

MDSC: posible conexión entre enfermedad periodontal y otras afecciones inflamatorias

MDSC: possible connection between periodontal disease and other inflammatory conditions

**Fernando García-Arevalo¹, Gabriela Leija-Montoya², Zureya Fontes-García¹, Herla Aida Vieira Nevárez¹,
Silvia Pitones-Rubio¹, Fátima Erendida del Muro Casas³, Nicolás Serafín-Higuera^{1*}**

¹ Facultad de Odontología Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California, México.

² Centro de Ciencias de la Salud Mexicali, Facultad de Medicina Mexicali,
Universidad Autónoma de Baja California, México.

³ Unidad Académica de Odontología, Universidad Autónoma de Zacatecas, México.

*** Autor de correspondencia: nserafin@uabc.edu.mx.**

Resumen

La enfermedad periodontal (EP) es una condición inflamatoria altamente prevalente que ha sido asociada a diferentes enfermedades. Diversos factores inmunológicos están involucrados en dicha asociación. Las células supresoras de origen mieloide (MDSC) son células mieloides inmaduras que suprimen la respuesta de células T, participan en la remodelación ósea y han sido involucradas en diferentes enfermedades. El objetivo del presente trabajo es revisar y discutir aspectos biológicos de las MDSC en el contexto de la EP y otras afecciones inflamatorias. Las MDSC se han analizado en modelos murinos de EP en asociación con otras afecciones y en tejido periodontal humano. Se ha reportado una mayor acumulación de MDSC en presencia de EP en asociación con obesidad, artritis y cáncer, así como exacerbación de las características clínicas de la enfermedad y en algunos casos las MDSC presentaron participación potencial en osteoclastogénesis. Las MDSC podrían representar un mecanismo bidireccional conectando a la EP con otros padecimientos inflamatorios.

Palabras clave: células supresoras de origen mieloide; MDSC; enfermedad periodontal; afecciones inflamatorias.

Abstract

Periodontal disease (PD) is a highly prevalent inflammatory condition that has been associated with diverse inflammatory diseases. Distinct immunological factors intervene in this association. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) are immature myeloid cells that suppress the T lymphocyte response, participate in bone remodeling, and have been implicated in different diseases. The objective of the present work is to review and discuss the biological aspects of MDSCs in the context of PD and other inflammatory conditions. MDSCs have been analyzed in murine models of PD in association with other illnesses and in human periodontal tissue. A greater accumulation of MDSCs has been reported in the presence of PD in association with obesity, arthritis, and cancer, as well as exacerbation of the clinical characteristics of the disease and in some cases MDSC presented potential participation in osteoclastogenesis. MDSC could represent a bidirectional mechanism connecting PD with other inflammatory conditions.

Keywords: myeloid-derived suppressor cells; MDSC; periodontal disease; inflammatory diseases.

Introducción

La enfermedad periodontal (EP) se caracteriza por presentar inflamación de tejidos gingivales y destrucción de los tejidos de soporte dental. La gingivitis es la inflamación gingival inducida por biopelícula dental disbiótica, que consiste en un proceso inflamatorio reversible, a diferencia de la periodontitis que se caracteriza por presentar un proceso inflamatorio crónico donde los mediadores inflamatorios aumentados en conjunto con productos celulares se encargan de la degradación y reabsorción irreversible de los tejidos de soporte dental. Las bacterias que predominan en la biopelícula y que participan en la etiología y patogénesis de la periodontitis contribuyen directa y/o indirectamente a un estado inflamatorio sistémico que puede afectar a la salud general. La enfermedad periodontal consiste en una serie de cambios que involucran el aumento de aminas vasoactivas (histamina, óxido nítrico), liberación de interleucinas pro-inflamatorias inflamatorias [IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF α (*Tumor Necrosis Factor alpha*)], metaloproteinasas de matriz, así como ligandos activadores de función y diferenciación osteoclástica, entre otros, los cuales podrían modificar la respuesta celular sistémica y posiblemente originar alteraciones a distancia a órganos específicos (Codella *et al.*, 2021).

