

Autofagia en el Contexto del Sistema Estomatognático en Enfermedades No Neoplásicas. Revisión Sistemática Exploratoria

Autophagy in the Context of the Stomatognathic System in Non-Neoplastic Diseases. A Scoping Review

Camila J. Valdés¹; Claudia F. Vargas¹ & Marcelo R. Sánchez²

VALDÉS, C. J.; VARGAS, C. F. & SÁNCHEZ, M. R. Autofagia en el contexto del sistema estomatognático en enfermedades no neoplásicas. Revisión sistemática exploratoria. *Int. J. Odontostomat.*, 17(1):107-114, 2023.

RESUMEN: La autofagia es un proceso de degradación lisosomal y protección celular, que está destinado a eliminar los orgánulos dañados, las proteínas mal plegadas y los patógenos intracelulares, por lo cual es un importante proceso para la salud en los humanos. La autofagia actúa como modulador de la patogénesis y es un objetivo terapéutico potencial en diversas enfermedades, como el cáncer, la diabetes o el Parkinson. En relación al sistema estomatognático, la autofagia actúa agravando o protegiendo las enfermedades orales cuando se encuentra aumentada, activada o alterada. La desregulación de los mecanismos de la autofagia repercute en el desarrollo de la autoinmunidad a través de la supervivencia de linfocitos T, participa en la disminución y degeneración de células glandulares y queratinocitos basales en patologías como el síndrome de Sjögren o el liquen plano oral; participa modulando la inflamación, pero también defendiendo a la cavidad oral del ataque de patógenos externos que pueden causar, por ejemplo, la enfermedad periodontal. Esta revisión sistemática exploratoria, describe los mecanismos generales involucrados de la autofagia en diferentes patologías no neoplásicas que afectan al sistema estomatognático.

PALABRAS CLAVE: Autofagia, patologías del sistema estomatognático, enfermedades orales.

INTRODUCCIÓN

La autofagia es un proceso catabólico celular altamente conservado en el que componentes internos, como las proteínas mal plegadas o los orgánulos dañados, son secuestrados por los lisosomas para su degradación (Yang *et al.*, 2021b). Se cree que el proceso autofágico es un mecanismo de defensa endógeno que permite: la renovación de orgánulos celulares y proteínas a través de una vía de degradación dependiente de lisosomas, que las células sobrevivan durante las duras condiciones ambientales y que, finalmente, se mantenga la homeostasis tisular (Wang *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2017; Saha *et al.*, 2018; Ichimiya *et al.*, 2020; Cao *et al.*, 2021). Al regular la proliferación y muerte celular, la autofagia también afecta la respuesta inmune (Ichimiya *et al.*,

2020), cumpliendo un importante papel en numerosas enfermedades, infecciones y procesos inflamatorios (Saha *et al.*, 2018). Hasta ahora, los roles de la autofagia han sido investigados como modulador de la patogénesis y como posible diana terapéutica (Tan *et al.*, 2017). El progreso sustancial en el estudio de este tema ha tenido un impulso con la obtención del premio nobel de medicina, por parte del científico japonés Yoshinori Ohsumi, en 2016, quien permitió conocer detalles de los mecanismos involucrados en el proceso. Particularmente, con el tiempo se han obtenido nuevos conocimientos sobre la patogénesis de las enfermedades orales (Tan *et al.*, 2017), aportando información sobre su papel en el desarrollo dental, en los procesos inflamatorios y

¹ Escuela de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile.

² Escuela de Odontología, Departamento de Estomatología, Unidad de Patología y Medicina Oral, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile.

degenerativos de la pulpa y la infección periapical, entre otras patologías (Yang *et al.*).

En este estudio, se analiza y resume la literatura actualizada de la autofagia en el contexto odontológico, determinando que este proceso está presente en un variado número de entidades patológicas que afectan la cavidad oral, permitiendo acercar este conocimiento a la comunidad odontológica general. Esto se desarrollará a través de una revisión narrativa de la literatura tipo Scoping Review.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño de Estudio: Realizamos un estudio descriptivo de la literatura, tipo Revisión Sistemática Exploratoria (Scoping Review) en base al protocolo PRISMA Scr (Tricco *et al.*, 2018).

Base de datos: Se usaron las bases de datos Pubmed, Web of Science, Scopus.

Búsqueda electrónica: Efectuamos una búsqueda avanzada de la literatura que incluyó artículos publicados desde enero de 2016 hasta febrero del 2022. Nuestra estrategia de búsqueda para la investigación fue: ("Autophagy"[Mesh]) AND "Stomatognathic Diseases"[Mesh]. Para otras fuentes se usó una búsqueda manual utilizando el siguiente algoritmo de búsqueda Autophagy AND Mouth y el algoritmo (((ALL=(Autophagy)) AND ALL=(oral Diseases)) NOT ALL=(cancer oral)) NOT ALL=(carcinoma).

Criterios de Inclusión: Artículos científicos con fecha de publicación entre 2016-2022, de cualquier diseño, ámbito o duración, siempre que relacionen la autofagia con una enfermedad del sistema estomatognático no neoplásicas o expliquen su rol en la patogenia.

