

Cavidad oral: importante sitio de vigilancia inmunológica

Oral cavity: important site for immune surveillance

Stefania Santo¹, María Fernanda Suárez¹, Horacio Marcelo Serra¹

¹ Departamento de Bioquímica Clínica, CIBICI, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Rep. Argentina.

Correspondencia: Dr. Horacio M Serra. CIBICI, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre esquina Medina Allende, (5000). Córdoba, Rep. Argentina. Tel: 54 351 4344973 | Fax: 54 351 4333048 | hserra@bioclin.fcq.unc.edu.ar

Conflictos de interés: No existen.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2011;42(1):xx-xx

Resumen

La cavidad oral es el principio del tracto digestivo y uno de los sitios del cuerpo más expuestos al ingreso de todo tipo de patógenos, tanto del aire como de los alimentos. Aunque varios excelentes artículos han examinado distintos aspectos de tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT), no hay suficiente información acerca de la respuesta inmune en la cavidad oral. En esta revisión destacamos algunos aspectos sobre la anatomía / histología de la cavidad oral, estructuras asociadas y células o moléculas con crucial función inmunológica contra antígenos que ingresan en la boca. Los estudios sobre la mucosa oral han adquirido mucha notoriedad últimamente debido a que ofrece una excelente accesibilidad y evita la degradación de las proteínas y péptidos.

En la cavidad bucal se puede generar una respuesta inmune apropiada contra microorganismos, en donde además de la IgA salival muchas otras moléculas son liberadas y cumplen un rol protagónico. A pesar de todos estos factores de defensa, existen momentos en donde el individuo se encuentra más expuesto, dependiendo de la edad, factores hormonales, genéticos, hábitos de fumar y la actividad física, ya que todo esto modifica la tasa de flujo salival, tasa de secreción y concentración de IgA salival y demás proteínas.

Palabras claves: cavidad oral, IgA, defensinas, células dendríticas.

Abstract

The oral cavity is the beginning of the digestive tract and one of the most exposed body sites to the entry of all types of pathogens in the air as food. Although several excellent articles have examined various aspects of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), there is insufficient information about the oral cavity immune response. In this review we highlight some aspects of the anatomy / histology of the oral cavity, associated structures and cells or molecules with crucial immunological function against antigens that enter the mouth. Studies on the oral mucosa have gained much notoriety lately because it offers excellent accessibility and prevents the degradation of proteins and peptides.

In the oral cavity can generate an appropriate immune response against microorganisms, where salivary IgA in addition to many other molecules are released and play a role. Despite these defense factors, there are moments where the individual is more exposed, depending on age, hormonal factors, genetic, smoking habits and physical activity, and that this changes the rate of salivary flow rate secretion and concentration of salivary IgA and other proteins.

Key words: oral cavity, IgA, defensins, dendritic cells.

Introducción

La enorme complejidad del sistema inmune que recubre el tracto gastrointestinal probablemente es un reflejo de la diversidad de la biomasa de los microbios que pasan a través de él y/o lo colonizan. Es lo que sucede en la cavidad oral, principio del tracto digestivo, en donde el sistema inmune de mucosas debe reconocer y eliminar los patógenos

mientras intenta tolerar comensales inofensivos, lo cual es una de las propiedades más importante del sistema inmunológico, esencial para mantener la homeostasis [1].

Una actividad importante de las superficies mucosas es la producción de IgA secretora (IgA-s), producida por células plasmáticas (linfocitos B diferenciados) adyacente a conductos y acinos de las glándulas salivales [2]. Ésta funciona como primera línea de defensa a través de un me-

Tabla 1. Características histológicas de la cavidad oral. Variaciones regionales de la mucosa oral.

Tipo de mucosa	Región	Epitelio	
		Grosor	Queratinización
Capa de recubrimiento simple	Piso de la boca	Fina	No queratinizado
	Mucosa alveolar		Queratinizado
	Superficie ventral de la lengua		No queratinizado
	Mucosa labial o bucal	Gruesa	Queratinizado
	Paladar blando		No queratinizado
Mucosa masticatoria	Paladar duro	Gruesa	Queratinizada
	Zona Gingival		Queratinizada y paraqueratinizada
Mucosa especializada	Tercio posterior de la superficie dorsal de la lengua	Variable	Generalmente no queratinizada
	Borde libre de los labios	Fina	No queratinizada

canismo llamado exclusión inmune, que impide que todo tipo de antígenos y microbios se adhieran al epitelio y lo penetren [3]. Una alta incidencia de infecciones se presenta en individuos que poseen deficiencia selectiva de IgA o una baja tasa de flujo salival. Por otra parte, altos niveles de IgA salival se asocian con baja incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior [4].

La IgA-s no actúa sola, sino que complementa su papel junto a otras proteínas presentes en la saliva que protegen la mucosa oral, como la alfa-amilasa, que inhibe la adhesión y el crecimiento de bacterias específicas, la lisozima, que facilita la destrucción de bacterias por escindir el componente polisacárido de sus paredes celulares y la lactoferrina, que tiene actividades antiinflamatorias y antimicrobianas y compite con las bacterias por el hierro férrico, de manera que previene el crecimiento bacteriano, entre otras [5].

La cavidad oral es una compleja estructura capaz de montar una respuesta inmunológica innata y adaptativa [6], gracias a la presencia de sitios inductivos que recientemente se están investigando [7] y gracias al rol que cumplen las células dendríticas de mucosa, que captan los antígenos, los procesan y presentan, a fin de generar células B secretoras de IgA específica que van a migrar hacia otros sitios, como las glándulas salivales [8,9].

Anatomía e histología de la cavidad oral

La boca es el principio del tracto digestivo. Está dividida por las arcadas gingivodentarias en dos partes, una periférica o vestíbulo de la boca, y otra central, o cavidad bucal propiamente dicha. La cavidad bucal está limitada hacia delante y hacia los lados por las arcadas gingivodentarias, hacia arriba por la bóveda palatina y hacia abajo por el piso de la boca. Hacia atrás, se comunica con la faringe por un orificio llamado istmo de las fauces. En la bóveda palatina se pueden distinguir dos partes: una anterior o paladar duro, y una posterior o paladar blando. El borde posterior

del paladar blando presenta una prolongación, la úvula, y a cada lado dos repliegues curvilíneos, uno anterior y otro posterior, llamados pilares anteriores y posteriores del velo del paladar. Dichos pilares contribuyen a limitar la fosa amigdalina. En el piso de la boca encontramos el frenillo, que es un pliegue mucoso que une la cara dorsal de la lengua con la mucosa del piso de la boca. La lengua ocupa la parte media del piso de la boca. Su cara superior está dividida en dos partes, una anterior o bucal y otra posterior o faríngea, por un surco llamada surco terminal [10].

