



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA
LABORATORIO DE BIOLOGÍA PERIODONTAL**

**Rol del microRNA-223 en la etiopatogenia de la periodontitis y su
asociación con diabetes mellitus tipo II: Revisión Sistemática.**

Gabriel Ignacio Contador Martínez

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

CIRUJANODENTISTA

TUTORA PRINCIPAL

Prof. Asociado Dr. Jaime Díaz Zúñiga

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Asistente Samanta Melgar Rodríguez

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO 15/2021. RDP-IADR 2021-2023.
RDP-IADR 2023-2025.**

Santiago Chile

2023

Dedicatoria

Quiero dedicar este trabajo a la memoria de mi abuelo Conrado, que, sin estar de manera presencial en mi vida, me enseñó a que aspirar y quién quiero ser.

Agradecimientos

Quiero agradecer a todas las personas que participaron dentro de mi proceso y desarrollo como estudiante y profesional. En primera instancia a mi madre, quien confía en mis capacidades y virtudes a pesar de que incluso yo dudo de ellas en ocasiones. Agradecer su paciencia, cariño y apoyo. Todo lo que he logrado en esta vida es gracias a ella.

A mi padre, le agradezco por el conocimiento, el análisis crítico y la objetividad con la que me ayuda a ver la vida. Si bien, las muestras de cariño no son tan directas, siempre está presente y activo para mis necesidades, me ayudaste a ser una mejor persona, incluso a través de nuestros errores. Mis padres crearon el ambiente propicio para que pudiera tener éxito como estudiante y como ser humano. Mis logros, son un simple reflejo de estas increíbles personas que me guiaron. En ocasiones, parezco solo una herramienta de la genialidad de estos individuos, que formaron un equipo con el propósito de que yo lograra mis objetivos, sin esperar absolutamente nada a cambio.

A la mamá chila y al papá Ariel, que fueron un apoyo en mi niñez y siempre estuvieron ahí. Siempre con una sonrisa, felices de recibirme y compartir conmigo.

Agradezco a mi abuela Norma, la mejor profesora que he tenido en mi vida, desde pequeño me formó con el deseo de aprender, en ocasiones con métodos poco convencionales y enfocándose en el placer que da el entender tu entorno. Con mis hermanos tuvimos altos y bajos, pero siempre estuvieron atentos, mi hermano Renato dispuesto a hacer de paciente y prestarme su computador. Ariel preguntando cómo me iba, con un interés genuino. Agradezco a mi Marco y Renato Troncoso, a Ingrid, la familia personas que decidieron quererme y se preocuparon por mi, sin tener la “obligación” y se excedieron en el cumplimiento de esa tarea.

Por último, agradezco a mi “familia universitaria”: Diego Torres, que es el hermano adoptivo que nunca quise pero que tengo para toda la vida. A la Coni Bru, que fue mi primera mejor amiga. A Rodrigo Fuentes que se encargó de “carrear” y guío mi desorganización como estudiante. A la Isa y al Rodrigo Contreras, que fueron mis compañeros clínicos que me enseñaron incluso más

que los profesores. Mención a George, que “explotaba” mi mente con temas de conversación que me ayudaban a recordar que la odontología no es mi vida. Cariño a los “homunqls”.

Por último agradezco a las personas que más me influyeron dentro de la universidad:

Diego Muñoz, quien, si bien llegó tarde a incidir en mi “vida universitaria” es uno de los principales motivos por los cuales logré llegar a este momento. Quien yo considero un guía, un “hermano mayor”, en más de un aspecto de mi vida.

Grace Celis, de principio a fin, ha estado en todos los momentos y quiero que esté en todos los demás.

ÍNDICE

1. RESUMEN	8
2. INTRODUCCIÓN	9
2.1 <i>Etiología de la periodontitis</i>	10
2.2 <i>Diabetes Mellitus tipo II</i>	10
2.3 <i>MicroRNA (miR)</i>	11
2.4 <i>miR-223 en personas con periodontitis o Diabete Mellitus</i>	13
2.5 <i>Planteamiento del problema</i>	13
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
4. OBJETIVO GENERAL	15
5. METODOLOGÍA	16
5.1 <i>Criterios de elegibilidad</i>	16
5.2 <i>Términos de búsqueda</i>	16
5.3 <i>Selección de estudios</i>	17
5.4 <i>Extracción de datos</i>	17
5.5 <i>Análisis de los datos</i>	18
6. RESULTADOS	19
6.1 <i>Detección de miR-233</i>	19
6.2 <i>Detección de miR-233 en periodontitis</i>	21
6.3 <i>Concordancia entre revisores</i>	22
6.4 <i>Análisis del riesgo de sesgo de los estudios</i>	23
7. DISCUSIÓN	25
8. CONCLUSIONES	28
9. BIBLIOGRAFÍA	29

1. RESUMEN

Introducción: La periodontitis es una enfermedad crónica no transmisible, cuya causa principal radica es la disbiosis de la microbiota subgingival, la DMII ejerce un efecto sobre la función celular del sistema inmune y en la progresión de diversas patologías. Ambas patologías comparten un componente inmune inflamatorio. Los microRNA (miR) son moléculas pequeñas de RNA endógeno de doble cadena que no codifican para proteína, los procesos inflamatorios generan una desregulación de los miRs. Tanto en periodontitis como en DMII se evidencia que el incremento en la expresión del miR-223 promueve un aumento en la producción de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 β e IL-6 y una mayor resistencia periférica a la insulina.

Objetivo: Determinar si la presencia del miR-223 permite explicar la asociación en dos vías entre la periodontitis y la DMII.

Metodología: Se realizó con base al protocolo Prisma, para responder la pregunta PICO: Población (pacientes con periodontitis, DMII o ambas y animales con periodontitis experimental, DMII o ambas), Intervención (incremento o disminución del miR-223), Control (pacientes sin periodontitis, animales sin periodontitis experimental) y Resultado (detección de miR-223 en pacientes con periodontitis, DMII o ambas, animales con periodontitis experimental, DMII o ambas).

Resultados: La evidencia encontrada es de calidad moderada y en ocasiones la información es contradictoria. Por lo que a través de los trabajos analizados no se puede afirmar una asociación entre la DMII y la periodontitis a través del miR-223 en los distintos tejidos.

Conclusión: No es posible relacionar los procesos inflamatorios que suceden en las personas con periodontitis y DMII con los niveles de miR-233.

2. INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad crónica no transmisible cuya causa principal radica en la disbiosis de la microbiota subgingival que afecta los tejidos de inserción de los dientes y que sin tratamiento, puede llevar a la pérdida de los dientes (Hajishengallis 2015). Además, la periodontitis es considerada una de las patologías óseas de mayor prevalencia a nivel mundial (Hajishengallis 2015). Entre las bacterias que se asocian con la disbiosis de la microbiota subgingival encontramos a las bacterias clave, caracterizadas por ser anaerobias Gram-negativa. Estas bacterias producen y secretan mecanismos de patogenicidad que afectan los procesos fisiológicos del hospedero y generan la respuesta inmunológica mediante la producción de mediadores pro-inflamatorios (Hajishengallis and Korostoff 2017).

Por otra parte, la diabetes mellitus tipo II (DMII) es una cronodisrupción caracterizada por una hiperglicemia como consecuencia de la disminución en la secreción de insulina, en la alteración en la captación de glucosa por tejidos o una combinación de ambas (Bascones-Martínez et al. 2015). La prevalencia del DMII es del 10% de la población chilena y es una enfermedad con una tendencia creciente en los últimos años tanto en Chile como a nivel mundial (Carrasco et al. 2004).

La relación entre la periodontitis y la DMII está bien documentada (Bascones-Martínez et al 2015). Está demostrado que la DMII es un factor de riesgo para la periodontitis y que la periodontitis es un factor riesgo para la descompensación de la glicemia, existiendo una relación de dos vías entre la DMII y la periodontitis, lo que genera un ciclo constante que exacerbaría ambas enfermedades al presentarse en un individuo (Bascones-Martínez et al. 2015). Además, la periodontitis se caracteriza por un incremento en la respuesta inmune pro-inflamatoria que puede contribuir a la persistencia de la inflamación crónica de bajo grado durante periodos prolongados, lo que favorece al desarrollo de la DMII (Bartold y Van Dyke 2020). Así, la inflamación crónica es mediada principalmente por mediadores pro-inflamatorios producidos por las células inmunes, los que promueven la respuesta inmune y fomenta la permanencia de este proceso mediante las células productoras de citoquinas pro-inflamatorias, como lo son los macrófagos, células dendríticas y los neutrófilos (Díaz-Zúñiga et al. 2015).

Los microRNAs (miR) son moduladores de procesos pro-inflamatorios que cumplen una función esencial en la activación, proliferación, diferenciación y homeodinamia en las distintas células del hospedero (Irwandi and Vacharaksa 2016). En particular, el miR-223 tiene la función de regular la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) de las células que determinan un incremento en la secreción de citoquinas pro-inflamatorias (Xie et al. 2011). Por lo tanto, la presente revisión sistemática pretende demostrar si el miR-223 se encuentra en pacientes afectados por periodontitis y DMII y si su detección permite explicar, al menos en parte, la asociación en dos vías de ambas patologías.

2.1 Etiología de la periodontitis

La periodontitis es una enfermedad crónica no transmisible, cuya causa principal radica en la disbiosis de la microbiota subgingival (Hajishengallis et al. 2012). Se caracteriza por la destrucción de los tejidos de inserción periodontal: ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar, y eventualmente pueden causar la pérdida de los dientes (Offenbacher 1996). En términos generales, son la patología ósea de mayor prevalencia y, además del daño local que inducen en los tejidos de inserción del diente, pueden constituir un factor modificante de la salud general del individuo (Vernal et al. 2014, Vernal, Díaz-Zúñiga et al. 2014, Melgar-Rodríguez et al. 2016).

La respuesta inflamatoria que se produce durante la periodontitis se caracteriza por la secreción de mediadores pro-inflamatorios, tales como, interleuquina (IL)- 1β , IL-6, prostaglandina E2 (PGE2), factor de necrosis tumoral alfa (TNF)- α , RANKL y metaloproteinasas de matriz (MMP)-8, MMP-9 y MMP-13 (Bascones-Martínez et al. 2015). La producción de citoquinas pro-inflamatorias durante la periodontitis es elevada, lo que promueve un fenotipo inflamatorio de bajo grado, afectando así a otros tejidos u órganos (Preshaw et al. 2012, Taylor et al. 2013).