Criterios de Exclusión: Revisiones tipo review, estudios realizados antes del año 2016, artículos Q3 y Q4 y aquellos que relacionaban las enfermedades neoplásicas en el sistema estomatognático con la autofagia. Selección y clasificación de los artículos: La selección de artículos científicos la realizamos en base al diagrama de flujo PRISMA Scr. (Tricco *et al.*) con el fin de sistematizarla y evitar sesgo de selección. La revisión la realizaron dos investigadores que seleccionaron los artículos científicos, previa calibración con el tercer investigador. Esta selección se hizo según título,

lo, resumen y texto completo. Frente a diferencias, se llegó a acuerdo con el segundo y tercer investigador.

Análisis de validez interna para cada artículo seleccionado: Se utilizó la "Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología" (Ciapponi, 2010) simplificada para verificar, de manera directa, la calidad de la metodología desarrollada en los estudios seleccionados.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda: Se obtuvieron un total de 1444 artículos de los cuales 345 cumplieron con los criterios de búsqueda. Una vez eliminados los duplicados, quedaron 143 artículos. Posteriormente se evaluó el contenido según título, abstract y texto completo y se seleccionó 39 artículos para ser analizados. Se excluyeron aquellos textos que contaban con patologías con un documento único para analizar y aquellos que no correspondían al grupo de patologías seleccionadas para su análisis (Fig. 1).

Análisis bibliométrico: Las revistas donde fueron publicados los artículos seleccionados, fueron de alta calidad. Entre los años 2016-2017 se publicaron 6 artículos, entre 2018-2019 hubo 16 artículos y entre 2020-2022 se publicaron 17 artículos. Los países que principalmente publicaron fueron China y E.E. U.U. Las revistas donde los artículos fueron publicados fueron de alta calidad, es decir, un 82,1 % fueron publicados en revistas Q1 y un 17,9 % fueron publicados en revistas Q2.

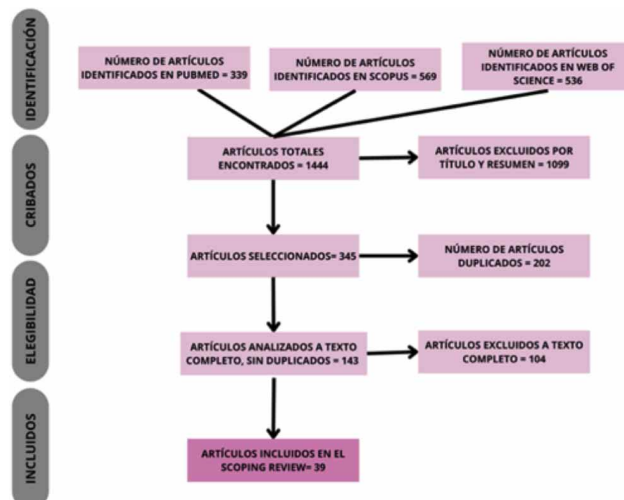


Fig. 1. Diagrama de Flujo PRISMA Scr. Para la selección de artículos de forma sistematizada y libre de sesgos.

Análisis de resultados de los artículos seleccionados:

Síndrome de Sjögren: El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica que afecta principalmente a las glándulas exocrinas y que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos y manifestaciones sistémicas (Colafrancesco *et al.*, 2020). Los estudios actuales han propuesto que la autofagia no apoya el ataque autoinmune característico del SS, sino que lo provocaría (Colafrancesco *et al.*, 2020), participando de manera crucial en su desarrollo, a través de la supervivencia y proliferación de linfocitos T y disminución del número de células epiteliales glandulares. El proceso autoinmune ocurre en el SS por una regulación aberrante de la autofagia de los linfocitos T y B infiltrantes (Alessandri *et al.*, 2017; Byun *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2019; Colafrancesco *et al.*, 2020; Barrera *et al.*, 2021), consecuencia de una sobreexpresión de marcadores de autofagia (ATG5, MAP1LC3A, LC3B-II, BECN1) (Byun *et al.*, 2017; Dug *et al.*, 2019; Lee *et al.*, 2019; Colafrancesco *et al.*, 2020; Vomero *et al.*, 2020), a su vez el proceso inflamatorio es desencadenado por un aumento de la autofagia en los linfocitos CD4 (Alessandri *et al.*, 2017; Voynova *et al.*, 2020), causando el aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias IL-6/ IL-17/ TNF-ALFA específicamente (Alessandri *et al.*, 2017; Byun *et al.*, 2017; Barrera *et al.*, 2021). El aumento de la autofagia en los linfocitos (Alessandri *et al.*, 2017; Byun *et al.*, 2017; Voynova *et al.*, 2020; Tanaka *et al.*, 2022) permite la proliferación de estos y la supervivencia de los linfocitos B autorreactivos (Colafrancesco *et al.*, 2020). Por otro lado, la autofagia en las células epiteliales activa la apoptosis generando su muerte, provocando así el daño glandular a través de este mecanismo (Byun *et al.*, 2017). Esto se explica al existir una ma-

yor expresión de la proteína LAMP3 (Tanaka *et al.*, 2022), lo que conlleva un aumento de la permeabilidad lisosomal y apoptosis por desestabilización de las caspasas en la célula epitelial (Tanaka *et al.*, 2022), las cuales se activan por infiltración linfocitaria (Tabla I).