La cavidad oral y el vestíbulo están cubiertos de una membrana mucosa que continúa a lo largo del tracto gastrointestinal. Esta mucosa oral consiste en tejido conectivo (lamina propia), cubierto por epitelio estratificado queratinizado o no queratinizado. Anatómicamente, la mucosa oral está localizada entre la capa mucosa del tracto gastrointestinal y la piel de la cara, de modo que adopta propiedades de ambos tejidos (**Figura 1**).

En la boca se pueden distinguir tres tipos de mucosa: mucosa de revestimiento, mucosa masticatoria y mucosa especializada, cada una con características diferentes dependiendo de la función que cumplan y la fuerza a la cual estén expuestas (**Tabla 1**).

Mucosa de capa simple (60%): Cubre labios, mejillas, piso de la boca, superficie ventral de la lengua, paladar blando y mucosa alveolar

Mucosa masticatoria (25%): Cubre el paladar duro y la zona gingival

Mucosa especializada (15%): Cubre el tercio posterior de la superficie dorsal de la lengua y el área roja correspondiente a los labios en transición con la piel (**Tabla 1** para mayor información) [11].

Estructuras inmunológicas

El epitelio oral provee una barrera mecánica como defensa primaria a la invasión de microbios; estas células juegan un importante rol en el reconocimiento de los antígenos y

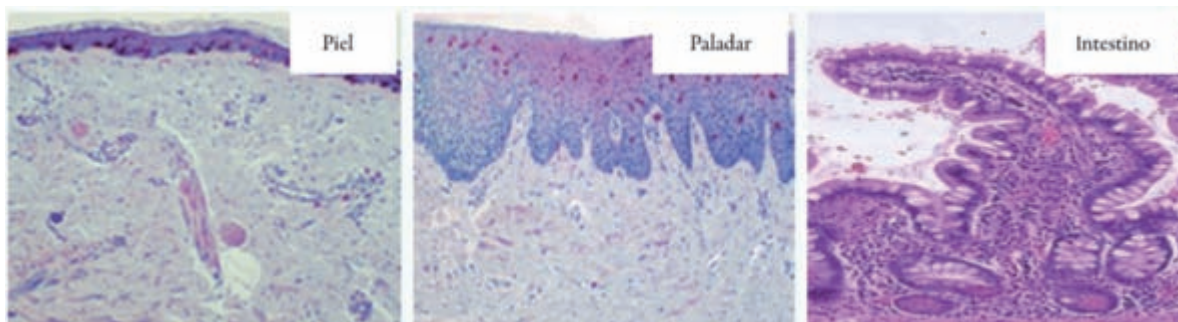


Figura 1. Diferencias histológicas entre la piel, cavidad oral e intestino.

en generar una respuesta similar a la de las células fagocíticas de la inmunidad primaria. Su función es reconocer los PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos), de lo que deriva la activación de una forma de traducción de señal, transcripción de factores y expresión de genes de inmunidad innata como IL-1 β , IL-8 y HDP. Estos péptidos llamados defensinas se encuentran en la superficie mucosa de la cavidad oral y tienen una actividad antimicrobiana de gran espectro que impide la colonización microbiana [12].

En los humanos, las alfa-defensinas o péptidos de neutrófilos humanos (PNH 1-4) forman parte de los gránulos azurófilos de dichas células y se han encontrado en la saliva y fluido cervical gingival en personas sanas y en diferentes enfermedades orales [13,14]. Beta-defensinas son péptidos que se expresan en las células epiteliales, así como en ciertos tipos de células del linaje mieloide, y cumplen un papel importante en la protección de la flora de la cavidad oral y en su mantenimiento [15,16].

La cavidad oral, como se menciono anteriormente, está cubierta por una estructura llamada MALT (tejido linfático asociado a mucosa) que juega un importante rol en la inmunidad de mucosa tanto innata como adaptativa, debido a la proximidad de las células epiteliales con el medio externo y a la exposición a antígenos. Su función es facilitar la captación de éstos, para su procesamiento y presentación a fin de inducir la respuesta adecuada. Esto es posible gracias a las estructuras funcionales que componen el tejido, entre las que se encuentran los folículos linfoides, glándulas salivales, el anillo de Waldeyer y placas de Peyer [17,18].

Los folículos linfoides están cubiertos por un epitelio especializado denominado células epiteliales asociadas a folículo o células M, que toman y transportan los antígenos desde el lumen intestinal hacia dentro del tejido linfoide. Luego de la presentación del antígeno por células accesorias, los precursores de células B y T abandonan el GALT por vías linfáticas eferentes y llegan a la circulación perifé-

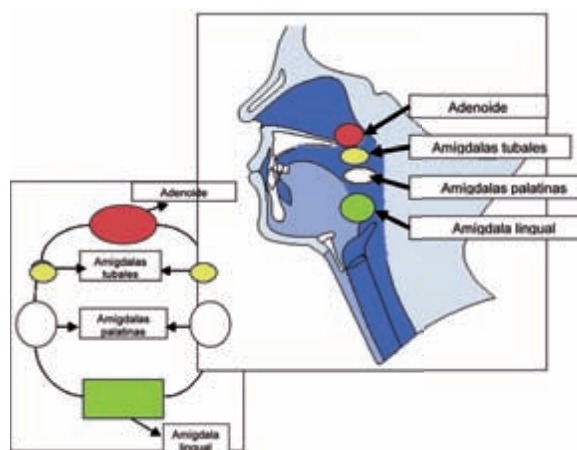


Figura 2. Anillo de Waldeyer.

rica a través del ducto torácico. Las células B y T circulantes migran hacia la lámina propia del intestino, pulmones, tracto genitourinario y glándulas secretoras, donde son selectivamente retenidas [19-21]. En este tejido glandular y mucoso, el precursor de la célula B IgA⁺ se expande y madura en células plasmáticas IgA⁺ bajo la influencia de células T. Esta distribución de células desde tejidos inductivos como el GALT a tejidos glandulares o mucosos distantes se refiere al sistema inmune común de mucosas. Esto explica la existencia de IgA-s específica en las secreciones glandulares sin una estimulación antigénica directa [22-24].