La periodontitis es considerada la sexta enfermedad más prevalente a nivel mundial y afecta el 10% de la población adulta. Estudios epidemiológicos y de intervención en poblaciones a gran escala han demostrado cómo la periodontitis puede afectar negativamente a la salud sistémica tanto en pacientes sanos como en pacientes con enfermedad sistémica presente (García-Arévalo *et al.*, 2024). La periodontitis se ha asociado de forma independiente con un gran número de enfermedades crónicas no transmisibles. Estas enfermedades están aumentando tanto en prevalencia como en incidencia debido al aumento de la esperanza de vida de la población y a causa de dietas y estilos de vida poco saludables, provocando más de 41 millones de muertes al año en el mundo (71% de todas las muertes mundiales) (Larvin *et al.*, 2023).

Enfermedades que se caracterizan por su bidireccionalidad con la periodontitis son la diabetes y las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, la periodontitis también se ha asociado con otras enfermedades incluyendo síndromes metabólicos, obesidad, artritis reumatoide, cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedad de Alzheimer, todas ellas asociadas de forma independiente o agravadas por la presencia de periodontitis (Hajishengallis & Chavakis, 2021). Estudios que han abordado los procesos mediante los cuales diversas comorbilidades pueden estar relacionadas causalmente con la periodontitis y viceversa han sugerido que la participación de vías inflamatorias comunes y desequilibrio inmunológico son importantes (Wu *et al.*, 2024). En este sentido, diferentes estudios han analizado la participación de diferentes células que participan en inflamación (Wu *et al.*, 2024) y recientemente se ha abordado la contribución de las células supresoras de origen mieloide (MDSC) en EP (Leija-Montoya *et al.*, 2023). El presente trabajo es una revisión que aborda y discute aspectos biológicos de las MDSC en el contexto de la EP en asociación con otras enfermedades con un componente inflamatorio subyacente. La búsqueda de información para esta revisión narrativa se realizó utilizando PUBMED y SCOPUS, incluyendo solo artículos en inglés, sin rangos de fecha y utilizando combinaciones de las palabras clave: MDSC, Myeloid-derived suppressor cells, periodontal disease, periodontitis.

Células supresoras de origen mieloide (MDSC)

Las MDSC son una población heterogénea de células mieloides. Bajo diferentes contextos es posible que células mieloides inmaduras no se diferencien en células mieloides maduras y esto resulta en la expansión y activación de MDSC (Huang *et al.*, 2023). Se considera, tradicionalmente, que las MDSC suprimen la respuesta mediada por linfocitos T; sin embargo, más recientemente ha sido sugerido que las MDSC pueden realizar actividades inmunomoduladoras y no solo inmunosupresoras (Bizymi *et al.*, 2024). Las MDSC pueden

dividirse en dos grandes subgrupos: las MDSC polimorfonucleares (PMN-MDSC) y las MDSC mononucleares (M-MDSC), esto debido a las características fenotípicas y perfiles de marcadores que son parecidos a los que presentan los granulocitos y monocitos maduros, respectivamente (Bekić & Tomić, 2023). Los marcadores para analizar MDSC en ratones y humanos son diferentes. En ratones, las MDSC pueden ser identificadas como células $CD11b^{+}Ly6c^{int}Ly6G^{+}$ (PMN-MDSC) y como células $CD11b^{+}Ly6c^{hi}Ly6G^{-}$ (M-MDSC). En humano, los marcadores para analizar a las MDSC son más heterogéneos y distintos fenotipos han sido reportados en diferentes artículos; así, se ha sugerido que no hay un fenotipo singular para un subgrupo de MDSC. Estas células en humano expresan principalmente los marcadores CD33 y CD11b. Adicionalmente, PMN-MDSC pueden expresar CD15, CD66b y LOX1 (*Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1*), mientras que M-MDSC presentan CD14, S100A9 (S100 Calcium Binding Protein A9) y HLA-DR^{LOW} (*Major Histocompatibility Complex, Class II, DR*). En humanos se ha reportado otro grupo de MDSC, llamado “early-stage MDSC” que presenta los marcadores $CD33^{+}CD11b^{+}Lin^{-}HLA-DR^{-}CD14^{-}CD15^{-}$ (Bekić & Tomić, 2023).