2.2 Diabetes Mellitus tipo II

La DMII se caracteriza por evidenciar intolerancia a la glucosa, el incremento en la relación cintura-cadera, la aceleración del envejecimiento arterial, hipertensión arterial, y la disminución de transporte de glucosa a nivel celular, lo que promueve un déficit en la secreción de insulina (Cipriani-Thorne et al. 2010). Así,

la DMII ejerce un efecto sobre la función celular del sistema inmune y en la progresión de diversas patologías (Cipriani-Thorne et al. 2010).

A nivel celular, la hiperglicemia favorece la formación de los productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs), que alteran la estabilidad del colágeno, la integridad vascular, reducen la quimiotaxis y la fagocitosis e inducen la muerte celular por Apoptosis (Juárez, et al. 2008). Los monocitos, macrófagos y células endoteliales poseen receptores para los AGEs y, al reconocerlos, se activan y secretan IL-1, TNF- α y factores de crecimiento tipo insulina. Estos mediadores pueden ser detectados a nivel del líquido crevicular gingival, lo que se relaciona con un control deficiente de glicemia en los pacientes diabéticos no controlados (Juárez et al 2008). Además, las células endoteliales inducen localmente la coagulación, lo que favorece a una trombosis y vasoconstricción. Las metaloproteinasas de matriz (MMP), como las colagenasas, aumentan en concentración alterando la homeodinamia del tejido conectivo periodontal (Juárez, et al. 2008 Cipriani-Thorne et al. 2010).

2.3 MicroRNA (miR)

Los miR son moléculas pequeñas de RNA endógeno de doble cadena que no codifican para proteína (Xie, et al. 2011, Choi, et al. 2017, Ouboussad, et al. 2017). Actúan como moléculas reguladoras de la expresión génica, uniéndose por complementariedad a los RNA mensajeros, inhibiendo su traducción a proteína. Así, cumplen una función esencial en la activación, proliferación, diferenciación y homeodinamia en las distintas células del hospedero (Wei and Pei 2010, Nakasa, et al. 2011, Chen, et al. 2013, Naqvi, et al. 2014, Kong, et al. 2015, Liu, et al. 2015, Choi, et al. 2017). Los miR fueron descritos por primera vez en *Caenorhabditis elegans*, detectándose la presencia del gen lin-4 que se expresa sin codificar la proteína, pero que induce cambios en la expresión de otros genes (Lee, et al. 1993, Lee y Ambros 2001). Actualmente, distintos miR se identifican en diferentes células del hospedero y se especula que todos los genes codificantes de proteínas tienen miR que regulan su expresión y, así, modifican la función de las células (Xie, et al. 2011, Furuse, et al. 2014, Naqvi, et al. 2014).

Los miR se transcriben por la RNA polimerasa II que genera una molécula llamada pri-miR (miR primario), que se caracteriza por ser un RNA de doble

hebra con un loop estructural. En el núcleo celular, el pri-miR es procesado por la enzima *Drosha* que cliva simétricamente ambas cadenas en sitios cercanos a la estructura primaria para transformarlo en un pre-miR. Luego, el pre-miR es transportado al citosol por la exportina 5 (Yi, et al. 2003, Baltimore, et al. 2008, Liston, et al. 2010, Turner, et al. 2011, Kim, et al. 2016, Wu, et al. 2018). En el citosol, el pre-miR es procesado por la endonucleasa RNAsa III llamada *Dicer* que genera una doble hebra de RNA de 20 a 25 nucleótidos de longitud con dos nucleótidos colgantes por cada extremo (Baltimore, et al. 2008, Lindsay 2008). Posteriormente, las dos cadenas son separadas y una de ellas, denominada miR maduro, se incorpora al complejo ribo-núcleo-protéico de RNA inductor del silenciamiento (RISC) que contiene de 1 a 4 proteínas llamadas argonautas (AGO) cuya función es inhibir la transducción de los miR, y la otra cadena es degradada (Baltimore, et al. 2008, Liston, et al. 2010, Turner, et al. 2011, Rebane and Akdis 2013, Michlewski and Caceres 2019, Treiber, et al. 2019).

Los miR maduros son fundamentales para la regulación de la embriogénesis, el desarrollo del cáncer, la hematopoyesis y la respuesta inmuno-inflamatoria del hospedero ante infecciones virales, bacterianas o fúngicas (Pedersen and David 2008, Rebane and Akdis 2013, Staedel and Darfeuille 2013, Naqvi, et al. 2014, Qu, et al. 2017, Zhou, et al. 2018). En efecto, durante la embriogénesis, los miR-10 y miR-196 regulan la formación de las extremidades inferiores (Sonkoly, et al. 2008, Lund 2010, Chen, et al. 2011, Alberti y Cochella 2017), el miR-124a induce la diferenciación de la célula progenitora neuronal a neuronas (Xu, et al. 2008, Madelaine, et al. 2017) y el miR-1 regula la diferenciación de cardiomiocitos (Wystub, et al. 2013, Chistiakov, et al. 2016). En lesiones neoplásicas, el miR-let-7a cumple un rol fundamental en la patogénesis del cáncer pulmonar (Hu, et al. 2010, Naqvi, et al. 2014) y los miR-372 y miR-373 inducen la oncogénesis en células germinales testiculares (Voorhoeve, et al. 2006, Loginov, et al. 2015). Además, elevados niveles del miR-21 en glioblastomas, adenocarcinoma de mama y páncreas se asocian a una mayor progresión tumoral (Sheedy, et al. 2010). En la hematopoyesis, se describe que la presencia de miR-223 regula la diferenciación de granulocitos (Fazi, et al. 2007, Kotaki, et al. 2017) y la expresión de miR-19 y miR-21 regulan los niveles de expresión del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B) (Taganov, et al. 2006).

En términos generales, existen antecedentes que permiten proponer que los miR regulan la respuesta de distintas células del sistema inmune, tal como macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y, por lo tanto, pueden determinar el tipo de respuesta inmuno-inflamatoria desplegada en el hospedero durante las infecciones (Malumbres y Lossos 2010, Turner, et al. 2011, Naqvi, et al. 2014, Essandoh, et al. 2016).

2.4 miR-223 en pacientes con periodontitis o Diabetes Mellitus

La DMII es una de las principales causas de morbilidad en adultos y se reconoce una relación de dos vías con la periodontitis (Preshaw y Bossett 2019, Saeedi et al 2019). La interrelación entre periodontitis y su asociación con otras enfermedades necesita mayores investigaciones asociadas a determinar los biomarcadores que posean mayor especificidad y sensibilidad (Navarro-Sánchez, et al. 2002). Uno de los biomarcadores estudiados son los miR, los que al estar desregulados pueden asociarse a diferentes condiciones o enfermedades. Es así, como la sobreexpresión del miR-223 induce una disminución en el inhibidor de quinasa α kappa-B (IKK α) y la proteína quinasa fosfatasa-5 activada por mitógenos (MKP-5) (Kebuschull and Papapanou 2015, Matsui y Ogata 2016, Dorhoi, et al. 2013).

Tanto en periodontitis como en DMII se evidencia que el incremento en la expresión del miR-223 promueve un aumento en la producción de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 β e IL-6 y una mayor resistencia periférica a la insulina (Elazazy, et al. 2020). Además, la sobreexpresión del miR-223 disminuye los niveles de la proteína GLUT4 e inhibe el ingreso de la glucosa a los adipocitos humanos (Elazazy, et al. 2020). Finalmente, el bloqueo del miR-223 evidenció una disminución en la tasa de proliferación e incrementó la muerte de las células β -pancreáticas (Li, et al. 2019, Lu, et al. 2019, Chuang, et al. 2015).

2.5 Planteamiento del problema

La destrucción de los tejidos periodontales es la manifestación principal de la periodontitis y se desencadena por una respuesta inmune por parte de células del hospedero, tales como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T (Garlet, 2010, Silva, et al. 2015). Estas células pueden secretar citoquinas, quimioquinas, MMPs, factores de crecimiento y factores osteo-

destruyentes en respuesta a ciertas bacterias que residen en la microbiota subgingival (Vernal, et al. 2008, Díaz-Zúñiga, et al. 2014, Vernal, et al. 2014, Díaz-Zúñiga, et al. 2015).

Durante la DMII existe un elevado estado inflamatorio que contribuye a complicaciones en otros tejidos u órganos y la hiperglicemia contribuye a la activación de vías asociadas al incremento de la inflamación, estrés oxidativo y apoptosis (Bascones-Martínez, et al. 2015). Tanto en la periodontitis como en la DMII existe un incremento en el estado inflamatorio de bajo grado. En particular, procesos moleculares específicos tales como los miR podrían cumplir funciones que promuevan un incremento en este estado inflamatorio crónico de bajo grado (Dorhoi, et al. 2013). En particular, miR-223 cumple la función de mantener el estado pro-inflamatorio e inhibir la acción de mecanismos de protección del medio, perpetuando la inflamación tanto local como sistémica dándole la importancia a la asociación de dos vías entre la periodontitis y la DMII (Dorhoi, et al. 2013). Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática es demostrar si el miR-223 se encuentra en pacientes afectados por periodontitis y DMII y si su detección permite explicar, al menos en parte, la asociación en dos vías de ambas patologías (Rodríguez, 2007).

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es posible explicar los procesos inflamatorios asociados a la periodontitis y la DMII mediante la presencia del miR-223?

4. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la presencia del miR-223 está asociado a los procesos inflamatorios entre la periodontitis y la DMII.

5. METODOLOGÍA

La siguiente revisión sistemática se realizó con base en las indicaciones del protocolo Prisma (Page, et al. 2021). El estudio se basó en responder la pregunta PICO: Población (*pacientes con periodontitis, DMII o ambas y animales con periodontitis experimental, DMII o ambas*), Intervención (*incremento o disminución del miR-223*), Control (*pacientes sin periodontitis, animales sin periodontitis experimental*) y Resultado (*detección de miR-223 en pacientes con periodontitis, DMII o ambas, animales con periodontitis experimental, DMII o ambas*).