El anillo de Waldeyer en humanos está formado por la amígdala nasofaríngea, las amígdalas tubales, amígdalas palatinas y la amígdala lingual (**Figura 2**). Algunos estudios han demostrado que el anillo de Waldeyer humano es estructuralmente semejante al de los cerdos y funcionalmente comparable con el tejido linfático asociado a nasofaringe (NALT) de los roedores, pues ambos están estratégicamente localizados en regiones destinadas a funciones inmunes contra antígenos del aire y alimentarios [25]. Se ha considerado que el NALT, adenoides y amígdalas

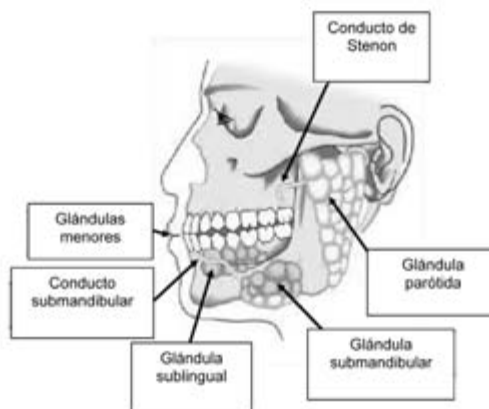


Figura 3. Glándulas salivales

humanas podrían ser tan importantes como el GALT, por poseer una estructura adecuada funcionalmente comparable a otros sitios inductivos, y por generar una respuesta de células B secretoras de IgA específica, que luego migran a otros sitios del cuerpo, como los ductos de glándulas salivales [26,27].

Las amígdalas son órganos linfopiteliales que no poseen capsula, ni vasos linfáticos aferentes. El epitelio que rodea la amígdala es una superficie con invaginaciones, las cuales van formando unas distinguidas estructuras llamadas criptas. Éstas son funcionalmente muy importantes, ya que la forma y ubicación permite captar de manera eficiente los antígenos [28].

En el epitelio reticular de las criptas están ubicadas células dendríticas (CD), encargadas de captar los antígenos y presentarlos a células T CD4 ubicadas en áreas extra foliculares. Estas últimas van a cooperar con células B vírgenes, y a darles el estímulo correcto para colonizar los folículos primarios y formar el centro germinal. De esta forma se generan células B productoras de Acs específicos, principalmente IgA (18-30%) e IgG (55-72%) que se secretan *in situ*, lo cual permite luego encontrarlos en saliva y gracias a ciertos vasos eferentes es posible hallarlos en sangre [29-31].

La cavidad oral está humedecida por secreciones que la lubrican y protegen, producidas por las glándulas salivales. Como puede observarse en la **Figura 3**, en los humanos existen tres pares de glándulas salivales mayores, entre ellas parótida, submandibular y sublingual, y numerosas glándulas salivales menores, como las labiales y las linguales.

Su rol en la protección de la boca se basa en la producción de la saliva y de sus proteínas, la más importante IgA salival, producida por células plasmáticas adyacentes a los ductos y acinos de las glándulas salivales. Como se sabe, la respuesta de IgA salival contra antígenos orales puede ser inducida por los mecanismos ya conocidos y mencio-

nados que involucran tejido linfóide asociado a intestino (GALT) y tejido linfóide asociado a nasofaringe (NALT), y otros recientemente descubiertos que suponen que los antígenos orales podrían estimular la proliferación y diferenciación de células linfoides localizadas en las mismas glándulas salivales.

Aunque esto no está muy desarrollado, se cree que los antígenos orales podrían ingresar a los ductos de las glándulas por flujo retrógrado natural y ganar acceso a células del sistema inmunológico a través de la endocitosis por el epitelio ductal. El antígeno sería así captado por macrófagos y presentado a células T y B [32].

La evidencia indirecta de la presencia de un sistema inmunológico local asociado a las glándulas salivales derivó de estudios de inmunización tópica. La colocación de antígenos en el ducto parotídeo de monos demostró la inducción de anticuerpos de IgA salival [33-35], del mismo modo que se realizó luego en humanos a través de la aplicación tópica de glucosiltransferasa de *Streptococcus sobrinus* en la mucosa labial [36-37].

La estimulación inicial de células B secretoras de IgA en mucosa se lleva a cabo principalmente en tejido linfóide asociado a mucosa (MALT), particularmente en las placas de Peyer del íleon distal así como en otras partes del tejido linfóide asociado a mucosa (GALT). A partir de estas estructuras organizadas, las células B activadas llegan a la sangre periférica y migran a los sitios efectores, donde su extravasación depende de las moléculas de adhesión y quimiocinas [38].

Una vez que las células plasmáticas productoras de IgA llegan a los sitios efectores, como por ejemplo las glándulas salivales, se produce la secreción de inmunoglobulinas [39]. Como se observa en la **Figura 4**, la IgA polimérica contiene la cadena J, secretada por la célula plasmática, que es específicamente reconocida por el receptor polimérico de inmunoglobulina (PIgR) localizado en la su-

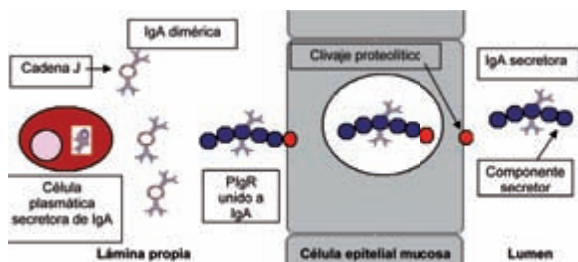


Figura 4. Secreción de IgA-s por las células plasmáticas.

perficie basolateral de células ductales y acinares [40]. El complejo que se forma de la unión de la IgA polimérica y el PiGr es internalizado por endocitosis dentro de vesículas y transportado a la superficie apical de células epiteliales. Luego de la fusión de la vesícula con la membrana celular, el PiGr es clivado proteolíticamente pero una pequeña porción de él, llamada componente secretor (SC), persiste ensamblada a la IgA polimérica y este conjunto es liberado a las secreciones con el nombre de IgA secretora (IgA-s). Durante la translocación externa se produce una unión covalente disulfuro que estabiliza el complejo IgA-SC [41], el cual finalmente puede hallarse en la saliva.