Adicional al análisis de marcadores y debido a que no son específicos para distinguir a las MDSC de otros tipos celulares, la identificación de las MDSC también está basada en sus propiedades inmunosupresoras (Huang *et al.*, 2023). Diversos mecanismos son desplegados por las MDSC para inducir efectos inmunomoduladores. Por ejemplo, PMN-MDSC pueden expresar NADPH oxidasa y así producir especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales pueden provocar alteraciones en el receptor de células T e inducción de anergia. La producción de Arginasa-1 puede generar la reducida expresión de la cadena CD3 ζ del receptor de células T; mientras que la generación de prostaglandina E2 por MDSC puede generar supresión de células B, células NK (*natural killer*), células dendríticas y macrófagos; así como promover la generación de célu-

las T reguladoras. M-MDSC pueden generar diferentes moléculas inmunoregulatoras como óxido nítrico, IL-10, TGF β (*Transforming Growth Factor Beta*), entre otras (Bekić & Tomić, 2023). Así, las MDSC han sido involucradas en diferentes condiciones con un componente inflamatorio, por ejemplo, enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedades infecciosas, obesidad, Alzheimer, enfermedades cardiovasculares o diabetes (Budhwar *et al.*, 2018; Leija-Montoya *et al.*, 2023; Salmi-nen *et al.*, 2018).

Las MDSC también han sido involucradas en procesos de remodelación ósea (Ren *et al.*, 2023) y diferentes estudios han relacionado a las MDSC con enfermedades en donde existen lesiones óseas sistémicas o destrucción local como en osteoporosis, enfermedades autoinmunes, osteomielitis o metástasis ósea de tumores (Li *et al.*, 2024; Ren *et al.*, 2023). Se ha sugerido que las MDSC pueden impactar en el metabolismo óseo en diversas formas, por ejemplo, de manera indirecta por medio de la modulación de funciones de células del sistema inmune y de manera directa debido a que bajo ciertas condiciones las MDSC pueden diferenciarse en osteoclastos (Li *et al.*, 2024; Ren *et al.*, 2023).

MDSC en EP en asociación con otras afecciones inflamatorias

Previamente, se sugirió que las MDSC podrían estar involucradas en EP debido a las características muy particulares de estas células y el componente inflamatorio importante de esta enfermedad (Valero-Monroy *et al.*, 2016); desde entonces diferentes estudios han abordado la participación de las MDSC en EP. Estos estudios podrían dividirse en dos tipos de manera arbitraria, (a) los reportes que han abordado el estudio de MDSC en modelos murinos de enfermedad periodontal y (b) los reportes analizando estas células en periodontitis humana.

MDSC en modelos de EP experimental

Diversos estudios han analizado la presencia y posible función de las MDSC en enferme-

dad periodontal asociada a otros padecimientos que presentan un componente inflamatorio importante, esto utilizando modelos murinos de periodontitis experimental. Uno de los diferentes modelos que se han utilizado para estudiar enfermedad periodontal es el modelo de periodontitis inducido por ligadura, y consiste en colocar ligaduras de seda alrededor de dientes posteriores, aumentando la acumulación local de bacterias, generación de un proceso inflamatorio y pérdida de hueso alveolar (Abe & Hajishengallis, 2013). Previamente, un estudio relacionando obesidad y periodontitis reportó que ratones con periodontitis inducida por ligadura y además con obesidad (inducida por una dieta con alto contenido en grasas) mostraron un incremento en el porcentaje de MDSC en bazo y médula ósea, esto comparado con ratones que no presentaron periodontitis (Kwack *et al.*, 2022). Interesantemente, un incremento de MDSC también fue observado en ratones con periodontitis y con una dieta baja en grasas, esto al compararlo con ratones sin periodontitis y una dieta baja en grasas, sugiriendo que la periodontitis por sí misma podría inducir la acumulación de MDSC (Kwack *et al.*, 2022). Es importante mencionar que las MDSC generadas en ratones con periodontitis y obesidad mostraron incrementada actividad supresora. También estas células presentaron un perfil particular con expresión de moléculas que están relacionadas con la diferenciación a osteoclastos. En concordancia con esto, los ratones que presentaron obesidad y periodontitis mostraron una mayor pérdida de hueso alveolar, niveles mayores de inflamación periodontal y mayor actividad osteoclastogénica (Kwack *et al.*, 2022). Se ha sugerido que la obesidad podría incrementar la severidad de la enfermedad periodontal y por tanto es posible que las MDSC con un perfil asociado a la diferenciación hacia osteoclastos generadas en una condición de obesidad podrían participar en la pérdida de hueso alveolar durante la periodontitis (Kwack *et al.*, 2021); estudios futuros determinarían si este mecanismo se lleva a cabo bajo estas condiciones.

