

Influencia de la IL-17 en la patogénesis de la periimplantitis: Revisión sistemática.

Correa AC*, Garzón LM*, Rendon A*, Tocarruncho OI**, Garzon HS**

*Estudiante Especialización en Periodoncia. Institución Universitaria Colegios de Colombia. UNICOC.

**Docente investigador. Centro de investigación Colegio Odontológico, Institución Universitaria Colegios de Colombia. UNICOC.

Correspondence author: Garzon, Hernan D.D.S. MSc.

Direction: Calle 12B # 9-54. Postal code: 11011.

Phone: +57301782204.

Email: hgarzonv@unicoc.edu.co

Palabras clave: Infección periimplantaria, periimplantitis, enfermedad periimplantaria, interleuquina 17, IL-17.

Abstract

Introducción: El aumento de la IL-17 en enfermedades inflamatorias, incluida la periimplantitis ha cobrado protagonismo actual al convertirse en un posible foco terapéutico. Aunque se la han atribuido funciones proinflamatorias, la reciente descripción de subperfiles de linfocitos Th17 con capacidad regulatoria permite la investigación en el área, pues la

evidencia sigue siendo poco concluyente con relación a la función de la IL-17 en enfermedad periimplantaria. De ahí que, esta revisión pretenda entender sobre las posibles funciones de esta citoquina en esta entidad patológica. **Objetivo:** Analizar la influencia de la IL-17 en la progresión de la periimplantitis basados en la literatura actual. **Metodología:** El texto de revisión siguió los lineamientos PRISMA. Se realizó una búsqueda sistemática en Pubmed, Ebscohost, Embase y Cochrane entre 2011 y 2022, buscando evidencia entre ensayos clínicos controlados, casos y controles, cohortes transversales. Se excluyeron estudios de pacientes con enfermedades sistémicas y fumadores. El riesgo de sesgo se determinó con las guías Newcastle-Ottawa. **Resultados:** Se identificaron un total de 43 artículos. Después de aplicados los criterios de inclusión y exclusión se incluyeron 7 artículos (3 estudios de casos y controles, y 4 estudios transversales), los cuales miden la cantidad del IL-17 en líquido crevicular periimplantar de implantes con periimplantitis, biopsias de tejido circundante y sangre periférica. De forma general se reporta un aumento de la IL-17 en periimplantitis, sin embargo, no puede considerarse una función netamente proinflamatoria pues la existencia de diferentes subperfiles Th17 con funciones regulatorias y el aumento de otras como la IL-10, también pueden tener un papel clave en la posible regulación de esta enfermedad. **Conclusiones:** La IL17 se encuentra en altas concentraciones en enfermedad periimplantar. El entendimiento de los niveles de IL-17 e IL-10 pueden ser sólo una parte de la compleja entramada inmunológica que concierne a la implantación de un biomaterial funcional en boca como el titanio.

Palabras clave: Infección periimplantaria, Periimplantitis, Enfermedad periimplantaria, Interleuquina 17, IL17

Abstract

Introduction: The increase in IL-17 in inflammatory diseases, including peri-implantitis, has gained prominence today as it has become a possible therapeutic focus. Although

proinflammatory functions have been attributed to it, the recent description of Th17 lymphocyte sub-profiles with regulatory capacity allows research in this area since the evidence remains inconclusive regarding the role of IL-17 in peri-implant disease. Hence, this review aims to provide an overview of the possible functions of this cytokine in this pathological entity. **Objective:** Analyze the influence of IL-17 on the progression of peri-implantitis based on current literature. **Methodology:** The review text followed the PRISMA guidelines. A systematic search was carried out in Pubmed, Ebscohost, Embase, and Cochrane between 2011 and 2022, looking for evidence among controlled clinical trials, cases and controls, and cross-sectional cohorts. Studies of patients with systemic diseases and smokers were excluded. The risk of bias was determined using the Newcastle-Ottawa guidelines. **Results:** A total of 43 articles were identified, and after applying the inclusion and exclusion criteria, seven articles were included (3 case-control studies and four cross-sectional studies), which measure the amount of IL-17 in the crevicular fluid. Peri-implantation of implants with peri-implantitis, biopsies of surrounding tissue and peripheral blood. In general, an increase in IL-17 is reported in peri-implantitis. However, it cannot be considered a purely proinflammatory function since different Th17 sub-profiles with regulatory functions and the increase of others, such as IL-10, may also have a crucial role in the possible regulation of this disease. **Conclusions:** IL17 is found in high concentrations in peri-implant disease. Understanding the levels of IL-17 and IL-10 may be only one part of the complex immunological framework that concerns the implantation of a functional biomaterial in the mouth, such as titanium.

Keywords: Periimplant infection, Periimplantitis, Periimplant disease, Interleukin-17, IL17

1. Introducción

Un tratamiento de vanguardia son los implantes dentales encaminados a la solución del edentulismo parcial y total en gran parte de la población mundial. Esta es una opción altamente predecible, con una tasa de supervivencia aproximada del 95.2% para implantes individuales y del 93.1% para los implantes que soportan prótesis fijas. Entre las enfermedades que pueden afectar los implantes dentales se encuentran la mucositis

periimplantaria y periimplantitis. La mucositis periimplantaria se ha definido como una enfermedad inflamatoria de la mucosa que rodea un implante endóseo sin pérdida de hueso de soporte periimplantario con una prevalencia a nivel mundial del 43% (1). Por otro lado, la periimplantitis es una condición patológica inflamatoria asociada al acúmulo de biopelícula, producida en los tejidos alrededor de los implantes dentales, teniendo como características principales la inflamación de la mucosa circundante y la pérdida ósea progresiva cuya prevalencia por implantes en un estudio 2021 donde se les dio seguimiento durante 12 a 15 años a nivel mundial fue de 10.9%, mientras que la prevalencia a nivel de pacientes es de 9.7% (2). Este aumento en las cifras resulta ser preocupante, pues el entendimiento de la enfermedad aún no es completamente claro. Estas condiciones se han asociado a procesos inmunológicos, entendiendo de que la biopelícula bacteriana es el factor etiológico de las enfermedades periimplantarias, siendo una relación causa-efecto (3).

Considerando la inmunopatogénesis de la enfermedad periimplantaria, se reporta una producción de múltiples citoquinas de naturaleza pro y antiinflamatorias, entre las que se destacan: IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-32, IL-33, las cuales funcionan como mensajeros moleculares para coordinar la interacción y la activación de diferentes tipos de células involucradas (4).