Liquen Plano Oral: El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad inmune inflamatoria crónica caracterizada por un denso infiltrado de células T y una degeneración de queratinocitos basales (Tan *et al.*, 2021). Actualmente se ha planteado que la autofagia participa activamente en la aparición clínica e histológica del LPO, principalmente, a través de la disminución en la vía mTOR, la cual no solo altera la respuesta inmune, sino que también participa en la degeneración de los queratinocitos basales. La relación entre la respuesta inflamatoria del LPO y la autofagia, se produce por una mayor secreción de citoquinas (TNF- α , IFN-g, IL-2, IL-6 e IL-17, de IL-12) (Tan *et al.*, 2016; Ma *et al.*, 2019; Xia *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2021), que a su vez, sobreexpresan proteínas iniciadoras de la autofagia (ULK1, LC3B, p-mTor, p-akt, IRGM) (Zhang *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2019a,b; Tan *et al.*, 2021), incrementando este proceso en los linfocitos T tanto periféricos como locales (Tan, *et al.*, 2016; Ma *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019a,b; Xia *et al.*; Tan *et al.*, 2021). Esto se manifiesta a través de la elevación de la expresión de genes específicos (ATG9B, ESR1, SNCA, HGS y IGF1) (Tan *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2017; Ma *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019a,b,c; Tan *et al.*, 2021). Por otro lado, el proceso inmunopatológico en el LPO se desencadena por 3 diferentes vías (Tan *et al.*, 2016; Ma *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019a,b,c; Xia *et al.*): Por una disminución de la enzima PLD2, estimulando la producción de citoquinas derivadas de linfocitos T (Wang *et al.*, 2019b); por una producción de MMP-9 que provocan infiltración de LT CD4+ en la lámina propia (Xia *et*

Tabla I. Mecanismos generales y específicos de la autofagia involucrados en el Síndrome de Sjögren.

Mecanismo General	Mecanismo Específico
Ataque autoinmune (Alessandri <i>et al.</i> , 2017; Byun <i>et al.</i> , 2017; Lee <i>et al.</i> , 2019; Colafrancesco <i>et al.</i> , 2020; Barrera <i>et al.</i> , 2021)	Ocurre por una regulación aberrante de la autofagia de los linfocitos T y B infiltrantes
Elevación de marcadores de autofagia (Byun <i>et al.</i> , 2017; Du <i>et al.</i> , 2019; Lee <i>et al.</i> , 2019; Colafrancesco <i>et al.</i> , 2020)	Marcadores: ATG5, MAP1LC3A, LC3B-II, BECN1
Proliferación e infiltración de linfocitos (Alessandri <i>et al.</i> , 2017; Byun <i>et al.</i> , 2017; Voynova <i>et al.</i> , 2020; Tanaka <i>et al.</i> , 2022)	Linfocitos B autorreactivos (sobreviven producto de la disregulación de la autofagia)
Sobreexpresión de autofagia (Alessandri <i>et al.</i> , 2017; Byun <i>et al.</i> , 2017; Colafrancesco <i>et al.</i> , 2020; Voynova <i>et al.</i> , 2020; Barrera <i>et al.</i> , 2021; Tanaka <i>et al.</i> , 2022)	Sobreexpresión de la autofagia, provocando autoinmunidad (supervivencia de células B autorreactivas y producción de anticuerpos), Activación de la vía autofagosómica
Inflamación (Byun <i>et al.</i> , 2017; Barrera <i>et al.</i> , 2021)	El aumento de la autofagia en los CD4 aumenta la producción de estas citoquinas (IL-6/ IL-17/ TNF- α)
Disfunción secretora glandular (Byun <i>et al.</i> , 2017)	Ocurre por infiltración linfocitaria, activación de caspasas (células de las glándulas salivales)
Mayor expresión de proteína LAMP3 (Tanaka, <i>et al.</i> , 2022)	Provoca aumento de permeabilidad lisosomal y apoptosis por desestabilización de las caspasas en la célula epitelial.

al.) y por último, la más relevante, por una reducción de la vía mTOR (Tan *et al.*, 2016; Ma *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019a,b,c;). La vía mTOR, en normalidad, mantiene la homeostasis de los linfocitos T (Wang *et al.*, 2019b). Al reducir la vía mTOR, se estimula la autofagia a través de dos procesos: por inhibición de la proteína 4EBP1 (inhibidor de autofagia) y por estimulación de ULK1 (iniciador de la autofagia) (Zhang *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2019b,c). La activación de mTOR, en normalidad, suprime la apoptosis en los queratinocitos. Al reducir esta vía, se desencadena la apoptosis de los queratinocitos basales, dando como resultado la manifestación clínica del LPO (Ma, *et al.*; Wang *et al.*, 2019b, Tan *et al.*, 2021) (Tabla II).

Periodontitis: La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica de alta prevalencia, que se caracteriza por la destrucción progresiva de los tejidos de soporte de los dientes, es decir, encía, ligamento periodontal, cemento radicular y el hueso alveolar (Mermert *et al.*, 2018). Los nuevos estudios han propuesto que la autofagia podría participar tanto al alza como en la disminución de la enfermedad periodontal, modulando la inflamación, participando en la diferenciación de las células óseas y a través de un doble rol frente al ataque de patógenos periodontales. La autofagia posee un rol proinflamatorio y antiinflamatorio. El rol proinflamatorio, lo realiza a través de la inducción de citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α) (Yue *et al.*, 2020), por la inducción de autofagia a través de la inactivación de AKT/mTOR en los fibroblastos gingivales humanos (Ni & Hua, 2021; Kim *et al.*, 2022) y la hipoxia aumentada en la enfermedad periodontal estimula la autofagia, mediada por el aumento de Beclin 1, la cual estimula la secreción de ang y bFGF (citocinas proangiogénicas) en las células