5.1 Criterios de elegibilidad

Los trabajos seleccionados fueron estudios de intervención u observacionales en humanos sobre la detección de miR-223 en tejidos periodontales, fluido gingival crevicular, saliva, biopsias o suero provenientes de individuos sanos, con periodontitis, con DMII o ambas patologías.

Como criterios de selección se eligieron los artículos publicados en los últimos 20 años, ya que la investigación de una posible asociación entre periodontitis y la DMII se ha desarrollado desde hace más de 15 años y existe amplia evidencia clínica y epidemiológica sobre este tema. Se seleccionaron aquellos estudios en idioma castellano por ser la lengua nativa e inglés por ser el idioma universal de la ciencia.

Los criterios de inclusión y exclusión aplicados en el análisis de texto completo fueron los siguientes:

- Se incluyeron todos los estudios que describían la relación del miR-223 y los procesos pro-inflamatorios asociados a la periodontitis.
- Que describían el rol de miR-223 con los procesos pro-inflamatorios asociados a la DMII.
- Se excluyeron todos los estudios en idiomas distintos al castellano o inglés.

5.2 Términos de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos Latindex, SciELO, Cochrane Library (CENTRAL) y Medline via Pubmed, hasta el 15 de

noviembre de 2023. La estrategia de búsqueda fue realizada utilizando términos Mesh en la Base de datos Medline y en las demás bases de datos se adaptó dicha estrategia de búsqueda.

1. "Periodontitis"[Mesh]
2. "Alveolar Bone Loss"[Mesh]
3. "Periodontal Ligament" [Mesh]
4. "MicroRNA-223" [Mesh]
5. "Diabetes"[Mesh]

5.3 Selección de estudios

Los estudios fueron examinados por dos revisores independientes y en duplicado (GC y LD). Cuando hubo dudas para la inclusión de algún estudio por parte de los revisores, un tercer revisor se encargó de decidir su inclusión o exclusión (SM). Los diversos artículos obtenidos de cada base de datos fueron agrupados y se eliminaron aquellos que se encontraban duplicados. Luego, se evaluaron los títulos y resúmenes, eliminando los registros no relacionados con los objetivos de la revisión. Finalmente, se descargaron los artículos seleccionados para su análisis a texto completo. Se usó el coeficiente *Kappa* de Cohen para calcular la concordancia entre los dos revisores, basándose en la fórmula del Manual Cochrane para revisiones sistemáticas (Higgins y Green, 2011).

5.4 Extracción de datos

La extracción de datos fue realizada por dos revisores de manera independiente y en duplicado, y un tercer revisor verificó y confirmó la precisión de la información. Cuando hubo desacuerdos entre los revisores, se discutió para llegar a un acuerdo y el tercer revisor tomó la decisión final. La extracción de datos siguió un enfoque estructurado y se creó una plantilla para extraer características clave de cada documento incluido. La lista de elementos de datos que se incluyeron en la plantilla fueron el nombre del primer autor, el año de publicación, el diseño del estudio, población estudiada, intervención o exposición, comparación y resultados sobre la presencia y ubicación de bacterias orales en pacientes con EA y en animales con periodontitis

experimental. El manual Cochrane se utilizó como guía para el proceso de recopilación de datos.

5.5. Análisis de los datos

Los artículos seleccionados fueron evaluados cualitativamente para investigar la posibilidad de asociación entre el miR-233, la periodontitis y la DMII. Para calificar el riesgo de sesgo de los experimentos en animales se utilizó la herramienta SYRCLE (*Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation*) y para estudios clínicos, del tipo cohorte o casos-controles, la herramienta Newcastle-Ottawa (Wells y cols, 2014). SYRCLE (Hooijmans y cols, 2014) se deriva de la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane para estudios clínicos (Higgins y cols, 2011) y se adaptó para su aplicación en estudios con animales. La herramienta resultante consta de 10 preguntas o dominios principales relacionadas con el sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de deserción, sesgo de notificación y otros sesgos. Se utilizaron preguntas de señalización para apoyar las preguntas principales con el fin de determinar el riesgo de sesgo. Las respuestas a las preguntas de la herramienta se respondieron como Sí (pregunta adecuadamente respondida), No (pregunta no respondida) o Poco claro (no hay suficiente información para responder sí o no). Según las respuestas a las preguntas de señalización, los dominios de riesgo de sesgo se clasificaron como bajo, alto o poco claro. No se evaluó el riesgo de sesgo general debido a la dificultad de asignar valoración para los distintos dominios. Para evaluar el riesgo de sesgo de estudios no aleatorizados como los observacionales se utilizó la herramienta Newcastle-Ottawa. Con esta herramienta, cada estudio se evaluó en base a nueve ítems, categorizados en tres grupos: la selección de los grupos de estudio, la comparabilidad de los grupos y la determinación de la exposición o el resultado de interés. Las estrellas otorgadas por cada artículo de calidad sirven como una evaluación visual rápida. Según el número de estrellas se clasifican en calidad alta, moderada o baja. “Alta” corresponde a una puntuación de superior a 7 estrellas; “Moderado” corresponde a una puntuación de 5 a 7 estrellas; y “bajo” corresponde a una puntuación inferior a 5 estrellas.

6. RESULTADOS

Se identificaron un total de 24 registros en las bases de datos Medline vía Pubmed, Scopus/Embase y Web of Science. Tras la eliminación de duplicados, el análisis del título y resúmenes se seleccionaron 18 artículos. Posterior a esto, se realizó la lectura completa y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, obteniéndose finalmente 17 artículos para el análisis cualitativo. Los procedimientos de selección de los estudios se describen en el diagrama del flujo prisma (Figura N°1).

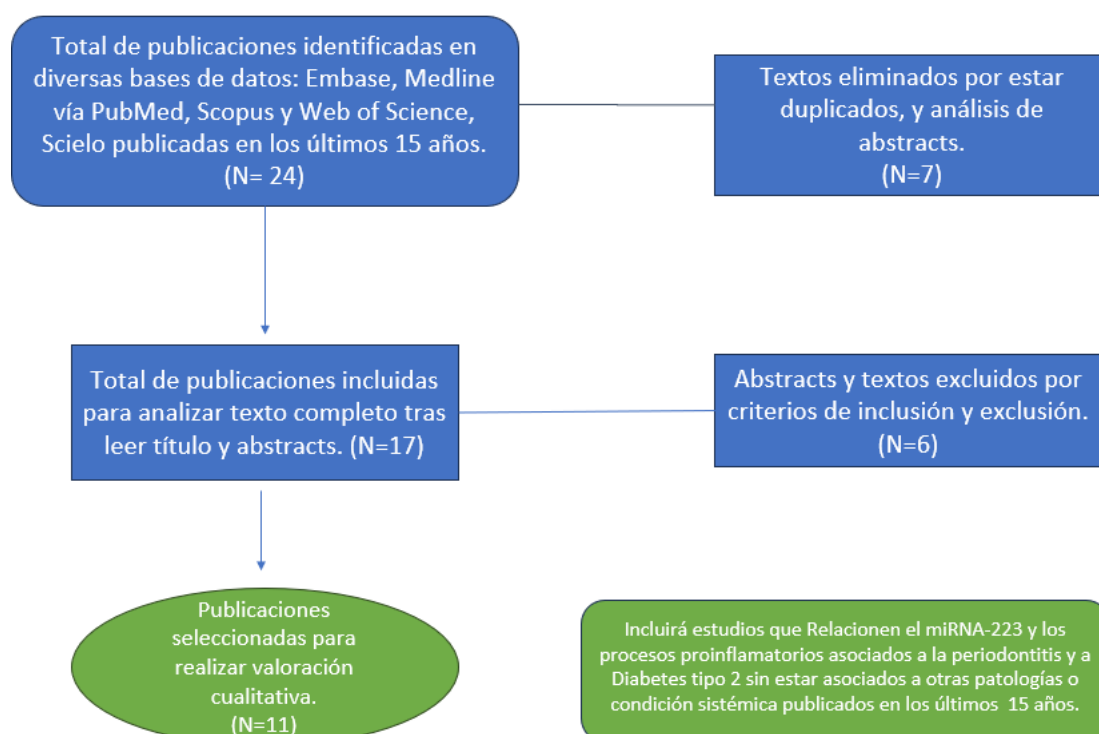


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Proceso de selección de estudios para su análisis cualitativo.

6.1 Detección de miR-233

De los 11 estudios seleccionados correspondieron a: 5 estudios observacionales, 4 estudios de caso y control y 2 estudios de cohorte prospectivo.

Los datos de los estudios incluidos, correspondientes al nombre del primer autor, el año de publicación, el diseño del estudio, población estudiada, intervención o exposición, comparación y resultados sobre la presencia de miR-233 en pacientes con periodontitis, DMII o ambas se presentan en la tabla N° 1a y 1b.

Tabla 1a. Tabla de extracción P.I.C.O. de los estudios experimentales in vitro, in vivo y observacionales que asocian el miARN-223 y la periodontitis. A partir del análisis de la literatura seleccionada en esta sección se resumen los principales hallazgos que se relacionan con la pregunta de investigación. (miARN: microARN, IL: Interleuquina).