Dentro de esta gran cantidad de citoquinas, la IL-17 ha cobrado protagonismo en la última década la cual ha permitido el desarrollo investigativo extenso de esta, no sólo en su participación en la enfermedad periimplantaria, sino en otra cantidad de patologías inflamatorias. De hecho, están involucradas en la inflamación y la defensa del hospedero contra la infección al inducir la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, G-CSF y GM-CSF), quimiocinas (CXCL1, CXCL5, IL-8, CCL2 y CCL7), péptidos antimicrobianos (defensinas y proteínas S100) y metaloproteinasas de matriz (MMP1, MMP3 y MMP13) de fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales. También promueve la granulopoyesis y recluta neutrófilos en los sitios inflamatorios (5). Su desregulación promueve la osteoclastogénesis, la cual estimula la expresión de RANKL por las células osteoblásticas, a través de la interacción con su receptor. A su vez IL17A inhibe la diferenciación osteoblástica por medio de la regulación a la baja de los genes involucrados

en la vía Wnt, incluyendo Axin2, Wisp1 y Bmp4. Adicionalmente, la IL17 induce la actividad NF- κ B en los osteoblastos, lo que puede inhibir una función diferenciada de estas células, impidiendo la formación ósea y conllevando a la reabsorción. La pérdida ósea se induce al incrementar citoquinas pro osteoclastogénicas incluyendo TNF α y RANKL, producidas por el osteoblasto desencadenando una destrucción ósea periimplantar (6).

La IL-17 es una citoquina proinflamatoria muy versátil, determinante para una variedad de procesos, que incluyen la defensa del huésped, la reparación de tejidos, la patogénesis de la enfermedad inflamatoria y la progresión del cáncer (12). Se encuentra presente tanto en la protección inmunológica como en la inmunopatología de enfermedades principalmente inflamatorias, por la reciente descripción de diferentes subperfiles de los linfocitos Th17 (Th17/Th1, Th17 efectores y Th17 reguladores) (13).

La patogenia de la periimplantitis ha venido siendo estudiada *in vitro* e *in vivo*, tratando de entender el comportamiento progresivo y relativamente rápido de la enfermedad. Se han atribuido diferentes factores locales y sistémicos relacionados, uno de estos han sido el aumento de ciertas citoquinas, como la IL-17 (18). Por ejemplo, Darabi, et al., (2013) midieron la concentración de IL-17 en fluido crevicular en pacientes con periimplantitis comparados con pacientes con implantes sanos. Se encontró una relación entre variables clínicas como profundidad al sondaje y sangrado en pacientes que presentaron periimplantitis, con un aumento en la IL-17 del fluido crevicular de estos pacientes. En contraste, Rezazadeh et al (2019), al analizar fluido crevicular encontró un aumento estadísticamente significativo de IL17 para grupo de implantes con mucositis, mientras que los niveles más altos de IL10 se encontraron en el grupo con periimplantitis (7).

Aunque a la IL-17 se la han atribuido funciones proinflamatorias, la reciente descripción de subperfiles de linfocitos Th17 con capacidad regulatoria permite la investigación en el área, pues la evidencia sigue siendo poco concluyente con relación a la función de la IL-17 en enfermedad periimplantaria. De ahí que, esta revisión pretenda analizar la influencia de la IL-17 en la progresión de la periimplantitis basados en la literatura actual entendiendo las

posibles funciones de esta citoquina en esta entidad patológica, y si se puede tomar como un posible indicador clínico para mejorar terapéuticas a futuro.

2. Metodología

El texto de revisión se estructuró de acuerdo con las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

2.1 Tipo de estudios y participantes

Las publicaciones seleccionadas para la revisión sistemática de la literatura parten de la pregunta PICO planteada (P: Pacientes con enfermedad peri implantar, I: Presencia de IL17, C: implantes sanos vs implantes con periimplantitis, O: Cambios presentados en tejidos periimplantares). Evidencia científica publicada desde el año 2011 al 2022.

2.2 Criterios de selección

2.2.1 Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos controlados, casos y controles, cohortes transversales.
- Idioma inglés
- Estudios publicados en humanos
- Artículos de investigación publicados entre los años 2011 y 2022

2.2.2 Criterios de exclusión

- Estudios con pacientes sistémicamente comprometidos.
- Estudios con pacientes fumadores
- Estudios donde no se cuantifica la IL-17.

2.3 Estrategia de búsqueda

La búsqueda de las publicaciones para la ejecución del presente trabajo de investigación se realiza en motores de búsqueda de revistas indexadas: Pubmed, Ebscohost, Embase, Cochrane.

2.3.1 Términos de búsqueda

Español	Ingles
Infección periimplantaria	Periimplant infection
Periimplantitis	Periimplantitis
Enfermedad periimplantaria	Periimplant disease
Interleuquina 17	Interleukin-17
IL17	IL17

Tabla 1. Términos MESH utilizados en la búsqueda de literatura.

2.3.2 Algoritmo de búsqueda

(((((periimplant infection) OR (peri-implant infection)) OR (periimplantitis)) OR (peri-implantitis)) OR (periimplant disease)) OR (peri-implant disease)) AND (Interleukin-17)

2.4 Selección de los estudios

Búsqueda de información científica en bases de datos de forma independiente por tres investigadores (AC, LG, AR). Si existía alguna diferencia entre los tres investigadores, un investigador experto solucionaría (OT). Se obtuvo un índice de kappa de 0.86. Estudios que parecen cumplir con los criterios de inclusión, o aquellos con información escasa en el título y resumen para tomar una decisión, fueron seleccionados para la evaluación de texto completo, que fue realizado de forma independiente por los mismos tres revisores, para determinar la elegibilidad del estudio. Los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se sometieron a una evaluación de validez y extracción de datos. Las razones para rechazar los estudios se registraron individualmente.

2.5 Recolección de datos

Los datos fueron sustraídos de forma independiente por los tres investigadores (AC, LG, AR). Si existía alguna diferencia entre los tres investigadores, un investigador experto solucionaría (OT). Los datos fueron consignados de acuerdo con la matriz de análisis elaborada.

2.6 Riesgo de sesgo

Para la evaluación del sesgo de los estudios se utilizaron las guías de riesgo de sesgo Newcastle-Ottawa para los estudios de cohorte. Se clasifican de la siguiente forma:

Para Newcastle-Ottawa

Bajo riesgo de sesgo: 3 o 4 estrellas en el dominio de selección, 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad, 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición.

Indefinido riesgo de sesgo: 2 estrellas en el dominio de selección, 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad, 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición.

Alto riesgo de sesgo: 0 o 1 estrella en el dominio de selección, 0 estrellas en el dominio de comparabilidad, 0 o 1 estrellas en el dominio de resultado/exposición.

