACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD A PADECER PERIODONTITIS

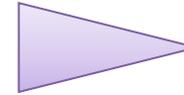
Según la evidencia científica, existen factores intrínsecos y extrínsecos que pueden modificar la respuesta inmunitaria del huésped. Dichos factores están determinados genéticamente ( **Kinane et al 2006, Schäfer et al 2015** )

### Genes asociados a la periodontitis

Aunque la herencia relacionada con la periodontitis no es “mendeliana”, existen algunos polimorfismos genéticos que esta asociados con la enfermedad, es decir, con el riesgo de padecer dicha enfermedad.

## Usos clínicos

- 1. La relación entre algunos genes y la periodontitis pudiera existir , pero no en todas las poblaciones.**
- 2. La relación entre un grupo de genes y la enfermedad es mayor que entre genes individuales y la propia enfermedad**
- 3. La asociación con un gen no siempre es correcta, es decir, dicha asociación está unida a otros factores de riesgo. (p.ej., con el tabaco)**



**Los test genéticos no siempre son herramientas adecuadas**

## Tests para conocer la susceptibilidad genética

**Kornman (1997): demostró la asociación positiva entre el polimorfismo IL1 y el riesgo de padecer la enfermedad.**

**Test genético denominado PST TM® (Medical Science Systems)**

**Conocer la combinación del alelo IL-1**

**Conocer la susceptibilidad a padecer periodontitis crónica**

**Establecer medidas de prevención prospectivas**

## Tests para conocer la susceptibilidad genética

**A pesar de la evidencia científica, la efectividad de estas pruebas está en entredicho.**

- 1. Todas las investigaciones han demostrado que la asociación es transversal y retrospectiva**
- 2. Los polimorfismos estudiados no se han evaluado en toda la población**
- 3. La especificidad y sensibilidad de los mismos es limitada (IL1)**
- 4. Existen otros polimorfismos que tienen relación con el riesgo de padecer periodontitis; por este motivo, la valoración única del IL1 no es suficiente.**

## Usos clínicos de la información genética

### Enfermedades

**Base genética alta**  
+  
**Genética es muy compleja**



**TEST GENÉTICOS TIENEN  
GRAN DES APLICACIONES  
CLÍNICAS**

*(Enfermedades monocigóticas: fibrosis quística, Enf. de Huntington)*

### Enfermedades multifactoriales y complejas:

**Base genética**  
+  
**Factores ambientales modificadores**  
+  
**Factores asociados al estilo de vida**



**TEST GENÉTICOS:  
APLICACIONES CLÍNICAS  
LIMITADAS**

*( Enfermedades periodontales )*

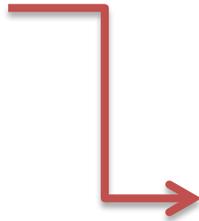
*(Janssens & van Duijn, 2010)*

## Usos clínicos de la información genética

**Los tests genéticos , teroricamente, si la enfermedad tienen una base genética importante, desde el punto de vista genético debieran ser faciles de diagnosticar , es decir, tendrán una valor predictivo elevado .**

Dichas enfermedades:

- Graves
- Jovenes
- Prevalencia baja (< 1%)



***Test genéticos son posibles:***

***Periodontitis agresiva localizada***

***(comienzo puberal)***

## Usos clínicos de la información genética

**Actualmente, aunque el paciente tenga un polimorfismo positivo, no significa que padecerá periodontitis ó que esa periodontitis sera grave ó avanzada.**

**De todas formas , los tests actuales sólo nos indicarán la susceptibilidad del paciente.**

*Sería conveniente comprobar que el resto de los factores*

*etiológicos están controlados*

***Establecer MEDIDAS DE PREVENCIÓN***

***A tener en cuenta:***

***La PREVENCIÓN* es el mejor y más efectivo de todos los tratamientos**

## Bibliografía

**Hirschfeld, L., & Wasserman, B. (1978). A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *Journal of Periodontology*, 49(5), 225-237**

**Janssens, A. C. J., & van Duijn, C. M. (2010). An epidemiological perspective on the future of direct-to-consumer personal genome testing. *Investigative genetics*, 1(1), 1.**

**Kinane, D. F., Peterson, M., & Stathopoulou, P. G. (2006). Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 40(1), 107-119.**

**Kornman, K. S., Crane, A., Wang, H. Y., Giovine, F. S. D., Newman, M. G., Pirk, F. W., ... & Duff, G. W. (1997). The interleukin 1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(1), 72-77.**

**McFall Jr, W. T. (1982). Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease: a long-term study. *Journal of Periodontology*, 53(9), 539-549.**

**Michalowicz, B. S., Aeppel, D. P., Kuba, R. K., Bereuter, J. E., Conry, J. P., Segal, N. L., ... & Pihlstrom, B. L. (1991). A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *Journal of dental research*, 70(11), 1431-1435.**

## Bibliografía

**Michalowicz, B. S., Diehl, S. R., Gunsolley, J. C., Sparks, B. S., Brooks, C. N., Koertge, T. E., ... & Schenkein, H. A. (2000). Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *Journal of periodontology*, 71(11), 1699-1707.**

**Scannapieco, F. A., Ng, P. B. Y., Hovey, R., Hausmann, E., Hutson, A., & Wactawski-Wende, J. (2007). Salivary biomarkers associated with alveolar bone loss. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098, 496**

*Schäfer AS, van der Velden U, Laine M L & Loos BG. Genetic Susceptibility to Periodontal Disease: New Insights and Challenges. In Lang, N. P., & Lindhe, J. (Eds.). (2015). Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set. John Wiley & Sons.*

**Van der Velden, U., Abbas, F., Armand, S., Loos, B. G., Timmerman, M. F., Van der Weijden, G. A., ... & Winkel, E. G. (2006). Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. *Journal of clinical periodontology*, 33(8), 540-548**