Células dendríticas de la cavidad oral

La mucosa oral es una zona muy expuesta al ingreso de todo tipo de antígenos externos, partículas de comida, flora comensal y patógenos como bacterias, virus, hongos, entre otros.

Las células dendríticas (CD) son un grupo heterogéneo de células presentadoras de antígenos, importantes en la activación y regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa [42].

En ratones, así como en humanos, estas células constituyen una población celular muy heterogénea en términos de fenotipo y función. Se diferencian en al menos cuatro formas: *CD Langerhans*, *CD mieloides*, *CD linfoides* y *CD plasmocitoides*.

Las progenitoras de CD de médula ósea migran vía sanguínea para ir luego a tejido periféricos para confrontar los patógenos. En sangre periférica humana hay al menos dos grandes grupos: *células dendríticas mieloides* y *células dendríticas plasmocitoides* ($CD11c^+ CD123^-$ y $CD11c^+ CD123^+$) [43].

En algunos ambientes como la piel y mucosas, su función consiste en censar constantemente el medio ambiente y estar atentas a la llegada de microorganismos patógenos para detectar los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) [44]. Los ingieren por fagocitosis y

luego migran a zonas de células T en órganos linfáticos secundarios y se convierten en células maduras, que dan la coestimulación necesaria para activar células T $CD4^+$ y $CD8^+$ [45-47].

La mucosa bucal tiene dos tipos de CD: *células de Langerhans*, que residen en las capas epiteliales y están orientadas probablemente a censar en los fluidos orales, y *CD intersticiales y de submucosa*, que son la contraparte de CD térmicas de la piel y residen en la base de la membrana del epitelio de la mucosa [48]. Ellas son las encargadas de capturar antígenos y migrar hacia un sitio inductivo, como puede ser el anillo de Waldeyer, para iniciar la respuesta inmune adaptativa.

En uno de los últimos trabajos publicados por Narumon Chalermarp y Miyuki Azuma sobre células dendríticas de mucosa oral, se investigó que subpoblaciones de CD de mucosa oral migran a nódulos linfáticos regionales (NLR) para generar una respuesta adaptativa. Con este fin se pintó la mucosa oral de ratón con isotiocianato de fluoresceína (FITC: *fluorescein isothiocyanate*) y se analizó la expresión de ciertas moléculas funcionales en CD [49,50].

Consiguieron al fin identificar cuatro subpoblaciones (S) bien diferenciadas en cuanto a fenotipo: S1: $CD11c^{++} CD207^-$; S2: $CD11c^{+/-} CD207^-$; S3: $CD11c^{+/-} CD207^+$; y S4: $CD11c^{++} CD207^+$.

Además de estos marcadores, se observó que estas subpoblaciones se diferenciaban en su velocidad de migración a los NLR. La S1 de CD migraban tempranamente (antes de las 24 horas), pero disminuían inmediatamente. La S2 migraban continuamente a NLR y su flujo se mantenía relativamente constante. La S3 eran las que migraban más lentamente.

Por otro lado se observó que las tres fracciones expresaban en altos niveles CD80, CD86 y MHC II (complejo mayor de histocompatibilidad), lo cual sugirió que estas CD pertenecen a un estadio inmaduro y tienen la capacidad de presentar antígenos. Además expresaron $CD11c^{++}$ y $F4/80^+$, indicadores de origen mieloide.

Con estas características se ha podido concluir que las CD S1 son residentes de mucosa y piel, por ser las primeras en llegar a NLR, las CD S2 son circulantes de sangre recientemente reclutadas a la mucosa y piel, por eso su continua migración, y las CD S3 son $CD207^+$ lo cual indica que son células de Langerhans, es decir son CD inmaduras de mucosa, últimas en llegar al sitio inductivo.

Por último, también se encontró una población a la que denominaron S4, con fenotipo $CD11c^{++} CD207^+$, que no expresan F4/80 y poseen bajos niveles de CD11b. Esto llevó a la conclusión de que son CD residentes de nódulos linfáticos que se encuentran en un estadio inmaduro por su baja expresión de CD80, CD86 y MHC II [51].

Recientemente se ha demostrado que alérgenos pueden ser capturados dentro de la mucosa oral por CL que ex-

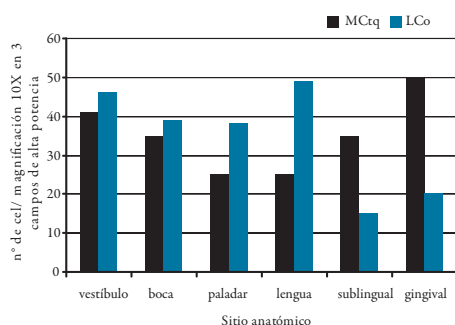


Figura 5. Distribución de LCo y MCtq en la mucosa oral.

presan receptores de alta afinidad para la IgE, y luego producen IL-10, TGF-beta, y regulan positivamente indoleammina dioxigenasa, lo que sugiere que estas células son propensas a inducir tolerancia [52].

Se sabe que las células de Langerhans (LC) son capaces de estimular una respuesta inmune activando células T antígeno específicas luego de migrar a nódulos linfáticos regionales [53,54], pero también se reconoce su importancia en la inducción de tolerancia contra antígenos, estimulando una reacción inmune protectora [55]. Se demostró recientemente que las LCo difieren fenotípicamente de las células de Langerhans de piel (LCp), en la expresión del receptor de lipopolisacárido CD14 y por la mayor afinidad al receptor de IgE (FcεRI), lo que las hace más eficientes en la unión y captura de alérgenos durante la inmunoterapia sublingual (SLIT) [56].