3. Resultados

A través de la búsqueda electrónica se identificaron 43 artículos, para un total de 32 citas luego de la eliminación de duplicados.

Tras la exclusión de 7 publicaciones en función por títulos, quedaron 25 estudios para la evaluación. Después de la exclusión de 10 estudios basados en el resumen, se evaluaron 15 estudios texto completo, quedaron 7 estudios para la revisión sistemática (Figura 1).

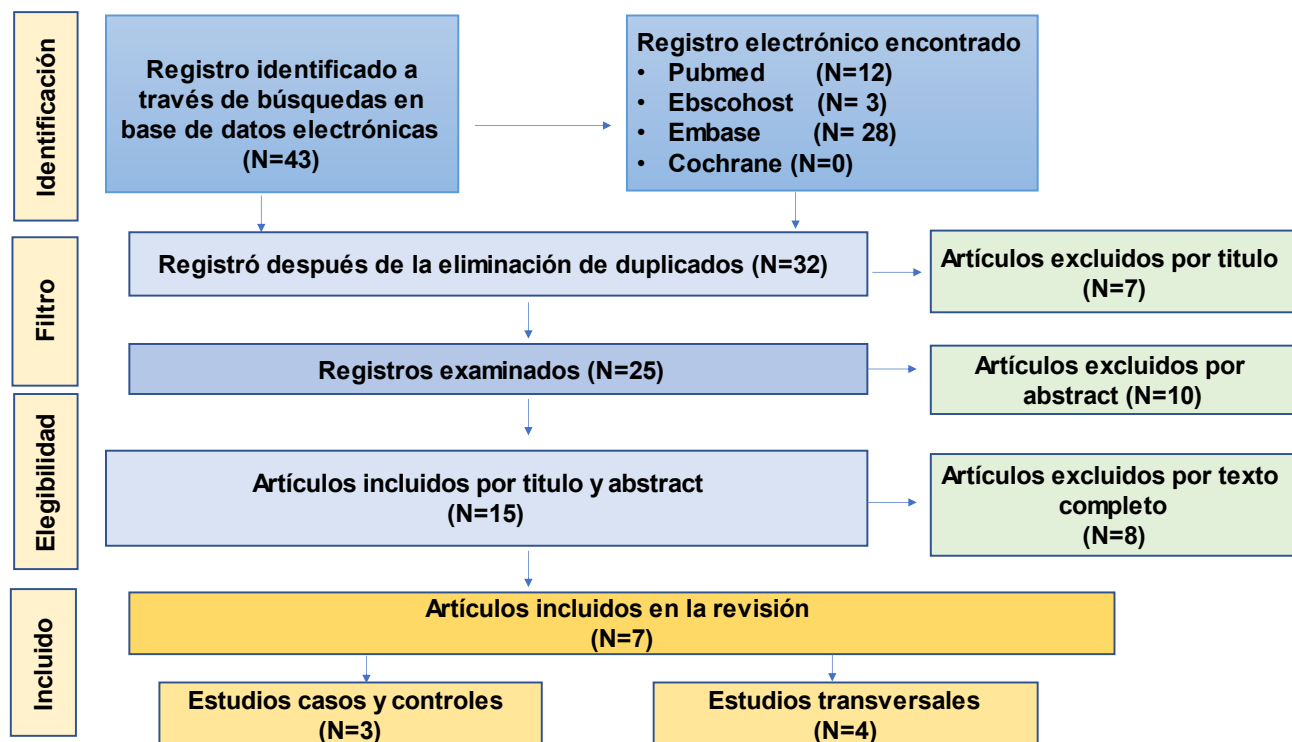


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de información.

Los estudios escogidos y sus características se resumen en la Tabla 2. De forma general, los 7 artículos finales (4 estudio transversal y 3 de casos y controles) reportan aumento de citoquinas proinflamatorias asociadas a enfermedades periimplantarias el eje principal es la presencia de IL17. Sin embargo, se evalúan citoquinas tales como: IL1, IL6, IL8, IL10, IL12, IL17, IL33, TNF α , TGF β , evaluadas en liquido crevicular sangre periférica y biopsias de tejido periimplantario.

Título de artículo	Autor	Publicado en y año	Diseño de investigación	Método	Lugares de medición y citoquinas encontradas	Implantes sanos o pacientes sanos	Enfermedad periimplantar	Técnica utilizada para evaluar citoquina	Resultado de citoquinas
IL-17 gene polymorphism is associated with chronic periodontitis and peri-implantitis in Iranian patients: a cross-sectional study	Mahdi Kadkhodazadeh, Zahra Baghani, Ahmad Reza Ebadian, Navid Youssefi, Amir Reza Mehdizadeh, and Niloofar Azimi	Immunological investigations Año 2013	Estudio transversal	197 pacientes entre pacientes periodontales, periimplantares y sanos. Se recolecta 5 cc de sangre, encontrando genotipo CC mas alto en pacientes periimplantares a comparacion de los otros grupos.	Sangre (0,5cc); IL-17R	84 individuos sanos	75 periodontitis cronica y 38 periimplantitis	Competitive Allele Specific PCR (KASP)	Mayor frecuencia de genotipo CC comparado con CA y AA en grupos de periimplantitis, periodontitis y salud
Transforming growth factor- β , interleukin-17, and IL-23 gene expression profiles associated with human peri-implantitis.	Gustavo Pereira, Mardegan Jamil Awad Shibli, Leandro Amadeu Roth, Marcelo Faveri, Gabriela Giro, Marta Ferreira Bastos	Clinical oral implants research Año 2017	Estudio transversal	En este estudio se incluyeron tejidos blandos periimplantarios de 40 sujetos, y se utilizó la PCR en tiempo real (RT-PCR) para definir el perfil de expresión de los genes IL-17, IL-23 y TGF- β .	Biopsias de tejido periimplantar; Expresión genica de TGF-B, IL-17 e IL-23 asociados con la periimplantitis	20	20	Biopsias almacenadas en RNAlater	Altos niveles de TGF-B mRNA fueron observados en biopsias tomadas de grupo control. Niveles de IL-23 mRNA incrementaron en grupos con periimplantitis. Sin diferencias significativas para presencia de IL-17 mRNA
Interleukin - 17 and Interleukin-10 as Inflammatory and Prevention Biomarkers in Periimplant Diseases.	Rezazadeh F Mohammadi M Farhad SZ;	International journal of preventive medicine Año 2019	Casos y controles	51 pacientes, entre pacientes sanos con mucositis periimplantar y periimplantitis. Se recolecta liquido crevicular y se mide la cantidad de IL17 e IL10	Liquido crevicular IL-17 e IL-10	17	34	ELISA	Individuos con implantes sanos muestran menores niveles de IL-17 a comparación de los pacientes con periimplantitis