Referencia	Diseño del estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados
Elazazy et al (2021)	Observacional, descriptivo, corte transversal.	Pacientes con periodontitis crónica y pacientes con DMII.	Presencia de miR-223 y 200-b en suero y tejido gingival crevicular.	Pacientes sanos.	Incremento significativo de niveles de miR-223.
Wang et al. (2021)	Observacional, descriptivo, corte transversal	Sujetos sanos.	Análisis de expresión de miR en tejido gingival de sujetos sanos.	Tejidos en distintas etapas de regeneración.	Aumento de la presencia de miR-223 en fase inflamatoria del proceso de cicatrización.
Matsui et al. (2016)	Observacional, analítico, caso y control	Pacientes con enfermedad periodontal.	Medición de expresión de miR-223, medición de expresión de IL-1 β e IL-6 de fibroblastos de tejido gingival.	Muestra de tejidos de pacientes sanos.	miR-223 podría controlar la expresión de IL-6 e IL-1 β lo que implica un rol en la respuesta inflamatoria de los tejidos.
Ogata et al. (2014)	Observacional, descriptivo, corte transversal.	Muestras de tejidos en pacientes con enfermedad periodontal.	Observación de la expresión de miR asociada a enfermedad inflamatoria.	Muestras de tejidos en pacientes sanos.	miR-223 está asociado con las lesiones de periodontitis crónica.
Kagiya et al (2013)	Observacional, descriptivo, corte transversal.	Muestras celulares de osteoclastos humanos.	Análisis de la presencia de miR-223 durante la diferenciación de osteoclastos regulado por TNF- α .	Células no tratadas.	Los niveles de miR-223 disminuyeron en presencia de TNF α y Rankl.
Stoecklin-Wasmer et al (2012)	Observacional, analítico, caso y control	Muestras de pacientes con periodontitis.	Se realiza GSEA para conocer presencia de miR-223 en enfermedad.	Muestras de tejido gingival sano.	Existe relación entre el miR-223 y la periodontitis.
Xie et al (2011)	Observacional, analítico, Caso y control	Muestras de tejidos de pacientes con periodontitis.	Los niveles de los miARN se analizaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa y micromatrices.	Muestras de tejido gingival sano.	Los tejidos con periodontitis presentaban mayores niveles de expresión del miR-223.

Tabla 1b. Tabla de extracción P.I.C.O. de los estudios experimentales in vitro, in vivo, observacionales y caso-control que asocian el miARN-223 y la diabetes mellitus tipo II. A partir del análisis de la literatura seleccionada en esta sección se resumen los principales hallazgos que se relacionan con la pregunta de investigación. (miARN: microARN, DMII: Diabetes Mellitus II, PDM: Pre Diabetes Mellitus).

Referencia	Diseño del estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados
Fejes et al (2017)	Observacional, analítico, Caso y control	Pacientes con DMII y obesidad, pacientes con obesidad y pacientes con DMII.	Evaluación del efecto de hiperglucemia en miR-223.	Pacientes sanos.	Existe una disminución en los niveles del miR-223 en pacientes con DM2.
Liu et al (2022)	Observacional, Analítico. Caso y control	Pacientes con DMII y periodontitis, pacientes con DMII y pacientes con periodontitis.	Evaluar presencia de miR-223 y mediadores proinflamatorios.	Pacientes sanos.	Existe un incremento en el miR-223 en pacientes con comorbilidades.
Parrizas, et al (2019)	Observacional analítico, Cohorte prospectivo	Pacientes con PDM y DMII.	Evaluar niveles de miR-223 en sangre.	Pacientes Sanos.	La concentración del miR-223 disminuyó cuando aumenta la gravedad de DM.
Yury, et al (2016)	Observacional, analítico Cohorte prospectivo	Pacientes con PDM, obesidad y DMII.	Evaluar niveles de miARN y citoquinas.	Pacientes sanos.	El miR-223 incrementó en pacientes con DM2 y obesidad en comparación a los pacientes sanos.

6.2 Detección de miR-223 en periodontitis

Del total de estudios seleccionados, 7 determinaron la presencia de miR-223 en pacientes con periodontitis (Elazazy et al, 2021; Wang et al, 2021; Matsui et al, 2016; Ogata et al, 2014; Xie et al, 2021; Stoecklin-Wasmer et al, 2012; Kagiya et al, 2013) y 4 en pacientes con DMII (Fejes et al, 2021; Liu et al, 2022; Parrizas et al, 2019; Yury et al, 2016). De ellos, 3 coinciden en evaluar la presencia de miR-223 tanto en pacientes con periodontitis como con DMII. En detalle, en un estudio se detectó la presencia de miR-223 en el fluido crevicular gingival en pacientes con periodontitis (Elazazy et al, 2021), en 5 se evaluó la expresión de miR-223 en biopsias de tejido periodontal de personas afectadas por periodontitis (Wang et al, 2021; Matsui et al, 2016; Ogata et al, 2014; Xie et al, 2021; Stoecklin-Wasmer et al, 2012) y solo 1 estudio aisló células humanas para evaluar la expresión de miR-223 (Kagiya et al, 2013). Todos estos estudios concuerdan en que existe un incremento en la expresión de miR-223 en presencia de periodontitis en comparación con sujetos sanos y que, el aumento

en la expresión se asocia con la presencia de mediadores pro-inflamatorios. Contrariamente, en los osteoclastos, la expresión de miR-233 disminuye cuando incrementan los niveles de RANKL y TNF- α , lo que sugiere que durante la actividad osteo-resortiva la expresión de miR-233 disminuye.

Por otra parte, en 4 estudios se evaluó la presencia de miR-233 en el suero (Fejes et al, 2021; Liu et al, 2022; Parrizas et al, 2019; Yury et al, 2016). En ellos, todos los pacientes estaban afectados por DMII y obesidad y, la presencia de miR-233 fue controversial. Mientras en 2 estudios se detectó que en presencia de DMII existe una disminución de miR-233 (Fejes et al, 2021; Parrizas et al, 2019), en los otros 2 estudios se demostró lo contrario, que miR-233 aumenta cuando existe DMII y otra condición o enfermedad (Liu et al, 2022; Yury et al, 2016). Curiosamente, al evaluar la presencia de miR-233 en pacientes con periodontitis y DMII se observa que en 1 estudio disminuye (Parrizas et al, 2019) y en 2 aumenta (Liu et al, 2022; Yury et al, 2016).

6.3 Concordancia entre revisores

Para definir que, si existió concordancia en el proceso de selección de los artículos, se calculó el coeficiente de Kappa de Cohen, el cual fue de $k = 0,87$ (Tabla 2).

		Revisor 2		Total
		Si	No	
Revisor 1	Si	10	0	10
	No	1	6	7
Total		11	6	17

Tabla 1. Cálculo de k Cohen. Acuerdo $K = 0,87$. El acuerdo K se calculó a partir de los 17 artículos analizando resumen y título.

6.4 Análisis del riesgo de sesgo de los estudios

En la evaluación del riesgo de sesgo para los estudios observacionales se utilizó la herramienta de Newcastle-Ottawa, que evalúa 9 aspectos. Cada estudio fue definido con un alta, moderada o baja calidad con relación al cumplimiento de cada sección (Tabla N°3). En la sección de selección, 9 estudios tuvieron la puntuación máxima de 4 estrellas (Elazazy et al, 2021; Wang et al, 2021; Xie et al, 2021; Stoecklin-Wasmer et al, 2012; Kagiya et al, 2013; Fejes et al, 2021; Liu et al, 2022; Parrizas et al, 2019; Yury et al, 2016), 2 estudios obtuvieron 2 estrellas debido a la falta de controles (Matsui et al, 2016; Ogata et al, 2014). En la sección de comparación, 5 estudios tuvieron la puntuación máxima de 2 estrellas (Elazazy et al, 2021; Xie et al, 2021; Fejes et al, 2021; Liu et al, 2022; Parrizas et al, 2019; Yury et al, 2016). En la sección de exposición, 9 estudios al menos 2 estrellas (Elazazy et al, 2021; Wang et al, 2021; Xie et al, 2021; Stoecklin-Wasmer et al, 2012; Kagiya et al, 2013; Fejes et al, 2021; Liu et al, 2022; Parrizas et al, 2019; Yury et al, 2016).

Solo un estudio informó si hubo pacientes que se perdieron y qué por lo tanto no pudieron ser incluidos en el control anual, logrando el puntaje máximo (Parrizas et al, 2019). Al sumar la puntuación de cada uno de los 11 estudios, se determinó que 5 estudios poseen una calidad alta (Elazazy et al, 2021; Liu et al, 2022; Yury et al, 2016; Matsui et al, 2016; Parrizas et al, 2019.), 4 poseen una calidad moderada (Wang et al, 2021;; Xie et al, 2021; Stoecklin-Wasmer et al, 2012; Fejes et al, 2021) y 2 de ellos una calidad baja (Ogata et al, 2014; Kagiya et al, 2013). En términos generales la puntuación en la Escala Newcastle-Ottawa de los estudios observacionales fue de calidad moderada.

Tabla 3. Análisis de sesgo. Herramienta Newcastle Ottawa para evaluación de riesgo de sesgo de estudios observacionales, caso-control, cohorte prospectivo y retrospectivo (En azul marino: asociación miR-223-DMII-Periodontitis. En azul rey: Asociación miR-223-Periodontitis. En celeste: Asociación miR-223-DMII).

Criterios de evaluación de la calidad	Aceptable	Liu L. et al, 2022	Elazazy O. et al, 2021	Wang Y. et al (2021)	Matsui S. et al (2016)	Ogata et al (2014)	Kagiya T. et al (2013)	Stoeklin, Wasmer et al (2012)	Yury et al (2016)	Fejes Z. et al (2019)	Parrizas et al (2019)	Xie YF et al (2011)
¿Es adecuada la definición de caso o exposición?	Si, con validación independiente	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Representatividad de los casos	Series de casos consecutivas u obviamente representativas	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Selección de controles	Controles comunitarios	★	★	★	★			★	★	★	★	★
Definición de controles	Sin antecedentes de enfermedad de enfermedad periodontal	★	★	★	★			★	★	★	★	★
Controles del estudio por niveles de expresión de miRNA-223	Si.	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Se estudian controles para al menos 3 factores de riesgo adicionales	Expresión/actividad de interleucinas proinflamatorias. IL-1IL-1β e IL-6, NF-κB, enfermedad periodontal. Diabetes mellitus tipo 2.	★	★		★				★		★	
Evaluación de la exposición	Registro seguro, entrevista estructurada o examen clínico realizado por un profesional de la salud, ciego al estado de caso/control	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Mismo método de verificación para casos y controles	Si	★	★	★	★			★	★	★	★	★
Tasa de no respuesta	Lo mismo para ambos grupos.										★	
	Nivel de calidad general (Máximo = 9)	8	8	7	8	4	4	7	8	7	9	7
	Alta >7, moderada 5-7, baja <5	Alta	Alta	Moderada	Alta	Baja	Baja	Moderada	Alta	Moderada	Alta	Moderada

7. DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática pudimos evidenciar que existen tanto estudios descriptivos u observacionales que demuestran la presencia de miR-233 en muestras de fluidos o tejidos gingivales (Elazazy et al, 2021; Wang et al, 2021; Matsui et al, 2016; Ogata et al, 2014; Xie et al, 2021; Stoecklin-Wasmer et al, 2012; Kagiya et al, 2013). En particular, en muestras de líquido gingival crevicular de pacientes con periodontitis existe un incremento en los niveles del miR-223 en comparación a los pacientes sanos (Elazazy et al, 2021), sin embargo, no se ha podido establecer una asociación con las etapas de la periodontitis, por lo que no se podría utilizar como un marcador de progresión (Constantini, et al. 2023). Otros estudios comparan los niveles de miR-223 en pacientes con periodontitis y DMII no controlada, asociándose además con un incremento en las citoquinas pro-inflamatorias (Elazazy, et al. 2021; Liu et al, 2022; Yury et al, 2016). La producción de citoquinas pro-inflamatorias promueve el incremento en la expresión del miR-223 en los fibroblastos, en particular IL-1 β , IL-6 y TNF- α lo que permite un proceso inflamatorio constante (Matsui, et al. 2016 y Elazazy, et al. 2021). El mecanismo de acción del miR-223 es mediado por IKK α y MKP-5/DUSP10, así, el miR-223 cumple el rol de regular la producción de citoquina pro-inflamatorias mediante la activación IKK α y MKP-5 y regula la fosforilación de p38 MAPK en el tejido periodontal (Ogata, et al. 2016).