Por otro lado, los mastocitos de mucosa oral pueden pertenecer a dos subpoblaciones, MC triptasa⁺/quimasa⁻ (MCt), y MC triptasa⁺/quimasa⁺ (MCtq). Estos últimos son los que predominan en la boca y los que contienen los gránulos de histamina, por ello se los relaciona con los efectos adversos [57].

Todavía persiste el interrogante sobre si el lugar en donde se aplica el alérgeno en la SLIT es el más apropiado, ya que en algunos individuos se observan ciertos efectos adversos (reacciones locales en mucosa oral especialmente en región sublingual y en el tracto gastrointestinal). En una publicación reciente se estudió la distribución de LCo y de los mastocitos (MC) en diferentes áreas de la cavidad oral [58]. Los resultados claramente indicaron que las MCtq se encuentran en cantidad significativa sobre la zona gingival, mientras que en mucho menor porcentaje en el paladar y la lengua. Un dato importante fue su alto número en los ductos y lóbulos de las glándulas sublinguales. Por otro lado, las LCo se encuentran de manera significativa en el vestibulo, en paladar duro y lengua, y en menor porcentaje en la región sublingual y gingival del tejido de la mucosa oral (Figura 5).

Esto permite concluir que si bien la inmunoterapia sublingual es efectiva, se realiza sobre un área de abundantes

MC que se fijan en los ductos y lóbulos de la glándula sublingual y es lo que provoca los efectos secundarios ocasionados en algunos individuos.

Los últimos estudios se han concentrado en las posibles soluciones a dicho inconveniente, y en la posibilidad de realizar la aplicación del alérgeno en un sitio distinto, caracterizado por una baja densidad de MC y gran número de LC que asegure el éxito del tratamiento, en este caso nos referimos a la zona del vestibulo, paladar duro y mucosa lingual.

Importancia de la saliva en la salud bucal

La secreción de saliva y de sus componentes está regulada por el sistema nervioso autónomo. Las glándulas salivales son inervadas por nervios del sistema simpático y parasimpático. La estimulación por el sistema parasimpático provoca la secreción de saliva, aumentando su volumen pero haciéndolo pobre en contenido de proteínas, debido a la vasodilatación de la glándula. Por otro lado, la estimulación por el sistema simpático provoca un bajo volumen de saliva, pero rico en sus componentes [59].

La saliva es una secreción compleja proveniente de las glándulas salivales mayores en el 93% de su volumen y de las menores en el 7% restante, las cuales se extienden por todas las regiones de la boca excepto en la encía y en la porción anterior del paladar duro. La secreción diaria oscila entre 500 y 700 ml, con un volumen medio en la boca de 1,1 ml. Su producción está controlada por el sistema nervioso autónomo [60].

Este fluido tiene múltiples funciones, entre ellas: *lubricación de la boca*, rol que desempeñan proteínas como las mucinas, glicoproteínas ricas en prolina, *mantenimiento de la integridad de la mucosa y limpieza*, *preparación de los alimentos para la deglución y su digestión* a través de la amilasa, lipasa, ribonucleasas, proteasas, agua y mucinas, *mantenimiento del equilibrio de los ecosistemas orales* y del *balance de la microbiota oral*, *no permite la agregación bacteriana*, entre muchos otros [61].

Las proteínas más importantes implicadas en el mantenimiento de los ecosistemas orales son: la *alfa-amilasa*, que ayuda a inhibir la adherencia y crecimiento de bacterias; la *lisozima*, que facilita la destrucción de éstas clivando los componentes polisacáridos de sus paredes; y la *lactoferrina*, que tiene actividad antiinflamatoria y antimicrobial, compite con las bacterias por el ion férrico y previene su crecimiento, además de actuar contra algunos de los virus más comunes que afectan las vías respiratorias altas [62-64]. Existe aún un componente más importante que preserva la inmunidad de la boca: las inmunoglobulinas, preferentemente IgG e IgA sérica y, en su mayoría, IgA secretora [65].

Se sabe que hay muchos factores que influyen en la tasa de flujo salival y en la secreción de las proteínas; como consecuencia, el cuerpo en ciertas ocasiones está menos protegido contra el ingreso de antígenos del aire o de los alimentos.

Con el fin de realizar estudios longitudinales, algunos recomiendan reportar el flujo de secreción de proteínas salivales (g/min), mientras que otros sugieren que la concentración actual (g/ml) podría ser una mejor alternativa, por ejemplo para la IgA-s. La realidad es que es muy difícil recolectar una muestra de saliva que sea representativa a la salud bucal del paciente, debido a que hay miles de factores intraindividuales que tienden a modificar la secreción del fluido. De modo que probablemente la mejor manera de realizar un estudio sea detectar la concentración absoluta y el flujo de secreción, en dos muestras tomadas de la misma forma y en el mismo momento del día [66,67].

Existe una variación considerable en la tasa de flujo salival y en la secreción y concentración de sus componentes, tanto intraindividual como interindividual. Respecto de las variaciones intraindividuales, se han observado por ejemplo oscilaciones circadianas en la concentración de IgA, que decrece a lo largo del día desde sus valores más altos por la mañana temprano, hasta los valores más bajo por la tarde. No ocurre lo mismo con la tasa de secreción de IgA ni con la tasa de flujo salival, en donde las transiciones a lo largo del día no son significativas [68].

Respecto de las variaciones intraindividuales e interindividuales, la tasa de flujo salival se ve influida por múltiples factores como: *hábito de fumar, embarazo*, distintos tipos de situaciones de *estrés, edad, factores hormonales, estados emocionales, actividad física, condiciones genéticas, prácticas nutricionales e ingesta de líquidos*, entre muchos otros [69,70]. Por ejemplo, una reducida ingesta de calorías, inferior a 1200 Kcal por día, origina una menor tasa de secreción de IgA-s luego de 24 horas [71].

Varios estudios se han concentrado en comprobar si realmente un ejercicio estresante, de períodos intensos, podría estar asociado con una supresión inmune que dejara más expuesto al individuo a contraer infecciones respiratorias del tracto superior [72,73].