unicoc University of the Pacific - Colombia Evaluation of peri-implant mucosa: clinical, histopathological and immunological aspects.	Márcia Fernandes de Araújo, Antonio Ferreira Leão Filho, Gabriela Pegorari da Silva, Marcelo Luiz Ribeiro de Melo, Marcelo Henrique Napimoga, Denise Bertulucci Rocha Rodrigues, Polyanna Miranda Alves, Sanivia Aparecida de Lima Pereira	elsevier Archives of Oral Biology año 2014	Estudio transversal	Se recolectaron dos fragmentos de mucosa periimplantaria de 18 pacientes y se realiza análisis histológico e inmunohistoquímico. Se encuentra mayor densidad celular para TGF-β, IL-17 y CD31. Hubo una correlación negativa significativa entre la densidad de IL-17 y el porcentaje de colágeno.	Fragmentos de encia de 4x4mm TGF-B e IL-17	9	9	ELISA	Incremento de TGF-B, IL-17 y CD31 en pacientes con periimplantitis. Mayor densidad de exudado leucocitario
Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis.	Viviane O. Severino Marcelo H. Napimogabc Sanivia A. de Lima Pereira	elsevier Archives of Oral Biology año 2011	Casos y controles	Se recogió el líquido crevicular de 40 implantes de 25 pacientes, siendo 14 pacientes con periimplantitis y 11 sanos totalizando)	Líquido crevicular IL-6, IL-8, IL-10 e IL-17	11	14	ELISA	Mayor expresión de IL-17 en grupo con periimplantitis en comparación con implantes sanos. Incremento de IL-6 y 8 sin ser estadísticamente significativo en comparación con grupo sano. Grupo sano con incremento de IL-10 en comparación con grupo con periimplantitis sin diferencia estadísticamente significativa

Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-33 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis and peri-implantitis.	Viviane Oliveira Severino, Marcela Beghinia, Márcia Fernandes de Araújo, Marcelo Luiz Ribeiro de Melo, Camila Botelho, Miguel a Wellington, Francisco Rodrigues, Sanivia Aparecida de Lima Pereira	elsevier Archives of Oral Biology año 2016	Casos y controles	Se recogió liquido crevicular de 40 implantes de la siguiente manera: 10 pacientes con mucositis periimplantaria, 20 pacientes con periimplantitis y 10 pacientes sanos. Las muestras de liquido crevicular y saliva de glandula parótida recogidas de cada paciente se cuantificaron para IL-6, IL-10, IL-17 e IL-33 mediante un ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA)	Liquido crevicular IL-6, IL-10, IL-17 e IL-33	10 pacientes con implantes sanos	10 pacientes con mucositis y 20 pacientes con periimplantitis	ELISA	Los niveles de IL-6, IL-17 e IL-33 en liquido crevicular fueron significativamente mayores en el grupo de periimplantitis en comparación con el grupo sano. Los niveles de IL-17 e IL-33 en liquido crevicular fueron significativamente mayores en el grupo de grupo de mucositis periimplantaria que en el grupo sano. No hubo diferencias significativas al comparar los niveles de IL-6, IL-10 IL-17 e IL-33 en saliva de glandula parotida entre los grupos sano, de mucositis periimplantaria y de periimplantitis.
Comparison of the levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants.	Ehsan Darabi, Zeinab Kadkhoda, Aliakbar Amirzargar	iranian journal of allergy asthma and immunology Año 2013	Casos y controles	Se seleccionan 24 pacientes con periimplantitis y 18 individuos con implantes sanos. Se evalua cantidad del IL17 y TNF en liquido crevicular, encontrando mayor cantidad de ambas citoquinas en	Liquido crevicular. TNF- α and IL-17	18 pacientes con implantes sanos	24 pacientes con periimplantitis	ELISA	Los resultados de la prueba arrojan niveles de IL17 en periimplantitis y en el grupo control de 19.7 ± 16.0 y 14.5 ± 8.9 pg/sitio, respectivamente, en 40 segundos de muestreo. También el nivel

				pacientes periimplantarios					promedio de TNF α fue 38.9 $\pm$ 9.3 y 14.5 $\pm$ 8.9 pg/sitio en 40 segundos de muestreo, respectivamente. Una prueba t independiente muestra niveles para TNF- α e IL17 en líquido crevicular
--	--	--	--	-------------------------------	--	--	--	--	---

Tabla 2. Artículos incluidos.

3.1 Riesgo de sesgo

La calidad de los artículos y el riesgo de sesgo evaluado se representa en la tabla 4 según la guía Newcastle-Ottawa. Todos los artículos se clasificaron como RIESGO DE SESGO INDEFINIDO.

Estudios	Selección	Comparabilidad	Resultado Exposición	Conclusión
Severino 2011	★ ★	★ ★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Darabi 2013	★ ★	★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Kadkhodazadeh 2013	★ ★	★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Araujo 2014	★ ★	★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Severino 2016	★ ★	★ ★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Pereira 2017	★ ★	★ ★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Rezazadeh 2019	★ ★		★ ★	Riesgo de sesgo indefinido

Tabla 3. Valoración de calidad y riesgo, Resumen guía Newcastle-Ottawa para estudios de cohorte.

3.2 Resultados individuales por estudio

Severino et al (2011), realizan un estudio de casos y controles con una muestra de 25 pacientes: 11 pacientes sanos y 14 con periimplantitis, evaluaron IL6, IL8, IL10, e IL17 en líquido crevicular, con una prueba ensayo enzimático inmunoabsorbente (ELISA). Este estudio encontró mayor expresión de IL17 valor promedio (26pg/ µl) en grupo con periimplantitis vs implantes sanos (12pg/µl), con diferencias estadísticamente significativa.

Darabi et al (2013) realizan un estudio de casos y controles tomando 42 pacientes, se evaluaron 18 implantes sanos y 24 implantes con enfermedad periimplantar, se estudiaron las citoquinas TNF-α e IL17 en fluido crevicular, por medio de la prueba ELISA. En cuanto a los resultados de la prueba arroja

niveles de IL17 en periimplantitis y en el grupo control de 19.7 ± 16.0 y 14.5 ± 8.9 pg/sitio, respectivamente, en 40 segundos de muestreo. También el nivel promedio de $\text{TNF}\alpha$ fue 38.9 ± 9.3 y 14.5 ± 8.9 pg/sitio en 40 segundos de muestreo, respectivamente. Una prueba t independiente muestra niveles para $\text{TNF-}\alpha$ e IL17 en líquido crevicular significativamente mayor en el grupo de periimplantitis comparado con grupo control.