En la periodontitis, TNF- α induce el reclutamiento de leucocitos circulantes y estimula la producción de otros mediadores, como prostaglandinas, IL-1, IL-6, MMP (Kagiya, et al 2013; Matsui et al, 2016). El miR-223 regula los niveles de los receptores de TNF- α en los osteoclastos y su incremento está asociado con altos niveles de TNF- α . En efecto, los osteoclastos al ser tratados con RANKL o TNF- α /RANKL, la expresión de miR-223 disminuye de manera tiempo dependiente y la sobre expresión bloquea la diferenciación de osteoclastos (Kagiya, et al 2013).

La expresión de miR-223 se encuentra elevada durante la fase inflamatoria, en particular entre la transición de fase inflamatoria a proliferativa (Elazazy et al, 2021; Wang et al, 2021; Matsui et al, 2016). Una vez que el tejido conectivo periodontal se repara se produce una disminución en la expresión de miR-223. Esto puede ser explicado debido a que este miR también se encarga de promover la secreción de citoquinas pro-inflamatorias (Luan et al, 2020). Se

podría inferir que su implicancia dentro de la enfermedad periodontal está asociado a los procesos inflamatorios e infecciosos incluyendo la periodontitis. (Wang Y et al, 2021).

El miR-223 se encuentra desregulado en DMII, donde se observa que en pacientes que presentaban DMII y periodontitis había una mayor expresión de miR-223 en comparación a aquellos pacientes que sólo presentan periodontitis (Elazazy et al 2021). Contrariamente, se detecta que una disminución en la concentración de miR-223 a nivel sanguíneo era un predictor de DMII, debido a que pacientes con glicemia normal desarrollaron DMII en un plazo de 10 años (Zampetaki et al 2010). Sin embargo, en la presente revisión no se encontraron estudios con resultados similares. A pesar de esta contradicción en los estudios, una relación importante entre miR-223 y la DMII descompensada es que el primero aumenta a nivel sanguíneo producto del aumento de glucosa en sangre. Este aumento se produce mediante el patrón de señalización de IL-2 y se sugiere que IL-2 e IL-6 pueden contribuir a la alteración de los niveles de glucosa, que a su vez modifican los niveles de miR-223 (Eyileten et al, 2022).

En personas con pre-diabetes y DMII se observaron niveles elevados de IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12 en comparación a sanos, lo que indica que la variación de citoquinas pro-inflamatorias producto de los cambios en la glicemia asociados a pre-diabetes y DMII también inciden en el aumento de miR-223 a nivel sanguíneo (Yury et al, 2016). A pesar de esta asociación, se observó que los niveles de miR-223 a nivel plaquetario y en los macrófagos disminuye en pacientes con DMII en comparación a pacientes con obesidad o sujetos sanos (Fejes et al, 2018). Los pacientes con obesidad también presentan un estado pro-inflamatorio generalizado, y que el miR-233 se detecte en bajos niveles se contrapone a lo detectado en la presente revisión. Esta diferencia se puede deber a que, en algunas células sanguíneas como, por ejemplo, los mielocitos, el miR-233 pareciera tener un rol protector (Essandoh et al 2016). Por lo tanto, los efectos del miR-233 en las células circulantes pareciera ser distinto a las células de la médula ósea.

Al comparar los niveles de TNF- α , IL-10, y TGF- β en sangre de pacientes sanos, con periodontitis o DMII no se detectaron diferencias (Kagiya, et al 2013; Matsui et al, 2016; Fejes et al, 2018; Liu et al, 2022). Sin embargo, los niveles de TNF- α y TGF- β en el tejido gingival crevicular si se veían aumentados

significativamente en los fibroblastos (Liu, 2022). Lo mismo ocurre con la concentración de miR-223 a nivel del tejido gingival crevicular, la que aumenta en pacientes con periodontitis en comparación con sujetos sanos (Elazazy et al 2021). Como hallazgo dentro de esta revisión se encontró que hay otros factores que generan un cambio en la concentración de miR-223, como por ejemplo, los estados de hiperglicemia a distintas horas del día (Khorraminezhad et al. 2022). En contraste al rol pro-inflamatorio, se observa que miR-223 presenta un rol importante como mediador de la captación de glucosa hacia las células mediante GLUT4 (Chakraborty,2014). En un estudio realizado en pacientes con osteoporosis y periodontitis, a nivel celular pareciera que miR-233 tiene un rol protector, lo que sugiere que activa y controla el rol de los macrófagos y presenta un rol antimicrobiano. (Bellavia, D. et al, 2019).

Si bien la relación entre los componentes inflamatorios de la DMII y la periodontitis son un tema en el que hay consenso y se puede establecer una causalidad, a través de este trabajo podemos observar que a nivel del fluido gingival crevicular y suero, el miR-233 presenta una participación en los procesos pro-inflamatorios (Elazazy et al 2021; Parrizas et al, 2019). Sin embargo, debido a que en ocasiones lo señalado por autores incluidos en este trabajo se contradecía y el rol del miR-223 varía según el contexto celular, patológico/fisiológico, no es posible establecer de manera absoluta si su presencia es un indicador de salud o enfermedad. Si bien se propone como predictor de enfermedad, la concentración de miR-223 es regulada por diversas señales dentro del organismo, su rol cambia y está en constante interacción con el entorno celular y de señalización, por lo que resulta poco específico en términos de diagnóstico.

La periodontitis y la DMII tienen factores comunes asociados a enfermedades crónicas e interacciones etiopatogénicas y fisiopatológicas. La inflamación, por ejemplo, es un componente esencial para determinar la periodontitis y DMII, lo que contribuye a la evolución y progresión de ambas enfermedades. Por lo tanto, se puede inferir que la diabetes se asocia a mayor riesgo de periodontitis, y así en el corto plazo de la progresión, la profundización del saco periodontal es independiente del control metabólico. Diversos autores mencionan que al administrar antibióticos sistémicos como adyuvantes para reducir la profundidad al sondaje promueve cambios asociados a la reducción del proceso inflamatorio,

por ello es importante destacar que esta administración es independiente del control metabólico y podría generar complicaciones en la gravedad y progresión de la DMII (Paunica et al, 2023). Por ello, es importante analizar las etapas de progresión de ambas enfermedades para así, determinar cual es el momento preciso en el cual se detecta la presencia del miR-223 asociado al proceso inflamatorio que involucra la producción de citoquinas proinflamatorias (Paunica et al, 2023). Además, es importante destacar que el tratamiento periodontal es necesario para disminuir los niveles inflamatorios y esto conlleva a un mejor control de glucosa en sangre, siendo un impacto significativo para en la calidad de vida y la progresión de las patologías orales y en el manejo de la DMII. Diversos estudios mencionan que existen genes comunes que implican que la periodontitis no está relacionado de manera causal con la DMII, sino que ambas enfermedades son consecuencia de vías de señalización inflamatoria análogas (Paunica et al, 2023). En conjunto con las variaciones de secuencias genómicas, los cambios epigenéticos del ADN pueden modificar la respuesta genética del hospedero. Por ello es necesario futuras investigaciones que incluyan marcadores genéticos específicos para darle causa y efectos a ambas enfermedades. Además, para futuros estudios es de interés evaluar cómo varían los niveles de miR-223 en las distintas etapas de la enfermedad, tanto para DMII como para periodontitis y en pacientes controlados y no controlados. Así mismo, resulta relevante investigar el rol de otros miR, por ejemplo, los miR-146, -23, -126, que parecieran estar asociados a la periodontitis o al estado de salud.