madre del ligamento periodontal, promoviendo la angiogénesis (Wei *et al.*, 2018), exacerbando la respuesta inflamatoria (Yan *et al.*, 2020; Ni & Hua, 2021; Zheng *et al.*, 2021). Por otra parte, el rol antiinflamatorio, de la autofagia, protege a las células del ligamento periodontal humano (Du *et al.*, 2018; Meghil *et al.*, 2019a,b; Ebersole *et al.*, 2021; Ni & Hua, 2021; Kim *et al.*, 2022) a través de tres mecanismos: Inhibiendo la secreción de las citoquinas proinflamatorias IL-1b, IL-6, TNF-a (aumentando la expresión LC3-II, Beclin1 y ATG12); impidiendo la formación de inflamomas (un inflamoma es un complejo proteico múltiple que reconoce el ADN bacteriano, induciendo una respuesta inflamatoria (Park *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2020); e inhibiendo la apoptosis (Du *et al.*, 2018; Wei *et al.*, 2018). Los genes relacionados con la autofagia participan en la diferenciación y activación de los osteoclastos durante la periodontitis (Yan *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2021; Ni & Hua, 2021; Zheng *et al.*, 2021). Las proteínas relacionadas con la autofagia, como ATG5, ATG7 y Beclin1, desempeñan un papel importante en la generación de bordes ondulados y aumentando la reabsorción ósea por los osteoclastos (Yan *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2021). La autofagia tiene dos reacciones frente a la invasión de patógenos periodontales. La primera es permitiendo la supervivencia de las bacterias patógenas periodontales (Park *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2020). Se postula que la autofagia puede ayudar a *P. gingivalis* a sobrevivir en las células epiteliales, ya que proporciona una ruta para que las bacterias escapen de la defensa inmunitaria (Park *et al.*, 2017; Niu *et al.*, 2021). *P. gingivalis* escapa de la degradación de los lisosomas en las células epiteliales gingivales humanas y los autofagosomas le suministran nutrientes para que sobrevivan (Niu *et al.*). Su segundo rol, restringe la inva-

Tabla II. Mecanismos generales y específicos de la autofagia involucrados en el liquen plano oral.

Mecanismo General	Mecanismo Específico
Alteración de la autofagia (Tan <i>et al.</i> , 2016; Ma <i>et al.</i> , 2019; Wang <i>et al.</i> , 2019a,b,c; Xia <i>et al.</i> , 2020; Tan <i>et al.</i> , 2021)	Autofagia alterada por una hiperactividad de los linfocitos T periféricos y locales.
Sobreexpresión de proteínas activadoras de autofagia (Zhang <i>et al.</i> , 2017; Wang <i>et al.</i> , 2019a,b,c; Tan <i>et al.</i> , 2021)	Proteínas: ULK1, LC3B, p-mTor, p-akt, IRGM
Disregulación en la vía de señalización AKT/mTOR (Zhang <i>et al.</i> , 2017; Wang <i>et al.</i> , 2019a,b)	La disminución de la expresión de mTOR conduce a la inactivación de la proteína 4EBP1 (activando la autofagia) y no puede fosforilar a la quinasa ULK1 por ende no puede suprimir la autofagia.
Expresión elevada de genes asociados con autofagia (Tan <i>et al.</i> , 2016; Zhang <i>et al.</i> , 2017; Ma <i>et al.</i> , 2019; Wang <i>et al.</i> , 2019a,b,c; Tan <i>et al.</i> , 2021)	Genes: ATG9B, ESR1, SNCA, HGS y IGF1
Alteración de la respuesta inmune (Tan <i>et al.</i> , 2016; Ma <i>et al.</i> , 2019; Wang <i>et al.</i> , 2019a,b,c; Xia <i>et al.</i> , 2020)	Debido a una reducción de mTOR, disminución de PLD2, y producción de MMP-9 que provocan infiltración de LT CD4+ en la lámina propia.
Respuesta inflamatoria (Tan <i>et al.</i> , 2016; Ma <i>et al.</i> , 2019; Xia <i>et al.</i> , 2020; Tan <i>et al.</i> , 2021)	Ocurre por una mayor secreción de citoquinas (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-17 e IL-12), a su vez estas citoquinas inducen autofagia al sobreexpresar proteínas activadoras de autofagia.
Apoptosis de queratinocitos basales (Ma <i>et al.</i> , 2019; Wang <i>et al.</i> , 2019a; Tan <i>et al.</i> , 2021)	Ocurre por una disminución de la señalización mTOR, la cual estaba a cargo de suprimir la apoptosis de las células T y queratinocitos.

sión de patógenos periodontales en etapas iniciales de la enfermedad (Blasi *et al.*, 2016; Ebersole *et al.*, 2020). Se promueve la eliminación de estos patógenos al activar la autofagia en macrófagos, estimulando su degradación por autofagosomas (Niu *et al.*). Además, se puede reducir la cantidad de *P. gingivalis* vivos internalizados en los queratinocitos al promover la autofagia mediante la regulación de TRIM22 y LAMP3 (genes de autofagia) (Yang *et al.*, 2020) (Tabla III).