Severino et al (2016), realiza un estudio de casos y controles, con una muestra de 40 implantes: 10 implantes sanos, 10 con mucositis y 20 con periimplantitis, se evaluó la IL6, IL10, IL17 e IL33 en líquido crevicular y saliva parotídea mediante la prueba ensayo enzimático inmunoabsorbente (ELISA). Analizando las muestras inmunohistoquímicas en líquido crevicular, se obtiene como resultado niveles de IL17 significativamente mayores en el grupo de mucositis (580pg/ μ l) vs periimplantitis (500pg/ μ l). IL-17 e IL-33 se encontraron aumentadas en pacientes con mucositis, contribuyendo a los procesos inflamatorios de la enfermedad.

Rezazadeh et al (2019), realizaron un estudio de casos y controles donde toma como muestra 51 pacientes: 17 con implantes sanos, 17 con mucositis y 17 con periimplantitis, con periodo de rehabilitación de 1 a 5 años. Se realizó un ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA), para medir la cantidad de IL17 e IL10 en líquido crevicular. Obteniendo los siguientes valores promedios de IL17 en líquido crevicular: implantes sanos (5.8 ± 0.5 ng/dL), mucositis (57.7 ± 14.6 ng/dL), periimplantitis (19.9 ± 10.3 ng/dL). IL10 se encontró aumentada en el grupo con periimplantitis (56.5 ± 16.4 ng/dL), siendo significativamente mayor en comparación con los dos grupos restantes ($p < 0.001$). Los autores concluyen que las citoquinas IL17 e IL10 aumenta en pacientes con periimplantitis en comparados con tejidos periimplantarios sanos.

Kadkhodazadeh et al (2013) realizaron un estudio transversal, evaluando a 197 pacientes de ellos 84 individuos sanos, 75 pacientes con periodontitis crónica y 38 pacientes con periimplantitis. Se estudió el polimorfismo de IL17A, teniendo un total de 197 muestras, extrayendo 0.5 cc de sangre de cada paciente, utilizando la prueba KASP (competitive allele specific PCR) dando como resultado mayor frecuencia de genotipo CC, comparado con CA y AA en grupos de periimplantitis, periodontitis y salud. Se concluye que el genotipo CC del polimorfismo IL-17 puede contribuir a la patogenia de la periimplantitis y la periodontitis.

Fernandes et al (2014) realizan un estudio transversal teniendo como muestra 18 pacientes, 9 pacientes sanos y 9 con periimplantitis, los implantes analizados debían estar en función por al menos 6 meses, evaluando la presencia de $\text{TGF-}\beta$ e IL17 en biopsias de tejido periimplantar de 4 x 4 mm, se realiza un análisis histopatológico para identificar: procesos inflamatorios, hemorragia y necrosis, análisis

microscópico morfométrico para identificar el porcentaje de fibras colágenas, análisis inmunohistoquímico de TGF- β e IL17 en grupo control y prueba ensayo enzimático inmunoabsorbente (ELISA) para determinar niveles de IL 13.

Como resultado se observa un incremento de TGF- β e IL17 en pacientes con periimplantitis, al analizar la densidad de leucocitos inmunoteñidos con anti IL17 (23 leucocitos/mm²) y anti TGF- β (10leucocitos/mm²) siendo estadísticamente significativo. Igualmente se encontró mayor densidad de exudado leucocitario (110 leucocitos/mm²), sin ser estadísticamente significativo.

Este estudio demostró que en pacientes con periimplantitis hubo mayor presencia de TGF- β e IL-17 en los cortes histológicos, en comparación con pacientes sanos con diferencia estadísticamente significativa. Los pacientes del grupo implantes sanos mostraron una mayor expresión de IL-13 (10pg/ml) comparados con los pacientes del grupo periimplantitis (5pg/ml) con una diferencia estadísticamente significativa

Pereira et al (2017) realiza un estudio transversal con una muestra de 40 pacientes: 20 con implantes sanos y 20 con periimplantitis, se estudia expresión génica de TGF- β , IL17 e IL23 con relación a periimplantitis, tomando biopsia de tejido periimplantar. Se obtuvo como resultado pérdida ósea radiográfica 4.4 veces mayor en el grupo de prueba comparado con el grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$), la presencia de TGF- β fue inversamente proporcional a la pérdida ósea ($p < 0.0002$). La expresión génica para TGF- β se encontró incrementada para el grupo control ($p < 0.0001$). La expresión de IL17 en relación con un gen de referencia gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa no fue estadísticamente significativa para ninguno de los dos grupos. Los resultados muestran una respuesta predominante de Th17 y una respuesta disminuida por parte de Treg en los tejidos con periimplantitis comparados con los tejidos sanos.

Los principales datos recolectados de los artículos seleccionados se resumen a continuación:

Estudio	IL17 en salud periimplantar	IL17 en mucositis	IL17 en periimplantitis	Tipo de prueba
Darabi 2013	14.5 ± 8.9 pg/sitio (liquido crevicular)	No reporta	19.7 ± 16.0 pg/sitio (liquido crevicular)	ELISA
Rezazadeh 2019	5.8 ± 0.5 ng/dL (liquido crevicular)	57.7 ± 14.6 ng/dL (liquido crevicular)	19.9 ± 10.3 ng/dL (liquido crevicular)	ELISA
Severino 2011	12 pg/ µl (liquido crevicular)	No reporta	26 pg/ µl (liquido crevicular)	ELISA
Severino 2016	No reporta	580 pg/µl (liquido crevicular)	500 pg/µl (liquido crevicular)	ELISA
Fernandes 2014	No reporta	No reporta	23 leucocitos/mm ² (biopsia tejido periimplantar)	ELISA

Tabla 4. Resumen de mediciones informadas en los artículos. Aclaración: Los artículos de Kadkhodazadeh et al., (2013) y Pereira et al., (2017) no son agregados en la tabla debido a que evalúan expresión génica en tejidos periimplantarios, sin medición de IL17 en liquido crevicular.

4. Discusión

Existe un número creciente de pacientes con implantes dentales cuando se presenta como solución al edentulismo, siendo así dicho tratamiento, conlleva a un aumento en la probabilidad de tener alguna enfermedad periimplantaria (18). Dichas enfermedades se desencadenan por el acúmulo de biopelícula alrededor del implante, lo que produce una respuesta inmune específica e inespecífica, que continúa con la producción y secreción de mediadores inflamatorios con el fin de promover la protección tisular; sin embargo, el daño de los tejidos circundantes en el lugar de la injuria es inminente asociado a la cronicidad de la enfermedad (7).