También fue reportado el análisis de MDSC en un modelo murino de periodontitis inducida por

la infección oral con *P. gingivalis* y que además desarrollaba artritis inducida por inmunización con colágeno (Zhou *et al.*, 2021). De esta manera se observó que existía una incrementada acumulación de las MDSC en sangre de ratones que presentaban ambos padecimientos comparados con los distintos grupos de estudio, esto es, los controles sanos, los ratones que solo desarrollaron periodontitis o el grupo que solo desarrolló artritis. Además, los ratones que presentaban artritis y periodontitis mostraron mayor inflamación y síntomas más exacerbados de artritis. Fue sugerido que ambas enfermedades podrían cooperar para incrementar la acumulación de MDSC en tejidos y que esto podría estar asociado a un mayor daño, considerando que las MDSC modulan el ambiente inflamatorio y podrían ser precursores de osteoclastos (Zhou *et al.*, 2021); sin embargo, más estudios son necesarios para determinar este u otros posibles mecanismos.

La presencia de MDSC fue analizada en un modelo de enfermedad periodontal generada por la inyección de lipopolisacáridos en tejido gingival de ratones. Además, para determinar la asociación de esta enfermedad con cáncer, estos mismos ratones fueron tratados con células de cáncer de mama para generar un modelo de metástasis de cáncer de mama (Cheng *et al.*, 2020). Una aumentada cantidad de micrometastasis en ganglios linfáticos cervicales y mayor metástasis en tejidos de cabeza y cuello, así como una incrementada acumulación de MDSC en ganglios linfáticos cervicales y en tumores fue reportada en el modelo de metástasis de cáncer e inflamación gingival al compararse con los ratones que tenían cáncer, pero no presentaban inflamación gingival. Se sugirió que diferentes moléculas como IL-1 β , CXCL12 (*C-X-C Motif Chemokine Ligand 12*), CCL5 (*C-C Motif Chemokine Ligand 5*) y CXCL5 producidas por fibroblastos en el tejido gingival inflamado podrían participar en el reclutamiento de MDSC (Cheng *et al.*, 2020). Estudios adicionales podrían determinar los posibles mecanismos moleculares por los cuales la enfermedad periodontal podría inducir la generación y reclu-

tamiento de MDSC en el contexto de diferentes tipos de cáncer.

MDSC en pacientes con EP

Los estudios que han analizado la presencia de MDSC en muestras de pacientes con periodontitis se han basado en análisis *in silico* que estudian marcadores de MDSC. Estos reportes han realizado análisis bioinformáticos de conjuntos de datos derivados de estudios de transcriptómica en tejido gingival sano y de pacientes con periodontitis; dichos conjuntos de datos son obtenidos de bases como GEO (*Gene Expression Omnibus*) (Duan *et al.*, 2023; Hu *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2023). Los resultados sugieren un incremento en la cantidad de MDSC en las muestras de pacientes con periodontitis con respecto al tejido gingival sano (Liu *et al.*, 2023). Esto fue también observado en otros reportes independientes realizando análisis bioinformáticos (Duan *et al.*, 2023; Hu *et al.*, 2022). Otros marcadores que mostraron incremento en estas MDSC gingivales de pacientes con periodontitis fueron S100A8, S100A9, S100A12 and CXCL8 (Liu *et al.*, 2023). Mas recientemente un estudio analizó con bioinformática la presencia de MDSC en muestras de periodontitis y en muestras de pacientes con enfermedad de Alzheimer, y se encontró un incremento en el porcentaje de MDSC en ambas enfermedades. El reporte sugirió que estas células podrían ser importantes en la asociación que existe en estas enfermedades (Yang *et al.*, 2024); sin embargo, estudios experimentales no han sido reportados. Es necesaria la realización de estudios experimentales para poder confirmar estas observaciones, y determinar si existe un incremento en la infiltración de MDSC en tejidos periodontales de pacientes con periodontitis en asociación con otros padecimientos, así como determinar la contribución de estas células en enfermedad periodontal en pacientes.