8. CONCLUSIONES

La evidencia encontrada demuestra que:

1. Existen artículos con una calidad moderada, lo que impide determinar con exactitud si la presencia de miR-233 se asocia o no con periodontitis y DMII.
2. La evidencia encontrada es controversial y en pacientes con periodontitis o DMII se detectan tanto incrementos como disminuciones de los niveles de miR-233 en los distintos tejidos.
3. No es posible relacionar los procesos inflamatorios que suceden en las personas con periodontitis y DMII con los niveles de miR-233.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Alberti, C. and L. Cochella (2017). "A framework for understanding the roles of miRNAs in animal development." *Development* **144**(14): 2548-2559.
- Androulidaki, A., D. Iliopoulos, A. Arranz, C. Doxaki, S. Schworer, V. Zacharioudaki, A. N. Margioris, P. N. Tsihchlis and C. Tsatsanis (2009). "The kinase Akt1 controls macrophage response to lipopolysaccharide by regulating microRNAs." *Immunity* **31**(2): 220-231.
- Agrawal, S., Tapmeier, T. T., Rahmioglu, N., Kirtley, S., Zondervan, K. T., & Becker, C. M. (2018). The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 2).
- Aziz F. (2016). The emerging role of miR-223 as novel potential diagnostic and therapeutic target for inflammatory disorders. *Cellular immunology*, **303**, 1–6.
- Baltimore, D., M. P. Boldin, R. M. O'Connell, D. S. Rao and K. D. Taganov (2008). "MicroRNAs: new regulators of immune cell development and function." *Nat Immunol* **9**(8): 839-845.
- Banerjee, A., F. Schambach, C. S. DeJong, S. M. Hammond and S. L. Reiner (2010). "Micro-RNA-155 inhibits IFN-gamma signaling in CD4+ T cells." *Eur J Immunol* **40**(1): 225-231.
- Baumjohann, D. and K. M. Ansel (2013). "MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity." *Nat Rev Immunol* **13**(9): 666-678.
- Bascones-Martínez, A., Muñoz-Corcuera, M., & Bascones-Ilundain, J. (2015). Diabetes y periodontitis: una relación bidireccional. *Medicina Clínica*, **145**(1), 31-35.
- Bazzoni, F., M. Rossato, M. Fabbri, D. Gaudiosi, M. Mirolo, L. Mori, N. Tamassia, A. Mantovani, M. A. Cassatella and M. Locati (2009). "Induction and regulatory function of miR-9 in human monocytes and neutrophils exposed to proinflammatory signals." *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**(13): 5282-5287.
- Bellavia, D., De Luca, A., Carina, V., Costa, V., Raimondi, L., Salamanna, F., Alessandro, R., Fini, M., & Giavaresi, G. (2019). Deregulated miRNAs in bone health: Epigenetic roles in osteoporosis. *Bone*, **122**, 52–75.
- Bourbour, S., Beheshti, M., Kazemian, H., & Bahador, A. (2018). Effects of Micro RNAs and their Targets in Periodontal Diseases. *Infectious disorders drug targets*, **18**(3), 183–191.
- Busch, M. and A. Zerneck (2012). "microRNAs in the regulation of dendritic cell functions in inflammation and atherosclerosis." *J Mol Med (Berl)* **90**(8): 877-885.
- Cekici, A., A. Kantarci, H. Hasturk and T. E. Van Dyke (2014). "Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease." *Periodontol 2000* **64**(1): 57-80.
- Chen, C., Y. Zhang, L. Zhang, S. M. Weakley and Q. Yao (2011). "MicroRNA-196: critical roles and clinical applications in development and cancer." *J Cell Mol Med* **15**(1): 14-23.
- Chen, X., H. Liang, J. Zhang, K. Zen and C. Y. Zhang (2013). "microRNAs are ligands of Toll-like receptors." *RNA* **19**(6): 737-739.
- Chistiakov, D. A., A. N. Orekhov and Y. V. Bobryshev (2016). "Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction)." *J Mol Cell Cardiol* **94**: 107-121.
- Choi, J. W., S. C. Kim, S. H. Hong and H. J. Lee (2017). "Secretable Small RNAs via Outer Membrane Vesicles in Periodontal Pathogens." *J Dent Res* **96**(4): 458-466.
- Chuang, T. Y., Wu, H. L., Chen, C. C., Gamboa, G. M., Layman, L. C., Diamond, M. P., ... & Chen, Y. H. (2015). MicroRNA-223 expression is upregulated in insulin resistant human adipose tissue. *Journal of diabetes research*, 2015.

- Cipriani-Thorne, Enrique, & Quintanilla, Alberto. (2010). Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina. *Revista Medica Herediana*, 21(3), 160-171.
- Darveau, R. P., G. Hajishengallis and M. A. Curtis (2012). "Porphyromonas gingivalis as a potential community activist for disease." *J Dent Res* 91(9): 816-820.
- Cipriani-Thorne, E., & Quintanilla, A. (2010). Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina. *Revista Medica Herediana*, 21(3), 160-171.
- Costantini, E., Sinjari, B., Di Giovanni, P., Aielli, L., Caputi, S., Muraro, R., Murmura, G., & Reale, M. (2023). TNF α , IL-6, miR-103a-3p, miR-423-5p, miR-23a-3p, miR-15a-5p and miR-223-3p in the crevicular fluid of periodontopathic patients correlate with each other and at different stages of the disease. *Scientific reports*, 13(1), 126.
- Diaz-Zuniga, J., S. Melgar-Rodriguez, C. Alvarez, G. Monasterio, A. Benitez, P. Ciuchi, C. Diaz, J. Mardones, A. Escobar, M. Sanz and R. Vernal (2015). "T-lymphocyte phenotype and function triggered by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is serotype-dependent." *J Periodontal Res* 50(6): 824-835.
- Diaz-Zuniga, J., G. Monasterio, C. Alvarez, S. Melgar-Rodriguez, A. Benitez, P. Ciuchi, M. Garcia, J. Arias, M. Sanz and R. Vernal (2015). "Variability of the dendritic cell response triggered by different serotypes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* or *Porphyromonas gingivalis* is toll-like receptor 2 (TLR2) or TLR4 dependent." *J Periodontol* 86(1): 108-119.
- Diaz-Zuniga, J., G. Monasterio, C. Alvarez, S. Melgar-Rodriguez, A. Benitez, P. Ciuchi, M. Garcia, J. Arias, M. Sanz and R. Vernal (2015). "Variability of the dendritic cell response triggered by different serotypes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* or *Porphyromonas gingivalis* is toll-like receptor 2 (TLR2) or TLR4 dependent." *J Periodontol* 86(1): 108-119.
- Diaz-Zuniga, J., J. P. Yanez, C. Alvarez, S. Melgar-Rodriguez, M. Hernandez, M. Sanz and R. Vernal (2014). "Serotype-dependent response of human dendritic cells stimulated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*." *J Clin Periodontol* 41(3): 242-251.
- Dorhoi, A., M. Iannaccone, M. Farinacci, K. C. Fae, J. Schreiber, P. Moura-Alves, G. Nouailles, H. J. Mollenkopf, D. Oberbeck-Muller, S. Jorg, E. Heinemann, K. Hahnke, D. Lowe, F. Del Nonno, D. Goletti, R. Capparelli and S. H. Kaufmann (2013). "MicroRNA-223 controls susceptibility to tuberculosis by regulating lung neutrophil recruitment." *J Clin Invest* 123(11): 4836-4848.
- Dumache, R., A. F. Rogobete, O. H. Bedreag, M. Sarandan, A. C. Cradigati, M. Papurica, C. M. Dumbuleu, R. Nartita and D. Sandesc (2015). "Use of miRNAs as biomarkers in sepsis." *Anal Cell Pathol (Amst)* 2015: 186716.
- Dunand-Sauthier, I., M. L. Santiago-Raber, L. Capponi, C. E. Vejnar, O. Schaad, M. Irla, Q. Seguin-Estevez, P. Descombes, E. M. Zdobnov, H. Acha-Orbea and W. Reith (2011). "Silencing of c-Fos expression by microRNA-155 is critical for dendritic cell maturation and function." *Blood* 117(17): 4490-4500.
- Elazazy, O., Amr, K., Abd El Fattah, A., & Abouzaid, M. (2021). Evaluation of serum and gingival crevicular fluid microRNA-223, microRNA-203 and microRNA-200b expression in chronic periodontitis patients with and without diabetes type 2. *Archives of Oral Biology*, 121, 104949.
- Essandoh, K., Y. Li, J. Huo and G. C. Fan (2016). "MiRNA-Mediated Macrophage Polarization and its Potential Role in the Regulation of Inflammatory Response." *Shock* 46(2): 122-131.
- Fazi, F., S. Racanicchi, G. Zardo, L. M. Starnes, M. Mancini, L. Travaglini, D. Diverio, E. Ammatuna, G. Cimino, F. Lo-Coco, F. Grignani and C. Nervi (2007). "Epigenetic silencing of the myelopoiesis regulator microRNA-223 by the AML1/ETO oncoprotein." *Cancer Cell* 12(5): 457-466.
- Fejes, Z., Póliska, S., Czimmerer, Z., Káplár, M., Penyige, A., Gál Szabó, G., Beke Debreceni, I., Kunapuli, S. P., Kappelmayer, J., & Nagy, B., Jr (2017). Hyperglycaemia suppresses microRNA expression in platelets to increase P2RY12 and SELP levels in type 2 diabetes mellitus. *Thrombosis and haemostasis*, 117(3), 529–542.

Fordham, J. B., A. R. Naqvi and S. Nares (2015). "Regulation of miR-24, miR-30b, and miR-142-3p during macrophage and dendritic cell differentiation potentiates innate immunity." J Leukoc Biol **98**(2): 195-207.

Furuse, Y., R. Finethy, H. A. Saka, A. M. Xet-Mull, D. M. Sisk, K. L. Smith, S. Lee, J. Coers, R. H. Valdivia, D. M. Tobin and B. R. Cullen (2014). "Search for microRNAs expressed by intracellular bacterial pathogens in infected mammalian cells." PLoS One **9**(9): e106434.

Garlet, G. P. (2010). "Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints." J Dent Res **89**(12): 1349-1363.

Ghotloo, S., H. Motedayyen, D. Amani, M. Saffari and M. Sattari (2019). "Assessment of microRNA-146a in generalized aggressive periodontitis and its association with disease severity." J Periodontal Res **54**(1): 27-32.

Hajishengallis, G. (2014). "Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response." Trends Immunol **35**(1): 3-11.

Hajishengallis, G. (2015). "Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation." Nat Rev Immunol **15**(1): 30-44.

Hajishengallis, G., R. P. Darveau and M. A. Curtis (2012). "The keystone-pathogen hypothesis." Nat Rev Microbiol **10**(10): 717-725.

Hajishengallis, G. and J. M. Korostoff (2017). "Revisiting the Page & Schroeder model: The good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later." Periodontol 2000 **75**(1): 116-151.

Henderson, B., J. M. Ward and D. Ready (2010). "*Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*: a triple A* periodontopathogen?" Periodontol 2000 **54**(1): 78-105.

Hu, G., R. Zhou, J. Liu, A. Y. Gong and X. M. Chen (2010). "MicroRNA-98 and let-7 regulate expression of suppressor of cytokine signaling 4 in biliary epithelial cells in response to *Cryptosporidium parvum* infection." J Infect Dis **202**(1): 125-135.

Hung, P. S., F. C. Chen, S. H. Kuang, S. Y. Kao, S. C. Lin and K. W. Chang (2010). "miR-146a induces differentiation of periodontal ligament cells." J Dent Res **89**(3): 252-257.