IL-17 es una familia de citocinas liberadas por un subconjunto especializado de células T CD4, denominadas células Th17. Después de la primera clonación de IL-17A (comúnmente designada como IL-17), se describieron otras citocinas estructuralmente relacionadas (IL-17B a IL-17E) denominándose parte de la familia IL-17. Al unirse a su receptor, IL-17 inicia una señalización única que requiere unas proteínas adaptadoras como Act1 y TRAF6 para regular la expresión génica. El papel de la IL-17 en la regulación del metabolismo óseo se demostró por primera vez en la artritis reumatoide, en la que la IL-17 del líquido sinovial generó osteoclastogénesis (39). El papel pro-osteogénico de IL-17 se ha demostrado en humanos en células madre mesenquimales (40). Sin embargo, según Kim et al (2020) los siguientes estudios informaron datos contradictorios, en los que IL-17 estimuló la diferenciación osteogénica en células C2C12 y células MC3T3, mientras inhibía en células madre del ligamento periodontal humano y en células calvariales de rata, lo que sugiere que el efecto proosteogénico de la IL-17 podría ser específico según el tipo de célula específico (41). Por otra parte, autores como Zhang et al (2021) demostraron en un modelo animal que la IL-17F promovió la proliferación, diferenciación y mineralización aumentando factores relacionados con la osteogénesis, incluida la proteína morfogenética ósea-2, factor de transcripción relacionado con Runt-2 (Runx2) y Osterix, el factor Noggin regulado a la baja en comparación con el grupo control. Los niveles de expresión del ARNm de los receptores IL-17RA e IL-17RC aumentaron en osteoblastos tratados con IL-17F comparados con los controles (42).

Es necesario tener presente que esta investigación muestra un panorama global relacionado particularmente con la IL-17, sin embargo, la inmunopatogénesis de estas entidades inflamatorias involucra otras células y citocinas. Por ejemplo, recientemente autores como Galarraga et al (2021) demostraron en un estudio inmunohistoquímico que los macrófagos revelan una mayor expresión para el fenotipo inflamatorio M1 y, en consecuencia, una mayor proporción M1/M2 particularmente en sitios avanzados de periimplantitis (43). Todo esto permite sugerir entonces, que la terapéutica de la enfermedad periimplantaria pueda tener un enfoque similar al actual en el tratamiento periodontal: regulación de la respuesta inmune. No obstante, los protocolos actuales antiinfecciosos comunes para estas dos entidades han resultado ser insuficientes para periimplantitis con beneficios sólo a corto plazo, pues algunas de estas intervenciones muestran una tasa de recurrencia del 100% después de 12 meses (44). Por lo anterior, autores como Kotsakis et al (2021) sugiere que la periimplantitis debería ser entendida de una forma diferente, aun pudiéndose explicar bajo un modelo inflamatorio parecido. Estos autores sugieren la necesidad de tener presente que ningún metal o aleación es completamente inerte *in vivo* y que la corrosión o tribocorrosión del metal a través del tiempo pueden llegar a influir

sobre la respuesta inmune del hospedero y sugieren la necesidad de un modelo adaptado a entender y generar una terapéutica específica para los implantes dentales (45).

Teniendo en cuenta los estudios analizados en la presente revisión, se pueden resaltar algunas similitudes. En los estudios de Darabi et al (2013), Severino et al (2011 y 2016) y de Rezazadeh (2019), se encuentra un aumento significativo en la concentración de IL-17 de los tejidos periimplantarios en pacientes con diagnóstico de periimplantitis, comparados con tejidos en salud, adicional a otras citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α . Este aumento en la concentración de IL-17 puede asociarse entonces a la progresión de la enfermedad en una relación directamente proporcional, según sugieren los estudios.

Uno de los hallazgos clave para entender por qué se aumenta o no la IL-17, y su papel en la patogénesis periimplantaria, fue encontrado por Rezazadeh et al (2019), quienes concluyeron que los niveles más altos de IL-10 e IL-17 se encontraron en el grupo de periimplantitis comparados con el grupo de implantes sanos. Sin embargo, al comparar las enfermedades periimplantarias, se encuentra mayor concentración de IL17 en mucositis vs periimplantitis, sin tener una evidencia clara del porqué se presenta dicho comportamiento. Estos resultados podrían estar relacionados con la regulación fisiológica necesaria por parte del sistema inmune, en respuesta a una patología potencialmente crónica como lo son las enfermedades periimplantares. La activación de linfocitos T y la diferenciación de sus subfamilias se hacen presentes en los procesos inflamatorios, teniendo una alta influencia por parte de citoquinas pro y antiinflamatorias.

Se puede sugerir que el desbalance Th17/Treg reportado en la literatura para otras patologías inflamatorias, pudiera llegar a aplicarse en la patogenia de la enfermedad peri implantar. Las células Th17 y Treg están relacionadas a través de su diferenciación y en la inhibición de la función mutua. Comparten una vía de señalización común mediada por TGF- β . Los estudios han demostrado que, en presencia de IL-6 o IL-21 (con TGF- β), las células T CD4⁺ vírgenes se diferencian en células Th17. Sin embargo, las células T CD4⁺ vírgenes se diferencian en células Treg en ausencia de citoquinas proinflamatorias (30).

Las células T son linfocitos que juegan un papel fundamental en la inmunidad mediada por células. Se dividen en diferentes subpoblaciones, dependiendo de su función, tales como Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, células T ayudadoras foliculares, y células T reguladoras (Treg). Los linfocitos TCD4⁺ son conocidos por su participación central en la respuesta de defensa del hospedero frente a los diferentes tipos de patógenos. Se ha demostrado que las células Th se dividen en diferentes subpoblaciones de células efectoras, y los estudios dirigidos a estas células pueden permitir el desarrollo de procesos que

prevengan la causa natural de varias enfermedades asociadas con la respuesta inmune al bloquear las señales que dirigen la formación de diferentes fenotipos celulares Th, como en el caso de la respuesta inflamatoria crónica. En este contexto, las células Th del tipo Th1 y Th17 se han asociado con trastornos inflamatorios crónicos, mientras que la subpoblación Treg actúa en la regulación de la actividad de otras subpoblaciones (31).