Lesión Apical: Las lesiones periapicales se originan a partir de la infección del conducto radicular y en última instancia, provocan inflamación y destrucción del hueso perirradicular. La mayoría de estas lesiones son granulomas periapicales (PG) y quistes radiculares (RC) (Yu *et al.*, 2018). Los estudios actuales sugieren que la autofagia está potencialmente involucrada en el desarrollo y mantenimiento de las lesiones periapicales inflamatorias, participando en la aparición, expansión de las lesiones periapicales e induciendo la aparición de osteoclastos en la periodontitis apical. La autofagia se activa por señales de estrés, como ocurre en el ambiente hipóxico presente en las lesiones periapicales (Yu *et al.*, 2018). Las proteínas relaciona-

das con la hipoxia (HIF-1 α , BNIP3 y pAMPK) aumentan la expresión de las proteínas Atg5–12, LC3II y BECN1 (Huang *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2018), induciendo la autofagia en las células epiteliales presentes en los granulomas periapicales y los quistes radiculares (Huang *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2019). La autofagia, entonces, participa en el desarrollo y mantenimiento de las lesiones periapicales inflamatorias (Huang *et al.*, 2018; Xiao *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2018). La literatura describe que en las lesiones periapicales > 10 mm existe una mayor expresión de las proteínas BECN1, LC3I, LC3II y p62 comparado con las lesiones de \leq 10 mm (Huang *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2018). Esto podría implicar que existe una tendencia a una autofagia aumentada en lesiones periapicales grandes, como los quistes radiculares (Huang *et al.*, 2018). El estrés oxidativo inducido por la hipoxia activa al receptor S1PR1 (Xiao *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2019). La activación de este receptor tiene dos efectos contrarios: Por una parte activa a RANKL favoreciendo la osteoclastogénesis y por otro lado, activa la vía mTor, disminuyendo la autofagia, evitando la diferenciación de osteoblastos a osteoclastos (Yang *et al.*, 2019) (Tabla IV).

Tabla III. Mecanismos generales y específicos de la autofagia involucrados en la periodontitis.

Mecanismo General	Mecanismo Específico
Mecanismo proinflamatorio (Memmert <i>et al.</i> , 2018; Yan <i>et al.</i> , 2020; Yue <i>et al.</i> , 2020; Ebersole <i>et al.</i> , 2021; Ni <i>et al.</i> , 2021; Zheng <i>et al.</i> , 2021; Kim, Park <i>et al.</i> , 2022)	Producción de citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α) al activar autofagia.
Mecanismo antiinflamatorio (Park <i>et al.</i> , 2017; Du <i>et al.</i> , 2018; Liu <i>et al.</i> , 2018; Meghil <i>et al.</i> , 2019a,b; Lee <i>et al.</i> , 2020; Ni & Hua, 2021; Kim <i>et al.</i> , 2022)	La autofagia inhibe la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α) e inhibe la formación de inflamasomas. Protección ante la apoptosis.
Defensa contra patógenos invasores (Blasi <i>et al.</i> , 2016; Park <i>et al.</i> , 2017; Meghil <i>et al.</i> , 2019a; Ebersole <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2020; Niu <i>et al.</i> , 2021)	Restringe la invasión de patógenos periodontales, activa la autofagia y la fusión de autofagosomas junto a lisosomas.
Diferenciación de células óseas (Yan <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2020; Liu <i>et al.</i> , 2021; Ni & Hua, 2021; Zheng <i>et al.</i> , 2021)	La autofagia regula la diferenciación de osteoclastos y la resorción ósea.
Efecto proangiogénico (Wei <i>et al.</i> , 2018)	Aumento de expresión de Beclin 1 aumenta los niveles de ang y bFGF en las células madre del ligamento periodontal.
Supervivencia de bacterias patógenas (Park <i>et al.</i> , 2017; Yang <i>et al.</i> , 2020; Niu <i>et al.</i> , 2021)	La autofagia mejora la supervivencia de los microorganismos patógenos de la EP, haciendo que éstas escapen de la defensa otorgada por el huésped.

Tabla IV. Mecanismos generales y específicos de la autofagia involucrados en la lesión apical.

Mecanismo General	Mecanismo Específico
Inducción de autofagia (Huang <i>et al.</i> , 2018; Xiao <i>et al.</i> , 2018; Yu <i>et al.</i> , 2018)	Ambiente hipóxico (HIF-1 α , BNIP3 y pAMPK), expresa proteínas de la autofagia (Atg5–12, LC3II y BECN1).
Expansión de lesiones apicales (Huang <i>et al.</i> , 2018)	En las lesiones periapicales > 10 mm existe una mayor expresión de las proteínas BECN1, LC3I, LC3II y p62 comparado con las lesiones de \leq 10 mm.
Inhibición de RANKL (Xiao <i>et al.</i> , 2018; Yang <i>et al.</i> , 2019)	Receptor S1PR1 activa a R ANKL. La autofagia en macrófagos inhibe la expresión de RANKL de los osteoblastos

DISCUSIÓN

De acuerdo con nuestros resultados, se concluye que la autofagia participa como modulador de la patogénesis en diversas enfermedades no neoplásicas que afectan al sistema estomatognático a través de diferentes mecanismos de acción.

Se determinaron los detalles involucrados en 4 enfermedades orales: Síndrome de Sjögren, enfermedad periodontal, liquen plano oral y lesión apical. En todas estas patologías la autofagia se expresó como agravante, pero también como protector contra la enfermedad, aunque este último en menor medida.

Los mecanismos de acción más estudiados, en la totalidad de las patologías incluidas, son la sobreexpresión de la autofagia, representando un 64 % de los estudios analizados; la inflamación representando un 46 % y el ataque autoinmune que fue representado en un 25 % de la evidencia.