Discusión

Las MDSC han cobrado relevancia debido a que han sido descritas en una gran cantidad de enfermedades, principalmente en diferentes tipos de cáncer, sin embargo, también han sido

involucradas en enfermedades infecciosas, autoinmunes, cardiovasculares y obesidad. Interesantemente muchas de estas condiciones patológicas han sido asociadas a la enfermedad periodontal (García-Arévalo *et al.*, 2024; Leija-Montoya *et al.*, 2023). Considerando estos puntos y también los estudios sobre MDSC en los modelos animales de enfermedad periodontal, que aquí se han descrito en secciones anteriores (Kwack *et al.*, 2022; Cheng *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2021), es posible sugerir que las MDSC parecen estar involucradas en procesos biológicos ocurriendo tanto en la EP como en las enfermedades con las que ha sido asociada. Así pues, es posible que las MDSC participen en dicha asociación.

Las MDSC han sido analizadas específicamente en condiciones patológicas como cáncer, artritis y obesidad en el contexto de enfermedad periodontal (Kwack *et al.*, 2022; Cheng *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2021) y los resultados han sugerido que la presencia de EP y una comorbilidad pueden exacerbar bidireccionalmente las características clínicas de dichas enfermedades, lo cual fue asociado con un incremento sistémico de MDSC; sin embargo, aún queda por determinar los mecanismos moleculares subyacentes y la contribución real de las MDSC en la exacerbación de las características clínicas de estas enfermedades. En este sentido, un incremento de MDSC en los modelos de obesidad o artritis en asociación con EP podría estar relacionadas al aumento de la resorción ósea debido a que las MDSC tienen el potencial de diferenciarse a osteoclastos (Kwack *et al.*, 2022; 2020; Zhou *et al.*, 2021). Por otra parte, incrementada acumulación de MDSC en asociación con un incremento en la metástasis se reportó en el modelo de EP-cáncer; fue sugerido que esto podría estar conectado con la capacidad que tienen las MDSC de modular el microambiente inflamatorio y suprimir la respuesta inmunológica en diferentes tipos de cáncer (Cheng *et al.*, 2020; García-Arévalo *et al.*, 2024; Leija-Montoya *et al.*, 2023). Adicionalmente, debido a que EP ha sido asociada con otros padecimientos como COVID19 (coronavirus disease 2019), enfermedades cardiovasculares o diabetes (Pitones-Rubio *et*

al., 2020), queda pendiente establecer si existe una mayor acumulación de MDSC cuando estas enfermedades se presentan en el contexto de la EP y así establecer si las MDSC son un factor general presente en la asociación EP con enfermedades inflamatorias sistémicas, o solo están presentes bajo condiciones muy particulares o ciertas comorbilidades.

Es necesario realizar más estudios para determinar o establecer mecanismo potenciales por los cuales MDSC conectan periodontitis con trastornos que presentan un componente inflamatorio subyacente. En este sentido es importante recordar que las MDSC presentan capacidad de comportarse como una célula precursora con potencial de diferenciarse en osteoclastos bajo ciertas condiciones del microambiente muy particulares (Li *et al.*, 2024; Ren *et al.*, 2023). Presencia de moléculas como RANKL (Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B Ligand) y M-CSF (Colony Stimulating Factor 1) pueden inducir diferenciación de MDSC para generación de osteoclastos debido a que estas células expresan los receptores para estas moléculas y la presencia de dichas moléculas ha sido descrita en el microambiente dentro del contexto de periodontitis y en otras enfermedades (Leija-Montoya *et al.*, 2023; Valero-Monroy *et al.*, 2016). Así, establecer este mecanismo de función de las MDSC en EP podría ser importante para determinar la participación de estas células en el desarrollo de dicha enfermedad y en asociación con una comorbilidad. Cabe destacar que, en los modelos murinos de obesidad, dicha condición indujo la generación de MDSC con un perfil de expresión asociado a una célula precursora de osteoclastos (Kwack *et al.*, 2022). Estudios futuros deberán determinar si esto también puede ocurrir en pacientes con periodontitis y que presenten dicha comorbilidad, estableciendo si MDSC son generadas en tejidos periodontales y si estas realmente tienen la capacidad de diferenciarse a osteoclastos. Adicionalmente, otros mecanismo como modulación de la respuesta inflamatoria por medio de la secreción de enzimas, interleucinas o exosomas durante el desarrollo de periodontitis como única enfermedad o en aso-