Estas células Treg participan principalmente en diversas enfermedades inmunitarias al secretar citocinas antiinflamatorias, como TGF- β e IL-10, que suprimen la actividad celular inmunitarias y, por lo tanto, controlan la inflamación. Según su origen, las células T reguladoras naturales (nTreg) se generan principalmente en el timo (tTreg) o generarse extra-tímicamente en la periferia (pTreg) *in vivo* (32). Una vez que se rompe este equilibrio, se producirán una serie de enfermedades autoinmunes, como por ejemplo la enfermedad intestinal inflamatoria. En esta enfermedad, las células Th17 desarrollan un papel importante en la patogenia al haberse demostrado que en comparación con los de personas sanas, los infiltrados de Th17 son mayores en pacientes que tienen la enfermedad y se asocia a que las células Treg y su mecanismo inhibitorio son esenciales para inhibir la inflamación intestinal espontánea, mejorando la sintomatología. Se ha sugerido entonces que la deficiencia de células Treg puede ser el eslabón central en la patogenia de enfermedades autoinmunes o inflamatorias (33). Este desbalance Th17/Th1 también se ha relacionado con enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, y enfermedad del hígado graso (34).

También se asume una actividad antiinflamatoria importante, con el fin de controlar la progresión de la enfermedad. Con relación a lo encontrado en la presente revisión, sería posible también entender que, aunque el aumento de la IL-17 es fundamental para la progresión de la enfermedad periimplantaria, también cobra importancia de forma paralela, la liberación de IL-10 como forma de contrarrestar la pérdida ósea asociada al proceso inflamatorio. Sin embargo, se debe tener presente las condiciones anatómicas peri implantares, en donde la ausencia de ligamento periodontal y de cemento radicular, además de la inexistencia de fibras gingivales, hace que la progresión sea mayor sin que pueda contrarrestarse efectivamente mediante los mecanismos inmunológicos mencionados previamente (36).

Esto puede ser también corroborado por autores como Giro et al (2020) quienes evaluaron en biopsias de tejido periimplantario el mRNA para la expresión de ROR γ T y FoxP3. Se detectaron mayores niveles de expresión génica de los factores de transcripción ROR γ T y FoxP3 en los tejidos afectados por periimplantitis en comparación con tejidos sanos. En cuanto a la expresión génica de IL-10, el grupo con periimplantitis mostró una diferencia estadísticamente significativa en la comparación con el grupo

control ($p < 0.0001$). También se obtuvieron resultados similares para la expresión génica de IL-21, demostrando altos niveles en el grupo de periimplantitis, comparado con el grupo de control. Este estudio sugiere que, en la periimplantitis, el aumento de los niveles de los factores de transcripción estudiados ROR γ T y FoxP3 se relacionaron con la existencia de células con el fenotipo FOXP3+ROR γ T+, que pueden asociarse con la existencia de un perfil híbrido Th17/Treg con un patrón de respuesta mixto y la consiguiente evolución de la enfermedad (31).

Yang et al (2022), presentan un imbalance Th17/Treg en patologías como la aterosclerosis, pero demostrando que en pacientes que también tenían enfermedad periodontal, la infección por *P.gingivalis* tuvieron un número significativamente menor de células Treg periféricas vs un incremento en las Th17, verificado a su vez por una regulación a la baja del FoxP3 y una regulación a la alta de ROR γ t. A su vez, la expresión de TGF β 1 e IL10 disminuyó y la IL-17A se incrementó la expresión en presencia de *P. gingivalis*. Igualmente se evidenció una alteración en la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) que puede ser una proteína clave reguladora del equilibrio Th17/Treg. IDO se expresa principalmente en las células presentadoras de antígenos profesionales y es la enzima limitante de la velocidad del catabolismo del triptófano (Trp) a través de la vía de la quinurenina (Kyn). La actividad de IDO puede evaluarse utilizando la relación Kyn/Trp. Un metabolito IDO puede inhibir la diferenciación de células Th17 e induce la diferenciación de células T vírgenes hacia Treg (38).

Por otro lado, es necesario destacar el papel dual reportado en la literatura de la IL-17 en procesos fisiológicos y patológicos. El papel más significativo de la IL-17 en la inmunidad frente a la infección se efectúa al influir en los neutrófilos en el sitio de la infección y al activar los macrófagos (7). La IL17 tiene un aparente rol protagónico en la pérdida ósea periimplantaria, induciendo la osteoclastogénesis e inhibiendo la producción ósea. A su vez, incrementa las citoquinas osteoclastogénicas, incluyendo TNF α y RANKL, producidas por los osteoblastos. Además, inhibe la diferenciación tardía de osteoblastos mediante la regulación a la baja de genes implicados en la vía Wnt, incluidos Axin2, Wisp1 y Bmp4. A su vez IL17 acelera la formación ósea en la cicatrización temprana de fracturas al promover la proliferación y diferenciación osteoblástica de las células progenitoras mesenquimales y actúa junto con BMP-2 para aumentar la formación ósea (6).

Si bien el análisis de estas citocinas como la IL-17 es importante, otros autores como Martins LRL et al., (2022) muestran que mayores niveles de expresión génica del factor de transcripción AhR y de IL-6 fueron presentes en los tejidos blandos de los pacientes con periimplantitis. Se puede inferir también que la condición disbiótica presente alrededor de los implantes con periimplantitis, exacerbó el proceso inflamatorio. En los tejidos periimplantarios, la baja la expresión de genes de IL-22 podría implicar

una alteración en la modulación del sistema inmunológico a nivel de mucosas (46). Esto implica un análisis integral de esta patología.

5. Conclusión

1. Los enfoques de múltiples estudios *in vivo* han demostrado que la enfermedad periimplantar presenta componentes inmunológicos compartidos con enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas.
2. Algunos autores han demostrado que la enfermedad periimplantar tiene un predominio de IL17, lo cual explicaría la destrucción ósea en esta condición, al estimular la activación del sistema RANK-RANKL, permitiendo la diferenciación de osteoclastos.
3. Algunos estudios afirman que IL10 se encuentra aún más alta en periimplantitis, esto explicado debido al intento de controlar la respuesta potencialmente destructiva en el tejido inflamado alrededor de los implantes dentales.

El entendimiento de la enfermedad periimplantaria debe seguir siendo estudiado, pues, aunque comparte una vía inflamatoria común con otras patologías, es necesario tener presente que esta es derivada de un biomaterial como el titanio, cuyas características y comportamiento puede influir sobre la fisiopatología de estas entidades, diferente a otras condiciones inflamatorias con las cuales ha reportado similitud que son de carácter autoinmune. Además, el concebir de los niveles de IL-17 e IL-10 pueden ser sólo una parte de la compleja entramada inmunológica que concierne a la implantación de un biomaterial funcional en boca.