La autofagia es un proceso celular altamente regulado que se activa por una variedad de señales de estrés, como la hipoxia y la inflamación (Yu *et al.*, 2018), pero cuando el huésped se encuentra frente a situaciones de estrés se produce la sobreexpresión de genes asociados con autofagia. Esta variable fue observada en todas las enfermedades analizadas y su aumento puede ser medido por la producción desmesurada de proteínas activadoras de autofagia, entre ellas ATG5, ATG12, LC3B-II, BECN1, las cuales representan las proteínas comunes a las diferentes patologías estudiadas, descritas en 25 de 39 estudios seleccionados. En el síndrome de Sjögren, Enfermedad periodontal y liquen plano oral se observó un aumento excesivo de citoquinas proinflamatorias, entre ellas las más observadas fueron la IL-1, IL-6, IL-17 y TNF- α , activando la respuesta inflamatoria. Pero en el caso específico de la enfermedad periodontal, la autofagia demostró tener también un rol antiinflamatorio para proteger a las células del ligamento periodontal, en este caso lo hace inhibiendo la secreción de citoquinas proinflamatorias, formando un complejo proteico llamado inflamasoma e inhibiendo la apoptosis. El análisis de esta variable fue encontrado en 18 de los 39 artículos seleccionados. La desregulación de los mecanismos de la autofagia repercute directamente en la respuesta inmune del huésped: en el caso particular del síndrome de Sjögren, provocaría la autoinmunidad, a través, de una sobreexpresión de marcadores de autofagia y en el

LPO se produciría la desregulación a través de la producción de citoquinas derivadas de linfocitos T, infiltración de LT CD4+ en la lámina propia y por último, la más relevante, por una reducción de la vía mTOR. Esta variable se analizó en 10 de 39 los estudios seleccionados.

La evidencia actual posee una alta confiabilidad, para aseverar que la autofagia tiene un rol importante en la patogénesis de patologías no neoplásicas que afectan al sistema estomatognático a través de diversos mecanismos, aún cuando se sugiere seguir con los estudios. Se espera que nuestra investigación permita a la comunidad odontológica entender de una manera simple la relevancia de este proceso en las patologías orales.

VALDÉS, C. J.; VARGAS, C. F. & SÁNCHEZ, M. R. Autophagy in the Context of the Stomatognathic System in Non-Neoplastic Diseases. A Scoping Review. *Int. J. Odontostomat.*, 17(1):107-114, 2023.

ABSTRACT: Autophagy is a process of lysosomal degradation and cell protection, which is intended to eliminate damaged organelles, misfolded proteins, and intracellular pathogens, making it an important process for human health. Autophagy acts as a modulator of pathogenesis and is a potential therapeutic target in various diseases, such as cancer, diabetes, or Parkinson's. In relation to the stomatognathic system, autophagy acts as aggravating or protecting oral diseases when it is increased, activated, or altered. The deregulation of autophagy mechanisms affects the development of autoimmunity through the survival of T lymphocytes and participates in the decrease and degeneration of glandular cells and basal keratinocytes in pathologies such as Sjögren's syndrome or oral lichen planus; It participates by modulating inflammation, but also by defending the oral cavity from the attack of external pathogens that can cause, for example, periodontal disease. This exploratory systematic review describes the general mechanisms involved in autophagy in different non-neoplastic pathologies that affect the stomatognathic system.

KEY WORDS: Autophagy; stomatognathic diseases; oral diseases.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alessandri, C.; Ciccio, F.; Priori, R.; Astorri, A.; Guggino, G.; Alessandro, R.; Rizzo, A.; Conti, F.; Minniti, A.; Barbatì, C.; *et al.* CD4 T lymphocyte autophagy is upregulated in the salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients and correlates with focus score and disease activity. *Arthritis Res. Ther.*, 19(1):178, 2017.