ciación con otras enfermedades podrían ayudar a determinar mejor la contribución de las MDSC en la fisiopatología de la EP y su posible conexión con otros padecimientos.

En conjunto, los reportes que abordan aspectos biológicos o caracterización de las células MDSC en enfermedad periodontal son muy escasos. Es interesante que los estudios que han abordado la presencia de MDSC en periodontitis humana utilizaron herramientas bioinformáticas para su determinación y no se han analizado experimentalmente (Duan *et al.*, 2023; Hu *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2023). Es posible que esto se deba a que las MDSC representan poblaciones muy heterogéneas (Bekić & Tomić, 2023), implicando que para identificarlas y caracterizarlas se deben utilizar diferentes marcadores; esto aunado a que los marcadores de las MDSC cambian cuando se analizan en diferentes especies (por ejemplo, marcadores de MDSC de ratones y humanos son distintos). Adicionalmente, las poblaciones de MDSC descritas en humanos son aún más heterogéneas y por tanto su análisis es más complicado. Así, queda por comprobar experimentalmente si existe una incrementada acumulación de MDSC en pacientes con periodontitis y también caracterizar las subpoblaciones.

En contraste con los estudios en modelos animales que analizan a las MDSC en el contexto de la EP en asociación con otras enfermedades inflamatorias (Kwack *et al.*, 2022; Cheng *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2021); los estudios realizados en pacientes con periodontitis no abordan el análisis de las MDSC en asociación con otras enfermedades, y solo un estudio trato de relacionar la presencia de MDSC en EP y Alzheimer (Yang *et al.*, 2024), sin embargo no se realizaron análisis experimentales. En este sentido, sería interesante describir la presencia de MDSC en tejidos periodontales de pacientes con periodontitis y también su presencia de manera sistémica cuando existe alguna o varias comorbilidades.

Estudios posteriores en pacientes podrían abordar los mecanismo moleculares involu-

crados y determinar la posibilidad de que las MDSC pudieran funcionar como blancos terapéuticos potenciales que podrían contribuir en mejorar la calidad de salud general en pacientes que padecen al mismo tiempo EP y otras enfermedades inflamatorias, lo cual aún no ha sido descrito. Adicionalmente, análisis futuros podrían ayudar a establecer el grado de contribución y el nivel de importancia de las MDSC en el desarrollo de EP. Finalmente, más estudios son requeridos para establecer las características biológicas, subtipos, metabolismo y potencial osteoclastogénico de las MDSC en tejidos periodontales en condiciones de salud y enfermedad; así como en condiciones en donde los pacientes presentan enfermedades inflamatorias adicionales a la periodontitis.

Conclusión

La EP ha sido asociada a diferentes enfermedades que tienen un componente inflamatorio subyacente importante. Al igual que la EP, la mayoría de dichas comorbilidades tienen una alta prevalencia en la población. Esto dimensiona la importancia de analizar los factores que podrían ser importantes en el establecimiento de dicha asociación. Factores inflamatorios han sido propuestos como determinantes en explicar la conexión de la EP con otras enfermedades. Recientemente, las MDSC, las cuales son células que presentan capacidades inmunomoduladoras, así como participación potencial en osteoclastogénesis han sido implicadas en EP. Dichas células también han sido descritas, previamente, como componentes involucrados en la fisiopatología de diferentes enfermedades inflamatorias (las cuales han sido asociadas a la EP).