Se ha sugerido que la estimulación de las glándulas salivales por la actividad nerviosa simpática reduce la tasa de flujo salival a través de la vasoconstricción de los vasos sanguíneos que las irrigan. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esto no es parte de la respuesta refleja a estímulos como ansiedad, gusto de masticar y vista de los alimentos. En condiciones de reflejo se ha demostrado que la vasodilatación no es responsable de las alteraciones del volumen de saliva, debido a que solo las fibras nerviosas simpáticas secretomotoras y no las fibras nerviosas vasoactivas son estimuladas [74,75].

Esto sugiere que la disminución en la tasa de flujo salival asociada al ejercicio agudo está probablemente más relacionada con la supresión del parasimpático, es decir, influencias vasodilatadores, en lugar de la vasoconstricción mediada por el simpático, sobre todo por la sensación de boca seca asociadas con el estrés psicológico, que están relacionados con el parasimpático más que con el simpático [76].

Se realizaron estudios en atletas y no atletas para comparar la concentración de IgA-s. La mayoría de los estudios indicaron que los niveles no tenían diferencias significativas, excepto en entrenamiento de mucho esfuerzo tal como los períodos de entrenamiento militar, en donde no solo se involucraba la actividad física estresante sino también conductas alimentarias, privación del sueño y cambios psicológicos. Estos múltiples factores podrían haber inducido un patrón de respuestas inmunoendocrinas que amplificarían las alteraciones involucradas por el ejercicio. Si bien algunos investigaciones han demostrado esta disminución en la concentración de la IgA-s, ha sido muy difícil comprobar algo sobre la relación negativa respecto de la mayor probabilidad de contraer infecciones respiratorias del tracto superior.

Se plantea que la secreción de IgA estaría dada por modificaciones de largo término (días), que incluirían mecanismos de síntesis de IgA, y de corto término (minutos), que podrían estar asociadas a un incremento de la habilidad del receptor polimérico de inmunoglobulina (pIgR) que aumenta la transición de esta proteína. La constatación de una mayor movilización del pIgR sólo se produciría por encima de un determinado umbral de estimulación, pero el hallazgo de una disminución en los niveles de IgA-s frente a un ejercicio muy extenuante parece ser más difícil de explicar [77].

Un estudio reciente en ratas demostró que a raíz de una carrera en cinta hasta lograr el agotamiento (60 minutos aproximadamente), disminuye la concentración de IgA-s y esto podría estar asociado a una disminución de la expresión del ARNm del pIgR.

Aunque altamente especulativos, esto podría implicar que hay un segundo umbral crítico de estimulación, por encima del cual se convierte en una regulación negativa de la expresión del pIgR. Este tipo de modificaciones en la síntesis de IgA-s podría observarse en respuestas a largo plazo que involucren una serie de estresores psicológicos y físicos de tipo crónico [78].

Conclusión

La cavidad oral, al igual que el resto del tracto digestivo, está cubierta de una estructura llamada MALT (tejido linfóide asociado a mucosa). Éste posee gran importancia gracias a que permite montar una adecuada respuesta inmunológica tanto innata como adaptativa, frente a cualquier antígeno del aire o proveniente de los alimentos.

La mucosa bucal tiene dos tipos de CD: *células de*

Langerhans, que residen en las capas epiteliales, y *CD intersticiales* y *de submucosa*, cuya función consiste en censar constantemente el medio ambiente y estar atentas a la llegada de microorganismos patógenos. Según los últimos estudios realizados, las CD de cavidad oral al reconocer un patógeno y estimularse migran a nódulos linfáticos regionales (NLR) a fin de presentarlo a células T. Tres tipos de CD pueden migrar a NLR: una subpoblación S1, residentes de mucosa y piel, que son las primeras en llegar a NLR; la S2, circulantes en sangre y recientemente reclutadas a la mucosa; y la subpoblación S3, que son CL inmaduras de mucosa CD207⁺ capaces de presentar antígenos, y son las últimas en llegar a NLR.

Las últimas investigaciones se concentraron en demostrar también que la cavidad oral por sí misma es capaz de desarrollar una respuesta inmune específica en ciertos sitios inductivos como el anillo de Waldeyer.

Se ha considerado que el tejido linfático asociado a nasofaringe (NALT), adenoides y amígdalas humanas podría ser tan importante como el GALT para generar una respuesta de células B secretoras de IgA específica, que migran a otros sitios del cuerpo, como los ductos de glándulas salivales. De esta forma se generan Acs específicos, principalmente IgA (18-30%) e IgG (55-72%), que se secretan *in situ*, lo cual permite luego encontrarlos en saliva y en sangre.

La IgA salival es una de las proteínas más importantes de la saliva por sus múltiples funciones de protección de la cavidad, principalmente a través del mecanismo de exclusión inmune. Una alta incidencia de infecciones se presenta en individuos que poseen deficiencia selectiva de IgA o una baja tasa de flujo salival. Por otra parte, altos niveles de IgA salival se asocian con baja incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior.

Si bien algunos estudios han demostrado la disminución en la concentración de la IgA-s, ha sido muy difícil comprobar una relación con la mayor probabilidad de contraer infecciones respiratorias del tracto superior.

Se piensa que la secreción de IgA estaría dada por modificaciones de largo término (días) que incluirían mecanismos de síntesis de IgA, y de corto término (minutos), que podría estar asociado a un incremento de la habilidad del pIgR de aumentar la transitoriedad. La constatación de una mayor movilización del pIgR sólo se produciría por encima de un determinado umbral de estimulación, pero el hallazgo de una disminución en los niveles de IgA-s frente a un ejercicio muy intenso parece ser más difícil de explicar. Un estudio reciente en ratas demostró que, a raíz de un ejercicio muy extenuante, disminuye la concentración de IgA-s y esto podría estar asociado a una disminución de la expresión del ARNm del pIgR.

Si bien se han realizado avances importantes, las investigaciones necesarias para comprender todos los mecanismos

de defensa que protegen la cavidad oral todavía no son suficientes. Menos aún luego de demostrar su importancia no sólo por ser una de las estructuras más expuestas al ingreso de patógenos, sino también por su rol en la formación de una respuesta inmunológica.