- Barrera, M.; Aguilera, J.; Castro, I.; Matus, S.; Carvajal, P.; Molina, C.; González, S.; Jara, D.; Hermoso, M. & González, M. Tofacitinib counteracts IL-6 overexpression induced by deficient autophagy: implications in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 60(4):1951-62, 2021.
- Blasi, I.; Korostoff, J.; Dhingra, A.; Reyes-Reveles, J.; Shenker, B.; Shahabuddin, N.; Alexander, D.; Lally, E.; Bragin, A & Boesze-Battaglia, K. Variants of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide alter lipidation of autophagic protein, microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3. *Mol. Oral Microbiol.*, 31(6):486-500, 2016.
- Byun, Y.; Lee, S.; Shin, S. & Chung, S. Elevation of autophagy markers in Sjögren syndrome dry eye. *Sci. Rep.* 7(1):17280, 2017.
- Cao, W.; Yang, J. & Cao, D. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress. *Bull. Cancer*, 108(3):304-22, 2021.
- Ciapponi, A. Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología (primera parte). *Evid. Actual. Práct. Ambul.*, 13(4):135-40, 2010.
- Colafrancesco, S.; Vomero, M.; Iannizzotto, V.; Minniti, A.; Barbati, A.; Arienzo, F.; Mastromanno, L.; Colasanti, T.; Izzo, R.; Nayar, S.; *et al.* Autophagy occurs in lymphocytes infiltrating Sjögren's syndrome minor salivary glands and correlates with histological severity of salivary gland lesions. *Arthritis Res. Ther.*, 22(1):238, 2020.
- Du, L.; Li, Y. & Liu, W. Maresin 1 regulates autophagy and inflammation in human periodontal ligament cells through glycogen synthase kinase-3b/b-catenin pathway under inflammatory conditions. *Arch. Oral Biol.*, 87:242-7, 2018.
- Du, Z.; Ding, C.; Zhang, Q.; Zhang, Y.; Ge, X.; Li, L & Yu, G. Stem cells from exfoliated deciduous teeth alleviate hyposalivation caused by Sjögren syndrome. *Oral Dis.*, 25(6):1530-44, 2019.
- Ebersole, J.; Kirakodu, S. & Gonzalez, O. Oral microbiome interactions with gingival gene expression patterns for apoptosis, autophagy and hypoxia pathways in progressing periodontitis." *Immunology*, 162(4):405-17, 2021.
- Ebersole, J.; Kirakodu, S.; Neumann, E.; Orraca, L.; Gonzalez, J. & Gonzalez, O. Oral microbiome and gingival tissue apoptosis and autophagy transcriptomics. *Front. Immunol.*, 11:585414, 2020.
- Huang, H.; Wang, W.; Lin, P.; Huang, C.; Chen, C. & Chen, Y. The roles of autophagy and hypoxia in human inflammatory periapical lesions. *Int. Endod. J.*, 51 Suppl 2:e125-e145, 2018.
- Ichimiya, T.; Yamakawa, T.; Hirano, T.; Yokoyama, Y.; Hayashi, Y.; Hirayama, D.; Wagatsuma, K.; Itoi, T. & Nakase, H. Autophagy and autophagy-related diseases: a review. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(23):8974, 2020.
- Kim, W.; Park, S.; Kim, O.; Park, H. & Jung, J. Autophagy upregulates inflammatory cytokines in gingival tissue of patients with periodontitis and lipopolysaccharide-stimulated human gingival fibroblasts. *J. Periodontol.*, 93(3):380-91, 2022.
- Lee, H.; Park, M.; Song, Y.; Na, H. & Chung, J. Role of Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced autophagy in inflammatory response. *J. Periodontol.*, 91(12):1682-93, 2020.
- Lee, H.; Shin, S.; Yoon, S.; Cheon, E. & Chung, S. The Effect of Chloroquine on the Development of Dry Eye in Sjögren Syndrome Animal Model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 60(12):3708-16, 2019.
- Liu, H.; Zhang, X.; Yang, Q.; Zhu, X.; Chen, F.; Yue, J.; Zhou, R.; Xu, Y. & Qi, S. Knockout of NRAGE promotes autophagy-related gene expression and the periodontitis process in mice. *Oral Dis.*, 27(3):589-99, 2021.
- Liu, J.; Wang, X.; Zheng, M. & Luan, Q. Lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis promotes autophagy of human gingival fibroblasts through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Life Sci.*, 211:133-9, 2018.
- Ma, R.; Tan, J. & Zhou, G. Aberrant IGF1-PI3K/AKT/MTOR signaling pathway regulates the local immunity of oral lichen planus. *Immunobiology*, 224(3):455-61, 2019.
- Meghil, M.; Hutchens, L.; Raed, A.; Multani, N.; Rajendran, M.; Zhu, H.; Looney, S.; Elashiry, M.; Arce, R.; Peacock, M.; *et al.* The influence of vitamin D supplementation on local and systemic inflammatory markers in periodontitis patients: A pilot study. *Oral Dis.*, 25(5):1403-13, 2019a.
- Meghil, M.; Tawfik, O.; Elashiry, M.; Rajendran, M.; Arce, R.; Fulton, D.; Schoenlein, P. & Cutler, C. Disruption of immune homeostasis in human dendritic cells via regulation of autophagy and apoptosis by Porphyromonas gingivalis. *Front. Immunol.*, 10:2286, 2019b.
- Memmert, S.; Nogueira, A.; Damanaki, A.; Nokhbehssaim, M.; Eick, S.; Divnic-Resnik, T.; Spahr, A.; Rath-Deschner, B.; Till, A.; Götz, W.; *et al.* Damage-regulated autophagy modulator 1 in oral inflammation and infection. *Clin. Oral Investig.*, 22(8):2933-41, 2018.
- Ni, K. & Hua, Y. Hydrogen sulfide exacerbated periodontal inflammation and induced autophagy in experimental periodontitis. *Int. Immunopharmacol.*, 93:107399, 2021.
- Niu, L.; Chen, S.; Yang, X.; Ma, C.; Pan, C.; Wang, H.; Li, Q.; Geng, F. & Tang, X. Vitamin D decreases Porphyromonas gingivalis internalized into macrophages by promoting autophagy. *Oral Dis.*, 27(7):1775-88, 2021.
- Park, M.; Jeong, S.; Na, H. & Chung, J. Porphyromonas gingivalis induces autophagy in THP-1-derived macrophages. *Mol. Oral Microbiol.*, 32(1):48-59, 2017.
- Saha, S.; Panigrahi, D.; Patil, S. & Bhatia, S. Autophagy in health and disease: A comprehensive review. *Biomed. Pharmacother.*, 104:485-95, 2018.
- Tan, Y.; Wang, Q.; Ma, R.; Zhang, J. & Zhou, G. Interferon-g activated T-cell IRGM-autophagy axis in oral lichen planus. *Int. Immunopharmacol.*, 94:107478, 2021.
- Tan, Y.; Zhang, J.; Du, G.; Lu, R.; Chen, G. & Zhou, G. Altered autophagy-associated genes expression in T cells of oral lichen planus correlated with clinical features. *Mediators Inflamm.*, 2016:4867368, 2016.
- Tan, Y.; Zhang, Q. & Zhou, G. Autophagy and its implication in human oral diseases. *Autophagy*, 13(2):225-36, 2017.
- Tanaka, T.; Warner, B.; Michael, D.; Nakamura, H.; Odani, T.; Yin, H.; Atsumi, T.; Noguchi, M. & Chiorini, A. LAMP3 inhibits autophagy and contributes to cell death by lysosomal membrane permeabilization. *Autophagy*, 18(7):1629-47, 2022.
- Voynova, E.; Lefebvre, F.; Qadri, A. & Muller, S. Correction of autophagy impairment inhibits pathology in the NOD.H-2h4 mouse model of primary Sjögren's syndrome. *J. Autoimmun.*, 108:102418, 2020.
- Wang, F.; Tan, Y.; Zhang, J. & Zhou, G. Insulin-like growth factor 1 exhibits the pro-autophagic and anti-apoptotic activity on T cells of oral lichen planus. *Int. J. Biol. Macromol.*, 133:640-6, 2019a.
- Wang, F.; Zhang, J. & Zhou, G. Deregulated phospholipase D2/ mammalian target of rapamycin/hypoxia-inducible factor 1 alpha in peripheral T lymphocytes of oral lichen planus correlated with disease severity. *Arch. Oral Biol.*, 98:26-31, 2019b.
- Wang, L.; Wu, W.; Chen, J.; Li, Y.; Xu, M. & Cai, Y. miR-122 and miR-199 synergistically promote autophagy in oral lichen planus by targeting the Akt/mTOR pathway. *Int. J. Mol. Med.*, 43(3):1373-81, 2019c.
- Wang, S.; Xia, P.; Rehm, M. & Fan, Z. Autophagy and cell reprogramming. *Cell. Mol. Life Sci.*, 72(9):1699-713, 2015.
- Wei, W.; An, Y.; Fei, D. & Wang, Q. Activation of autophagy in periodontal ligament mesenchymal stem cells promotes angiogenesis in periodontitis. *J. Periodontol.*, 89(6):718-27, 2018.
- Xia, D.; Tan, Y.; Yang, J. & Zhou, G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: a promising approach for the management of oral lichen planus. *Inflamm. Res.*, 69(10):989-99, 2020.