Los estudios que utilizan modelos animales analizados en la presente revisión sugieren que las MDSC incrementan en su acumulación sistémica en presencia de EP y alguna comorbilidad como artritis, cáncer u obesidad; esto fue asociado con acentuación de las características clínicas de las enfermedades en una forma bidireccional.

Los mecanismos moleculares sugeridos en modelos de enfermedad periodontal experi-

mental incluyen: (a) reprogramación de las MDSC a un fenotipo con capacidad de diferenciarse a osteoclastos en condiciones de obesidad en asociación con EP y (b) el incremento en la acumulación y reclutamiento de MDSC posiblemente debido a la producción de quimiocinas y citocinas por fibroblastos gingivales durante la inflamación gingival con un aumento de metástasis en modelos de EP en asociación con cáncer.

El alcance de las observaciones en modelos animales es limitado en el sentido de que no han sido abordadas en estudios utilizando pacientes con periodontitis. Así, el análisis de MDSC en periodontitis humana en asociación con otras enfermedades es muy limitada. Estudios futuros determinarán la contribución real de las MDSC en la conexión que existe entre EP y otros padecimientos.

Agradecimientos

Agradecemos a CONAHCYT (Ciencia de Frontera 2023, CF-2023-I-1400 a NSH).

Referencias bibliográficas

Abe, T., & Hajishengallis, G. (2013). Optimization of the ligature-induced periodontitis model in mice. *Journal of Immunological Methods*, 394(1–2), 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2013.05.002>

Bekić, M., & Tomić, S. (2023). Myeloid-derived suppressor cells in the therapy of autoimmune diseases. *European Journal of Immunology*, 53(12), e2250345. <https://doi.org/10.1002/eji.202250345>

Bizymi, N., Matthaiou, A. M., Mavroudi, I., Batsali, A., & Papadaki, H. A. (2024). Immunomodulatory actions of myeloid-derived suppressor cells in the context of innate immunity. *Innate Immunity*, 30(1), 2–10. <https://doi.org/10.1177/17534259231215581>

Budhwar, S., Verma, P., Verma, R., Rai, S., & Singh, K. (2018). The Yin and Yang of Myeloid Derived Suppressor Cells. *Frontiers in Immunology*, 9, 2776. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02776>

- Cheng, R., Billet, S., Liu, C., Haldar, S., Choudhury, D., Tripathi, M., Hav, M., Merchant, A., Hu, T., Huang, H., Zhou, H., & Bhowmick, N. A. (2020). Periodontal inflammation recruits distant metastatic breast cancer cells by increasing myeloid-derived suppressor cells. *Oncogene*, 39(7), 1543–1556. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1084-z>
- Codella, R., Della Guardia, L., Terruzzi, I., Solini, A., Folli, F., Varoni, E. M., Carrassi, A., & Luzi, L. (2021). Physical activity as a proxy to ameliorate inflammation in patients with type 2 diabetes and periodontal disease at high cardiovascular risk. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 31(8), 2199–2209. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.04.022>
- Duan, A., Zhang, Y., & Yuan, G. (2023). Screening of feature genes related to immune and inflammatory responses in periodontitis. *BMC Oral Health*, 23(1), 234. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-02925-z>
- García-Arévalo, F., Leija-Montoya, A. G., González-Ramírez, J., Isiordia-Espinoza, M., Serafín-Higuera, I., Fuchen-Ramos, D. M., Vazquez-Jimenez, J. G., & Serafín-Higuera, N. (2024). Modulation of myeloid-derived suppressor cell functions by oral inflammatory diseases and important oral pathogens. *Frontiers in Immunology*, 15, 1349067. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1349067>
- Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews. Immunology*, 21(7), 426–440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
- Hu, S., Li, S., Ning, W., Huang, X., Liu, X., Deng, Y., Franceschi, D., Ogbuehi, A. C., Lethaus, B., Savkovic, V., Li, H., Gaus, S., Zimmerer, R., Ziebolz, D., Schmalz, G., & Huang, S. (2022). Identifying crosstalk genetic biomarkers linking a neurodegenerative disease, Parkinson's disease, and periodontitis using integrated bioinformatics analyses. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 1032401. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1032401>
- Huang, J., Zhao, Y., Zhao, K., Yin, K., & Wang, S. (2023). Function of reactive oxygen species in myeloid-derived suppressor cells. *Frontiers in Immunology*, 14, 1226443. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1226443>
- Kwack, K. H., Maglaras, V., Thiyagarajan, R., Zhang, L., & Kirkwood, K. L. (2021). Myeloid-derived suppressor cells in obesity-associated periodontal disease: A conceptual model. *Periodontology 2000*, 87(1), 268–275. <https://doi.org/10.1111/prd.12384>
- Kwack, K. H., Zhang, L., Sohn, J., Maglaras, V., Thiyagarajan, R., & Kirkwood, K. L. (2022). Novel Preosteoclast Populations in Obesity-Associated Periodontal Disease. *Journal of Dental Research*, 101(3), 348–356. <https://doi.org/10.1177/00220345211040729>
- Larvin, H., Kang, J., Aggarwal, V. R., Pavitt, S., & Wu, J. (2023). Periodontitis and risk of immune-mediated systemic conditions: A systematic review and meta-analysis. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 51(5), 705–717. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12812>
- Leija-Montoya, A. G., González-Ramírez, J., Serafín-Higuera, I., Sandoval-Basilio, J., Isiordia-Espinoza, M., & Serafín-Higuera, N. (2023). Emerging avenues linking myeloid-derived suppressor cells to periodontal disease. En *International Review of Cell and Molecular Biology*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2022.12.001>
- Li, Z., Xia, Q., He, Y., Li, L., & Yin, P. (2024). MDSCs in bone metastasis: Mechanisms and therapeutic potential. *Cancer Letters*, 592, 216906. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216906>
- Liu, J., Li, T., Zhang, S., Lu, E., Qiao, W., Chen, H., Liu, P., Tang, X., Cheng, T., & Chen, H. (2023). Proteomic and single-cell analysis shed new light on the anti-inflamma-