Bibliografía

1. Cutler CW, Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosa interface. *J Dent Res* 2006;85(8):678-689.
2. Korsrud FR, Brantzaeg P. Quantitative immunochemistry of immunoglobulin and J-chain-producing cells in human parotid and submandibular salivary glands. *Immunology* 1980;39:129-140.
3. Scannapieco FA, Solomon L, Wadenya RO. Emergence in human dental plaque and host distribution of amylase-binding streptococci. *J Dent Res* 1994;73:1627-1635.
4. Gleeson M, McDonald WA, Pyne DB, et al. Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1999;31:67-73.
5. Sreebny L, Baum B, Edgar W, Epstein J, Fox P, Larmas M. Saliva: Its role in health and diseases. *Int Dent J* 1992;42:291-304.
6. Brandtzaeg P, Farstad IN, Haraldsen G. Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track. *Immunol Today* 1999;20:267-277.
7. Brandtzaeg P. The secretory immune system of lactating human mammary glands compared with other exocrine organs. *Ann NY Acad Sci* 1983;409:353-381.
8. Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007;449:419-426.
9. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Puelandran B, Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Ann Rev Immunol* 2000;18:767-811.
10. Meyer J, Squier CA, Gerson SJ. The structure and function of oral mucosa. Edited by Pergamon Press. Oxford New York: 1984.
11. Meyer J, Squier CA, Gerson SJ. The structure and function of oral mucosa. Edited by Pergamon Press. Oxford New York: 1984.
12. Abiko Y, Saitoh M. Salivary defensins and their importance in oral health and disease. *Curr Pharm Des* 2007;13:3065-3072.
13. Mizukawa N, Sugiyama K, Ueno T, Mishima K, Takagi S, Sugahara T. Levels of human defensin-1, an antimicrobial peptide, in saliva of patients with oral inflammation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:539-543.
14. Lundy FT, Orr DE, Gallagher JR, Maxwell P, Shaw C, Napier SS, Gerald CC, Lamey PJ, Marley JJ. Identification and overexpression of human neutrophil alpha-defensins (human neutrophil peptides 1, 2 and 3) in squamous cell carcinomas of the human tongue. *Oral Oncol* 2004;40:139-144.
15. Mathews M, Jia HP, Guthmiller JM, Losh G, Graham S, Johnson GK, Tack BF, McCray PB, Jr. Production of beta-defensin antimicrobial peptides by the oral mucosa and salivary glands. *Infect Immun* 1999;67:2740-2745.
16. Sahasrabudhe KS, Kimball JR, Morton TH, Weinberg A, Dale BA. Expression of the antimicrobial peptide, human beta-defensin 1, in duct cells of minor salivary glands and detection in saliva. *J Dent Res* 2000;79:1669-1674.
17. Brandtzaeg P, Farstad IN, Haraldsen G. Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track. *Immunol Today* 1999;20:267-277.
18. Mayer L, Shao L. Therapeutic potential of oral tolerance. *Nat Rev Immunol* 2004;4:407-419.
19. Brandtzaeg P, Johansen F-E. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol Rev* 2005;206:32-63.