Irwandi, R. A. and A. Vacharaksa (2016). "The role of microRNA in periodontal tissue: A review of the literature." Arch Oral Biol **72**: 66-74.

Juárez, I., Juárez, X., Canepa, G., & Pérez, M. (2008). Diabetes mellitus. Repercusión sobre el periodonto de la cavidad oral del ser humano. Revista ALAD, **16**(1), 26-33.

Kawai, T. and S. Akira (2007). "Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors." Trends Mol Med **13**(11): 460-469.

Kagiya, T., & Nakamura, S. (2013). Expression profiling of microRNAs in RAW264.7 cells treated with a combination of tumor necrosis factor alpha and RANKL during osteoclast differentiation. Journal of periodontal research, **48**(3), 373-385.

Kim, Y. K., B. Kim and V. N. Kim (2016). "Re-evaluation of the roles of DROSHA, Export in 5, and DICER in microRNA biogenesis." Proc Natl Acad Sci U S A **113**(13): E1881-1889.

Kloosterman, W. P. and R. H. Plasterk (2006). "The diverse functions of microRNAs in animal development and disease." Dev Cell **11**(4): 441-450.

Kong, H., F. Yin, F. He, A. Omran, L. Li, T. Wu, Y. Wang and J. Peng (2015). "The Effect of miR-132, miR-146a, and miR-155 on MRP8/TLR4-Induced Astrocyte-Related Inflammation." J Mol Neurosci **57**(1): 28-37.

Kotaki, R., R. Koyama-Nasu, N. Yamakawa and A. Kotani (2017). "miRNAs in Normal and Malignant Hematopoiesis." Int J Mol Sci **18**(7).

- Lee, R. C. and V. Ambros (2001). "An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*." Science **294**(5543): 862-864.
- Lee, R. C., R. L. Feinbaum and V. Ambros (1993). "The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*." Cell **75**(5): 843-854.
- Li, Y., et al. (2019). "MicroRNA-223 is essential for maintaining functional beta-cell mass during diabetes through inhibiting both FOXO1 and SOX6 pathways." J Biol Chem **294**(27): 10438-10448.
- Liang, Y. Z., Li, J. J., Xiao, H. B., He, Y., Zhang, L., & Yan, Y. X. (2020). Identification of stress-related microRNA biomarkers in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Journal of diabetes, *12*(9), 633–644.
- Lightbody, R. J., J. M. W. Taylor, Y. Dempsie and A. Graham (2020). "MicroRNA sequences modulating inflammation and lipid accumulation in macrophage "foam" cells: Implications for atherosclerosis." World J Cardiol **12**(7): 303-333.
- Lindsay, M. A. (2008). "microRNAs and the immune response." Trends Immunol **29**(7): 343-351.
- Liston, A., M. Linterman and L. F. Lu (2010). "MicroRNA in the adaptive immune system, in sickness and in health." J Clin Immunol **30**(3): 339-346.
- Liu, H. Y., C. M. Huang, Y. F. Hung and Y. P. Hsueh (2015). "The microRNAs Let7c and miR21 are recognized by neuronal Toll-like receptor 7 to restrict dendritic growth of neurons." Exp Neurol **269**: 202-212.
- Liu, L., Xiao, Z., Ding, W., Wen, C., Ge, C., Xu, K., & Cao, S. (2022). Relationship between microRNA expression and inflammatory factors in patients with both type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. American journal of translational research, *14*(9), 6627–6637.
- Loginov, V. I., S. V. Rykov, M. V. Fridman and E. A. Braga (2015). "Methylation of miRNA genes and oncogenesis." Biochemistry (Mosc) **80**(2): 145-162.
- Lu H, Buchan RJ, Cook SA. MicroRNA-223 regulates Glut4 expression and cardiomyocyte glucose metabolism. Cardiovasc Res. 2010 Jun 1;86(3):410-20.
- Lu, L. F., M. P. Boldin, A. Chaudhry, L. L. Lin, K. D. Taganov, T. Hanada, A. Yoshimura, D. Baltimore and A. Y. Rudensky (2010). "Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses." Cell **142**(6): 914-929.
- Lu, L. F., T. H. Thai, D. P. Calado, A. Chaudhry, M. Kubo, K. Tanaka, G. B. Loeb, H. Lee, A. Yoshimura, K. Rajewsky and A. Y. Rudensky (2009). "Foxp3-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein." Immunity **30**(1): 80-91.
- Luan, X., X. Zhou, A. Naqvi, M. Francis, D. Foyle, S. Nares and T. G. H. Diekwisch (2018). "MicroRNAs and immunity in periodontal health and disease." Int J Oral Sci **10**(3): 24.
- Luan, X., X. Zhou, J. Trombetta-eSilva, M. Francis, A. K. Gaharwar, P. Atsawasuwana and T. G. H. Diekwisch (2017). "MicroRNAs and Periodontal Homeostasis." J Dent Res **96**(5): 491-500.
- Lund, A. H. (2010). "miR-10 in development and cancer." Cell Death Differ **17**(2): 209-214.
- Madelaine, R., S. A. Sloan, N. Huber, J. H. Notwell, L. C. Leung, G. Skariah, C. Halluin, S. P. Pasca, G. Bejerano, M. A. Krasnow, B. A. Barres and P. Murrain (2017). "MicroRNA-9 Couples Brain Neurogenesis and Angiogenesis." Cell Rep **20**(7): 1533-1542.
- M. Kerschull and P. N. Papapanou, "Mini but mighty: microRNAs in the pathobiology of periodontal disease," Periodontology 2000, vol. 69, no. 1, pp. 201–220, 2015.
- Malumbres, R. and I. S. Lossos (2010). "Expression of miRNAs in lymphocytes: a review." Methods Mol Biol **667**: 129-143.

Martinez-Nunez, R. T., F. Louafi, P. S. Friedmann and T. Sanchez-Elsner (2009). "MicroRNA-155 modulates the pathogen binding ability of dendritic cells (DCs) by down-regulation of DC-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing non-integrin (DC-SIGN)." J Biol Chem **284**(24): 16334-16342.

Matsui, S. and Y. Ogata (2016). "Effects of miR-223 on expression of IL-1beta and IL-6 in human gingival fibroblasts." J Oral Sci **58**(1): 101-108.

Melgar-Rodriguez, S., J. Diaz-Zuniga, C. Alvarez, L. Rojas, G. Monasterio, P. Carvajal, A. Escobar, M. Sanz and R. Vernal (2016). "Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* increases osteoclast and memory T-lymphocyte activation." Mol Oral Microbiol **31**(2): 162-174.

Melgar-Rodriguez, S., J. Diaz-Zuniga, C. Alvarez, L. Rojas, G. Monasterio, P. Carvajal, A. Escobar, M. Sanz and R. Vernal (2016). "Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* increases osteoclast and memory T-lymphocyte activation." Mol Oral Microbiol **31**(2): 162-174.

Michlewski, G. and J. F. Caceres (2019). "Post-transcriptional control of miRNA biogenesis." RNA **25**(1): 1-16.

Nakasa, T., Y. Nagata, K. Yamasaki and M. Ochi (2011). "A mini-review: microRNA in arthritis." Physiol Genomics **43**(10): 566-570.

Naqvi, A. R., J. B. Fordham, A. Khan and S. Nares (2014). "MicroRNAs responsive to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* LPS modulate expression of genes regulating innate immunity in human macrophages." Innate Immun **20**(5): 540-551.

Naqvi, A. R., J. B. Fordham and S. Nares (2015). "miR-24, miR-30b, and miR-142-3p regulate phagocytosis in myeloid inflammatory cells." J Immunol **194**(4): 1916-1927.

Navarro Sánchez, A.B., Faria Almeida, R., & Bascones Martínez, A.. (2002). Relación entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal. Avances en Periodoncia e Implantología Oral, **14**(1), 9-19.

Nunez Lopez, Y. O., et al. (2016). "Altered levels of circulating cytokines and microRNAs in lean and obese individuals with prediabetes and type 2 diabetes." Mol Biosyst **13**(1): 106-121.

Offenbacher, S. (1996). "Periodontal diseases: pathogenesis." Ann Periodontol **1**(1): 821-878.

Ogata, Y., Matsui, S., Kato, A., Zhou, L., Nakayama, Y., & Takai, H. (2014). MicroRNA expression in inflamed and noninflamed gingival tissues from Japanese patients. Journal of oral science, **56**(4), 253–260.

Ouboussad, L., L. Hunt, E. M. A. Hensor, J. L. Nam, N. A. Barnes, P. Emery, M. F. McDermott and M. H. Buch (2017). "Profiling microRNAs in individuals at risk of progression to rheumatoid arthritis." Arthritis Res Ther **19**(1): 288.

Osuna, M., Rivera, M. C., de Jesús Bocanegra, C., Lancheros, A., Tovar, H., Hernández, J. I., & Alba, M. (2014). Caracterización de la diabetes mellitus tipo 2 y el control metabólico en el paciente hospitalizado. Acta médica colombiana, **39**(4), 344-351.

Paunica, I., Giurgiu, M., Dumitriu, A. S., Paunica, S., Pantea, A. M., Martu, M-A and Serafinceanu, C. (2023). "The bidirectional relationship between periodontal disease and diabetes mellitus. A review." Diagnostics **13**:681.

Page, M. J., J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, I. Boutron, T. C. Hoffmann, C. D. Mulrow, L. Shamseer, J. M. Tetzlaff, E. A. Akl, S. E. Brennan, R. Chou, J. Glanville, J. M. Grimshaw, A. Hrobjartsson, M. M. Lalu, T. Li, E. W. Loder, E. Mayo-Wilson, S. McDonald, L. A. McGuinness, L. A. Stewart, J. Thomas, A. C. Tricco, V. A. Welch, P. Whiting and D. Moher (2021). "The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews." Int J Surg **88**: 105906.

Parrizas, M., Mundet, X., Castaño, C., Canivell, S., Cos, X., Brugnara, L., Giráldez-García, C., Regidor, E., Mata-Cases, M., Franch-Nadal, J., & Novials, A. (2020). miR-10b and miR-223-

3p in serum microvesicles signal progression from prediabetes to type 2 diabetes. *Journal of endocrinological investigation*, 43(4), 451–459.