- Xiao, L.; Zhou, Y.; Zhu, L.; Yang, S.; Huang, R.; Shi, W.; Peng, B. & Xiao, Y. SPHK1-S1PR1-RANKL Axis Regulates the Interactions between Macrophages and BMSCs in Inflammatory Bone Loss. *J. Bone Miner. Res.*, 33(6):1090-104, 2018.
- Yan, K.; Wu, C.; Ye, Y.; Li, L.; Wang, X.; He, W.; Ren, S. & Xu, Y. A20 inhibits osteoclastogenesis via TRAF6-dependent autophagy in human periodontal ligament cells under hypoxia. *Cell Prolif.*, 53(3):e12778, 2020.
- Yang, C.; Kok, S.; Wang, H.; Chang, J.; Lai, E.; Shun, C.; Yang, H.; Chen, M.; Hong, C. & Lin, S. Simvastatin alleviates bone resorption in apical periodontitis possibly by inhibition of mitophagy-related osteoblast apoptosis. *Int. Endod. J.*, 52(5):676-88, 2019.
- Yang, S.; Fan, W.; Li, Y.; Liu, Q.; He, H. & Huang, F. Autophagy in tooth: Physiology, disease and therapeutic implication. *Cell. Biochem. Funct.*, 39(6):702-12, 2021a.
- Yang, X.; Niu, I.; Pan, Y.; Feng, X.; Liu, J.; Guo, Y.; Pan, C.; Geng, F. & Tang, X. LL-37-induced autophagy contributed to the elimination of live *Porphyromonas gingivalis* internalized in keratinocytes. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 10:561761, 2020.
- Yang, Y.; Huang, Y. & Li, W. Autophagy and its significance in periodontal disease. *J. Periodontal Res.*, 56(1):18-26, 2021b.
- Yu, J.; Liu, M.; Zhu, L.; Zhu, S.; Lv, F.; Wang, Y.; Wang, L. & Peng, B. The expression of interferon regulatory factor 8 in human periapical lesions. *J. Endod.*, 44(8):1276-82, 2018.
- Yue, Y.; Yin, W.; Yang, Q.; Ren, J.; Tan, L.; Wang, J.; Liu, J.; Lu, Q.; Ding, H.; Zhan, W.; et al. Inhibition of Cathepsin K Alleviates Autophagy-Related Inflammation in Periodontitis-Aggravating Arthritis. *Infect. Immun.*, 88(12):e00498-20, 2020.
- Zhang, N.; Zhang, J.; Tan, Y.; Du, G.; Lu, R. & Zhou, G. Activated Akt/mTOR-autophagy in local T cells of oral lichen planus. *Int. Immunopharmacol.*, 48:84-90, 2017.
- Zheng, J.; Zhu, X.; He, Y.; Hou, S.; Liu, T.; Zhi, K.; Hou, T. & Gao, L. CircCDK8 regulates osteogenic differentiation and apoptosis of PDLSCs by inducing ER stress/autophagy during hypoxia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1485(1):56-70, 2021.

Dirección para correspondencia:
Camila Valdés
Escuela de Odontología
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Talca
Talca
CHILE

E-mail: cjvaldesfuentes@gmail.cl