20. Natvig IB, Johansen F-E, Nordeng TW, et al. Mechanism for enhanced external transfer of dimeric IgA over pentameric IgM. Studies of diffusion, binding to the human polymeric Ig receptor, and epithelial transcytosis. *J Immunol* 1997;159: 4330-4340.
21. Gregory RL, Filler SJ. Protective secretory immunoglobulin A antibodies in humans following oral immunization with *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1987;55:2409-2415.
22. Brown WR, Isobe Y, Nakane PK. Studies on translocation of immunoglobulins across intestinal epithelium. II. Immuno electron-microscopic localization of immunoglobulins and secretory component in human intestinal mucosa. *Gastroenterology* 1976;71: 985-995.
23. Mansa B, Kilian M. Retained antigen-binding activity of Fab fragments of human monoclonal immunoglobulin A1 (IgA1) cleaved by IgA1 protease. *Infect Immun* 1986;52:171-174.
24. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:416-422.
25. Serra HM, Alignani DO, Passalacqua G, Canonica GW, Correa SG. What do we need to learn to optimize the slit alternative? *Allerg Immunol (Paris)* 2006;38:158-165.
26. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996;523:55-59.
27. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. International Congress Series (ICS) 2003;1254: 89-99, (Elsevier)/Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol 2003;67(Suppl. 1): S69-S76.
28. Lange MJ, Lasiter JC, Misfeldt ML. Toll-like receptors in tonsillar epithelial cells. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:613-621.
29. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-252.
30. Shortman K, Naik SH. Steady-state and inflammatory dendritic cell development. *Nat Rev Immunol* 2007;7:19-30.
31. Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Eksomtramate M, Rerkyen P, Phairat B, Schaecher KE, Fukuda MM, Pichyangkul S. Cigarette smoke extract modulates human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. *J Periodontol Res* 2009;44:557-564.
32. Brandtzaeg P. The secretory immune system of lactating human mammary glands compared with other exocrine organs. *Ann NY Acad Sci* 1983;409:353-381.
33. Coleman R, Hand AR. Endocytosis of native and cationized ferritin by rat parotid duct cells. *J Dent Res* 1985;64:223. (Abstract.)
34. Deslauriers N, Néron S, Mourad W. Immunobiology of the oral mucosa in the mouse. *Immunology* 1985;55:391-397.
35. Nair PNR, Shroeder HE. Local immune response to repeated topical antigen application in the simian labial mucosa. *Infect Immun* 1983;41:399-409.
36. Evans RT, Emmings FG, Genco RJ. Prevention of *Streptococcus mutans* infection of tooth surfaces by salivary antibody in irus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Infect Immun* 1975;12:293-302.
37. Emming FG, Evans RT, Genco RJ. Antibody response in the parotid fluid and serum of irus monkeys (*Macaca fascicularis*) after local immunization with *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1975;12:281-292.
38. Brandtzaeg P, Johansen F-E. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol Rev* 2005;206:32-63.
39. Resident and inflammatory DC in human skin. *Journal of investigative dermatology* 2009;129:302-308.
40. Bonasio R, von Andrian UH. Generation, migration and function of circulating dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 2006;18:503-511.
41. Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Eksomtramate M, Rerkyen P, Phairat B, Schaecher KE, Fukuda MM, Pichyangkul S. Cigarette smoke extract modulates human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. *J Periodontol Res* 2009;44:557-564.
42. Austyn JM. Dendritic cells. *Curr Opin Hematol* 1998;5:3-15.
43. Lanzavecchia A, Sallusto F. Regulation of T cell immunity by dendritic cells. *Cell* 2001;106:263-266.
44. Mohamadzadeh M, Pavlidou A, Enk A, Knop J, Rude E, Gradehandt G. Freshly isolated mouse 4F7+ splenic dendritic cells process and present exogenous antigens to T cells. *Eur J Immunol* 1994;24:3170-3174.
45. Brandtzaeg P, Pabst R. Let's go mucosal: communication on slippery ground. *Trends Immunol* 2005;25:570-577.
46. Korsrud FR, Brandtzaeg P. Quantitative immunochemistry of immunoglobulin and J-chain-producing cells in human parotid and submandibular salivary glands. *Immunology* 1980;39:129-140.
47. Tomasi TB. Regulation of the mucosal IgA response: an overview. *Immunol Invest* 1989;18:1-15.
48. Brandtzaeg P. Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1995;103:1-19.
49. Ito H, Takekoshi T, Miyauchi M, Ogawa I, Takata T, Nikai H, Takemoto K. Three-dimensional appearance of Langerhans cells in human gingival epithelium as revealed by confocal laser scanning microscopy. *Arch.Oral Biol* 1998;43:741-744.
50. Daniels TE. Human mucosal Langerhans cells: postmortem identification of regional variations in oral mucosa. *J.Invest Dermatol* 1984;82:21-24.
51. Identification of three distinct subsets of migrating dendritic cells from oral mucosa within the regional lymph nodes. Blackwell Publishing Ltd, *Immunology*, 2009, 127, 558-566
52. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61:151-165.
53. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S128- S139.
54. Lambrecht BN. Dendritic cells and the regulation of the allergic immune response. *Allergy* 2005;60:271-282.
55. Novak N, Allam JP, Betten H, Haberstok J, Bieber T. The role of antigen presenting cells at distinct anatomic sites: they accelerate and they slow down allergies. *Allergy* 2004;59:5-14.
56. Allam JP, Niederhagen B, Bucheler M, Appel T, Betten H, Bieber T et al. Comparative analysis of nasal and oral mucosa dendritic cells. *Allergy* 2006;61:166-172.
57. Walsh LJ. Mast cells and oral inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14:188-198.
58. Allam J-P, Stojanovski G, Friedrichs N, Peng W, Bieber T, Wenzel J, Novak N. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy* 2008;63:720-727.
59. Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci* 2007;133:3-18.
60. Nauntofte B, Tenevuo JO, Lagerlöf F. Secretion and composition of saliva. In: Fejerskov O and Kidd E, eds. *Dental Caries. The disease and its clinical management*. Oxford. Blackwell Munksgard; 2003. p. 7-29.
61. Sreebny L, Baum B, Edgar W, Epstein J, Fox P, Larmas M. Saliva: Its role in health and diseases. *Int Dent J* 1992;42:291-304.
62. Scannapieco FA, Solomon L, Wadenya RO. Emergence in human dental plaque and host distribution of amylasebinding streptococci. *J Dent Res* 1994;73:1627-1635.
63. Bosch JA, Ring C, De Geus EJC, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Stress and secretory immunity. *Int Rev Immunobiol* 2002;52:213-253.
64. West NP, Pyne DB, Renshaw G, Cripps AW. Antimicrobial peptides and proteins, exercise and innate mucosal immunity. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;48:293-304.
65. Brandtzaeg P, Fjellanger I, Gjeruldsen ST. Human secretory immunoglobulins. I. Salivary secretions from individuals with normal or low levels of serum immunoglobulins. *Scand J Haematol Suppl* 1970;12: 1-83.

66. Brandtzaeg P, Fjellanger I, Gjeruldsen ST. Human secretory immunoglobulins. I. Salivary secretions from individuals with normal or low levels of serum immunoglobulins. *Scand J Haematol Suppl* 1970;12: 1-83.
67. Stuchell RN, Mandel ID. Studies of secretory IgA in caries-resistant and caries-susceptible adults. *Adv Exp Med Biol* 1978;107:341-348.
68. Li T-L, Gleeson M. The effect of single and repeated bouts of prolonged cycling and circadian variation on saliva flow rate, immunoglobulin A and α -amylase responses. *Journal of Sports Sciences* 2004;22:1015-1024.
69. Gleeson M, McDonald WA, Pyne DB, Cripps AW, Francis JL, Fricker PA, Clancy RL. Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:67-73.
70. Fahlman M, Engels H. Mucosal IgA and URTI in American college football players: A year longitudinal study. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:374-380.
71. Oliver SJ, Laing SJ, Wilson S, Bilzon JL, Walters R, Walsh P. Salivary immunoglobulin A response at rest and after exercise following a 48 h period of fluid and/or energy restriction. *Br J Nutr* 2007;97:1109-1116.
72. Gleeson M, McDonald WA, Pyne DB, Cripps AW, Francis JL, Fricker PA, Clancy RL. Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:67-73.
73. Nieman DC. Is infection risk linked to exercise workload? *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S406-S411.
74. Bosch JA, Ring C, De Geus EJC, Veerman ECI, Nieuw Amerongen: Stress and secretory immunity. *Int Rev Immunobiol* 2002;52:213-253.
75. Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci* 2007;133:3-18.
76. Goodrich ME, McGee DW. Regulation of mucosal B cell immunoglobulin secretion by intestinal epithelial cell-driven cytokines. *Cytokine* 1998;10:948-955.
77. Proctor GB, Garrett JR, Carpenter GH, Ebersole LE. Salivary secretion of immunoglobulin A by submandibular glands in response to autonomic infusions in anaesthetised rats. *J Neuroimmunol* 2003;136:17-24.
78. Kimura F, Aizawa K, Tanabe K, Shimizu K, Kon M, Lee H, Akimoto T, Akama T, Kono I. A rat model of saliva secretory immunoglobulin: a suppression caused by intense exercise. *Scand J Med Sci Sports*, Epub ahead of print (2007)