Pedersen, I. and M. David (2008). "MicroRNAs in the immune response." *Cytokine* **43**(3): 391-394.

Perry, M. M., S. A. Moschos, A. E. Williams, N. J. Shepherd, H. M. Larner-Svensson and M. A. Lindsay (2008). "Rapid changes in microRNA-146a expression negatively regulate the IL-1beta-induced inflammatory response in human lung alveolar epithelial cells." *J Immunol* **180**(8): 5689-5698.

Qu, M., L. Li and W. C. Zheng (2017). "Reduced miR-490-3p expression is associated with poor prognosis of *Helicobacter pylori* induced gastric cancer." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **21**(15): 3384-3388.

Rebane, A. and C. A. Akdis (2013). "MicroRNAs: Essential players in the regulation of inflammation." *J Allergy Clin Immunol* **132**(1): 15-26.

Rodriguez, A., E. Vigorito, S. Clare, M. V. Warren, P. Couttet, D. R. Soond, S. van Dongen, R. J. Grocock, P. P. Das, E. A. Miska, D. Vetrie, K. Okkenhaug, A. J. Enright, G. Dougan, M. Turner and A. Bradley (2007). "Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function." *Science* **316**(5824): 608-611.

Rodríguez Yunta Eduardo. ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDADES HUMANAS. Acta bioeth. [Internet]. 2007 Jun 13(1): 25-40.
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2007000100004&lng=es.
<http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2007000100004>.

Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31518657.

Sehic, A., A. Tulek, C. Khuu, M. Nirvani, L. P. Sand and T. P. Utheim (2017). "Regulatory roles of microRNAs in human dental tissues." *Gene* **596**: 9-18.

Sethi, A., N. Kulkarni, S. Sonar and G. Lal (2013). "Role of miRNAs in CD4 T cell plasticity during inflammation and tolerance." *Front Genet* **4**: 8.

Sheedy, F. J. and L. A. O'Neill (2008). "Adding fuel to fire: microRNAs as a new class of mediators of inflammation." *Ann Rheum Dis* **67 Suppl 3**: iii50-55.

Sheedy, F. J., E. Palsson-McDermott, E. J. Hennessy, C. Martin, J. J. O'Leary, Q. Ruan, D. S. Johnson, Y. Chen and L. A. O'Neill (2010). "Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21." *Nat Immunol* **11**(2): 141-147.

Shimada, T., N. Sugano, R. Nishihara, K. Suzuki, H. Tanaka and K. Ito (2008). "Differential effects of five *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* strains on gingival epithelial cells." *Oral Microbiol Immunol* **23**(6): 455-458.

Schmalz, G., Li, S., Burkhardt, R., Rinke, S., Krause, F., Haak, R., & Ziebolz, D. (2016). MicroRNAs as Salivary Markers for Periodontal Diseases: A New Diagnostic Approach?. *BioMed research international*, 2016, 1027525.

Silva, N., L. Abusleme, D. Bravo, N. Dutzan, J. Garcia-Sesnich, R. Vernal, M. Hernandez and J. Gamonal (2015). "Host response mechanisms in periodontal diseases." *J Appl Oral Sci* **23**(3): 329-355.

Slots, J. (1999). "*Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: introduction." *Periodontol* **2000** **20**: 7-13.

- Smyth, L. A., D. A. Boardman, S. L. Tung, R. Lechler and G. Lombardi (2015). "MicroRNAs affect dendritic cell function and phenotype." Immunology **144**(2): 197-205.
- Socransky, S. S. and A. D. Haffajee (2002). "Dental biofilms: difficult therapeutic targets." Periodontol 2000 **28**: 12-55.
- Sonkoly, E. and A. Pivarcsi (2009). "microRNAs in inflammation." Int Rev Immunol **28**(6): 535-561.
- Sonkoly, E., M. Stahle and A. Pivarcsi (2008). "MicroRNAs and immunity: novel players in the regulation of normal immune function and inflammation." Semin Cancer Biol **18**(2): 131-140.
- Staedel, C. and F. Darfeuille (2013). "MicroRNAs and bacterial infection." Cell Microbiol **15**(9): 1496-1507.
- Stoeklin-Wasmer, C., Guarnieri, P., Celenti, R., Demmer, R. T., Kobschull, M., & Papapanou, P. N. (2012). MicroRNAs and their target genes in gingival tissues. *Journal of dental research*, *91*(10), 934–940.
- Suarez, Y., C. Wang, T. D. Manes and J. S. Pober (2010). "Cutting edge: TNF-induced microRNAs regulate TNF-induced expression of E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 on human endothelial cells: feedback control of inflammation." J Immunol **184**(1): 21-25.
- Taganov, K. D., M. P. Boldin, K. J. Chang and D. Baltimore (2006). "NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(33): 12481-12486.
- Teteloshvili, N., K. Smigielska-Czepiel, B. J. Kroesen, E. Brouwer, J. Kluiver, A. M. Boots and A. van den Berg (2015). "T-cell Activation Induces Dynamic Changes in miRNA Expression Patterns in CD4 and CD8 T-cell Subsets." Microna **4**(2): 117-122.
- Treiber, T., N. Treiber and G. Meister (2019). "Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways." Nat Rev Mol Cell Biol **20**(1): 5-20.
- Turner, M. L., F. M. Schnorfeil and T. Brocker (2011). "MicroRNAs regulate dendritic cell differentiation and function." J Immunol **187**(8): 3911-3917.
- Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., & Reynolds, E. C. (2020). The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Frontiers in immunology*, *11*, 511.
- Vernal, R., E. Diaz-Guerra, A. Silva, M. Sanz and J. A. Garcia-Sanz (2014). "Distinct human T-lymphocyte responses triggered by *Porphyromonas gingivalis* capsular serotypes." J Clin Periodontol **41**(1): 19-30.
- Vernal, R., J. Diaz-Zuniga, S. Melgar-Rodriguez, M. Pujol, E. Diaz-Guerra, A. Silva, M. Sanz and J. A. Garcia-Sanz (2014). "Activation of RANKL-induced osteoclasts and memory T lymphocytes by *Porphyromonas gingivalis* is serotype dependant." J Clin Periodontol **41**(5): 451-459.
- Vernal, R., R. Leon, D. Herrera, J. A. Garcia-Sanz, Silva and M. Sanz (2008). "Variability in the response of human dendritic cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis* or *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*." J Periodontal Res **43**(6): 689-697.
- Voorhoeve, P. M., C. le Sage, M. Schrier, A. J. Gillis, H. Stoop, R. Nagel, Y. P. Liu, J. van Duijse, J. Drost, A. Griekspoor, E. Zlotorynski, N. Yabuta, G. De Vita, H. Nojima, L. H. Looijenga and R. Agami (2006). "A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors." Cell **124**(6): 1169-1181.
- Wang, P., J. Hou, L. Lin, C. Wang, X. Liu, D. Li, F. Ma, Z. Wang and X. Cao (2010). "Inducible microRNA-155 feedback promotes type I IFN signaling in antiviral innate immunity by targeting suppressor of cytokine signaling 1." J Immunol **185**(10): 6226-6233.
- Wang, Y., & Tatakis, D. N. (2021). Integrative mRNA/miRNA expression analysis in healing human gingiva. *Journal of periodontology*, *92*(6), 863–874.

Wang X, Chi J, Dong B, Xu L, Zhou Y, Huang Y, Sun S, Wei F, Liu Y, Liu C, Che K, Lv W, Chen Y, Wang Y. (2021) "miR-223-3p and miR-22-3p inhibit monosodium urate-induced gouty inflammation by targeting NLRP3". Winley online library: 599-607. PMID: 33650318.

Wei, B. and G. Pei (2010). "microRNAs: critical regulators in Th17 cells and players in diseases." Cell Mol Immunol **7**(3): 175-181.

Wu, K., J. He, W. Pu and Y. Peng (2018). "The Role of Exportin-5 in MicroRNA Biogenesis and Cancer." Genomics Proteomics Bioinformatics **16**(2): 120-126.

Wystub, K., J. Besser, A. Bachmann, T. Boettger and T. Braun (2013). "miR-1/133a clusters cooperatively specify the cardiomyogenic lineage by adjustment of myocardin levels during embryonic heart development." PLoS Genet **9**(9): e1003793.

Xie, Y. F., R. Shu, S. Y. Jiang, D. L. Liu and X. L. Zhang (2011). "Comparison of microRNA profiles of human periodontal diseased and healthy gingival tissues." Int J Oral Sci **3**(3): 125-134.

Xu, X. L., Y. Li, F. Wang and F. B. Gao (2008). "The steady-state level of the nervous-system-specific microRNA-124a is regulated by dFMR1 in *Drosophila*." J Neurosci **28**(46): 11883-11889.

Yamasaki, K., T. Nakasa, S. Miyaki, M. Ishikawa, M. Deie, N. Adachi, Y. Yasunaga, H. Asahara and M. Ochi (2009). "Expression of MicroRNA-146a in osteoarthritis cartilage." Arthritis Rheum **60**(4): 1035-1041.

Yang, Q., et al. (2016). "MicroRNA-223 affects IL-6 secretion in mast cells via the IGF1R/PI3K signaling pathway." Int J Mol Med **38**(2): 507-512.

Yi, R., Y. Qin, I. G. Macara and B. R. Cullen (2003). "Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs." Genes Dev **17**(24): 3011-3016.

Zambon, J. J., L. A. Christersson and J. Slots (1983). "*Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families." J Periodontol **54**(12): 707-711.

Zambon, J. J., J. Slots and R. J. Genco (1983). "Serology of oral *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and serotype distribution in human periodontal disease." Infect Immun **41**(1): 19-27.

Zhang, N., et al. (2017). "Downregulated expression of miR-223 promotes Toll-like receptor-activated inflammatory responses in macrophages by targeting RhoB." Mol Immunol **91**: 42-48.

Zhou, H., X. Huang, H. Cui, X. Luo, Y. Tang, S. Chen, L. Wu and N. Shen (2010). "miR-155 and its star-form partner miR-155* cooperatively regulate type I interferon production by human plasmacytoid dendritic cells." Blood **116**(26): 5885-5894.

Zhou, X., X. Li and M. Wu (2018). "miRNAs reshape immunity and inflammatory responses in bacterial infection." Signal Transduct Target Ther **3**: 14.