tory role of interferon β in chronic periodontitis. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1232539. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1232539>

Pitones-Rubio, V., Chávez-Cortez, E. G., Hurtado-Camarena, A., González-Rascón, A., & Serafin-Higuera, N. (2020). Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Medical Hypotheses*, 144, 109969. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109969>

Ren, Y., Bäcker, H., Müller, M., & Kienzle, A. (2023). The role of myeloid derived suppressor cells in musculoskeletal disorders. *Frontiers in Immunology*, 14, 1139683. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1139683>

Salminen, A., Kaarniranta, K., & Kauppinen, A. (2018). The potential importance of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 75(17), 3099–3120. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2844-6>

Valero-Monroy, O., Garcia-Cervantes, G., Marquez-Corrales, L. F., Leija-Montoya, A. G., Sandoval-Basilio, J., Martinez-Coronilla, G., Isiordia-Espinoza, M. A., & Serafin-Higuera, N. (2016). Myeloid derived suppressor cell: A new player in periodontal disease? *Medical Hypotheses*, 95, 35–38. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.08.010>

Wu, Q., Zhang, W., Lu, Y., Li, H., Yang, Y., Geng, F., Liu, J., Lin, L., Pan, Y., & Li, C. (2024). Association between periodontitis and inflammatory comorbidities: The common role of innate immune cells, underlying mechanisms and therapeutic targets. *International Immunopharmacology*, 128, 111558. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111558>

Yang, K., Zhang, Z., Zhang, Q., Zhang, H., Liu, X., Jia, Z., Ying, Z., & Liu, W. (2024). Potential diagnostic markers and therapeutic targets for periodontitis and Alzheimer's disease based on bioinformatics analysis. *Journal of Periodontal Research*, 59(2), 366–380. <https://doi.org/10.1111/jre.13220>

Zhou, N., Zou, F., Cheng, X., Huang, Y., Zou,

H., Niu, Q., Qiu, Y., Shan, F., Luo, A., Teng, W., & Sun, J. (2021). *Porphyromonas gingivalis* induces periodontitis, causes immune imbalance, and promotes rheumatoid arthritis. *Journal of Leukocyte Biology*, 110(3), 461–473. <https://doi.org/10.1002/JLB.3-MA0121-045R>