6. Limitaciones

Dentro de las limitaciones de los estudios podemos nombrar la reducida cantidad de estudios sobre IL-17 en enfermedad periimplantar, aunque puede ser un marcador bioquímico para el diagnóstico y la prevención de la enfermedad periimplantaria, se necesitan más estudios que permitan indicar los valores indicativos de salud y enfermedad periimplantaria, por lo cual se debe tener precaución al momento de tomar dichos estudios para evaluaciones clínicas. Por ello es importante estandarizar los criterios de los sujetos evaluados, el diagnóstico de periimplantitis y el manejo de los métodos escogidos por cada estudio para la recolección de líquido crevicular.

Bibliografía

1. Pjetursson BE, Heimisdottir K. Dental implants – are they better than natural teeth? Eur J Oral

Sci. 2018;126(13):81–7.

2. Xiao-jing HU, Lu LIN. Prevalence of peri-implantitis and peri-implant mucositis within 15 years of implant placement. *Shanghai J Stomatol.* 2021;30(3):292–6.
3. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol.* 2018;45(August 2017):S237–45.
4. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. *Methods Mol Biol.* 2018;1803:57–79.
5. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members. *Immunity* [Internet]. 2011;34(2):149–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2011.02.012>
6. Huang Z, Pei X, Graves DT. The Interrelationship Between Diabetes, IL-17 and Bone Loss. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(1):23–31.
7. Zahra S, Rezazadeh F, Mohammadi M. Interleukin – 17 and Interleukin-10 as Inflammatory and Prevention Biomarkers in Periimplant Diseases. *Int J Prev Med.* 2019;10.
8. Howe MS, Keys W, Richards D. Long-term (10-year) dental implant survival: A systematic review and sensitivity meta-analysis. *J Dent* [Internet]. 2019;84(December 2018):9–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.03.008>
9. M. WR. Inmunología de rojas. *Inmunología De Rojas.* 2017. 365–385 p.
10. Kumar V, K.Abbas A, C.Aster J. *Patología Humana.* 2018. 99–117 p.
11. Tafur Gallego DJ. Diferencia en la prevalencia de enfermedad periimplantar entre pacientes con y sin terapia de mantenimiento. *Univ Nac Colomb.* 2017;93(I):259.
12. Rex DAB, Dagamajalu S, Gouda MM, Suchitha GP, Chanderasekaran J, Raju R, et al. A comprehensive network map of IL-17A signaling pathway. *J Cell Commun Signal* [Internet]. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12079-022-00686-y>
13. Abusleme L, Moutsopoulos NM. IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral Dis.* 2017;23(7):854–65.
14. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2018;45(June

2016):S246–66.

15. Liaw K, Delfini RH, Abrahams JJ. Dental Implant Complications. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2015;36(5):427–33.
16. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine* [Internet]. 2011;53(1):8–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2010.08.013>
17. Probst LF, Vanni T, Cavalcante D de FB, Silva ET da, Cavalcanti YW, Passeri LA, et al. Cost-effectiveness of implant-supported dental prosthesis compared to conventional dental prosthesis. *Rev Saude Publica*. 2019;53:1–13.
18. Severino VO, Beghini M, de Araújo MF, de Melo MLR, Miguel CB, Rodrigues WF, et al. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-33 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2016;72:194–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.08.021>
19. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: Cytokines, receptors and signaling. *Cytokine* [Internet]. 2013;64(2):477–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2013.07.022>
20. Ramani T, Auletta CS, Weinstock D, Mounho-Zamora B, Ryan PC, Salcedo TW, et al. Cytokines: The Good, The Bad and the Deadly. *Int J Toxicol*. 2015;34(4):355–65.
21. Suzuki JB, Terracciano-Mortilla LD, Misch CE. Maintenance of Dental Implants [Internet]. Second Edition. *Dental Implant Prosthetics*. Elsevier Inc.; 2015. 964–981 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-07845-0.00035-X>
22. Zhu J, Chu W, Luo J, Yang J, He L, Li J. Dental Materials for Oral Microbiota Dysbiosis: An Update. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12(June):1–20.
23. Robertson K, Shahbazian T, MacLeod S. Treatment of Peri-Implantitis and the Failing Implant. *Dent Clin North Am*. 2015;59(2):329–43.
24. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 2019;50(4):892–906.
25. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med*. 2016;22(3):230–41.

26. Li X, Bechara R, Zhao J, McGeachy MJ, Gaffen SL. IL-17 receptor–based signaling and implications for disease. *Nat Immunol* [Internet]. 2019;20(12):1594–602. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-019-0514-y>
27. De Araújo MF, Filho AFL, Da Silva GP, De Melo MLR, Napimoga MH, Rodrigues DBR, et al. Evaluation of peri-implant mucosa: Clinical, histopathological and immunological aspects. *Arch Oral Biol*. 2014;59(5):470–8.
28. Puerta-Arias JD, Mejía SP, González A. The Role of the Interleukin-17 Axis and Neutrophils in the Pathogenesis of Endemic and Systemic Mycoses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10(December):1–15.
29. Zhao Y, Liu Z, Qin L, Wang T, Bai O. Insights into the mechanisms of Th17 differentiation and the Yin-Yang of Th17 cells in human diseases. *Mol Immunol* [Internet]. 2021;134(January):109–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.03.010>
30. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235–8.
31. Giro G, Tebar A, Franco L, Racy D, Bastos MF, Shibli JA. Treg and TH17 link to immune response in individuals with peri-implantitis: a preliminary report. *Clin Oral Investig*. 2021;25(3):1291–7.
32. Yan J Bin, Luo MM, Chen ZY, He BH. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2020;2020.
33. Velikova TV, Miteva L, Stanilov N, Spassova Z, Stanilova SA. Interleukin-6 compared to the other Th17/Treg related cytokines in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2020;26(16):1912–25.
34. Zhang S, Gang X, Yang S, Cui M, Sun L, Li Z, et al. The Alterations in and the Role of the Th17/Treg Balance in Metabolic Diseases. *Front Immunol*. 2021;12(July):1–14.
35. Wang W, Wang X, Lu S, Lv H, Zhao T, Xie G, et al. Metabolic Disturbance and Th17/Treg Imbalance Are Associated With Progression of Gingivitis. *Front Immunol*. 2021;12(June):1–15.
36. Fu JH, Wang HL. Breaking the wave of peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 2020;84(1):145–60.

37. Okui T, Aoki Y, Ito H, Honda T, Yamazaki K. The presence of IL-17+/FOXP3+ double-positive cells in periodontitis. *J Dent Res*. 2012;91(6):574–9.
38. Yang J, Hao T, Liu Y, Huang J, Wu W, Wu J, et al. Th17/Treg balance and indoleamine 2,3 dioxygenase activity in periodontitis-associated atherosclerotic patients. *J Int Med Res*. 2022;50(2).
39. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 1999;103(9):1345–52.
40. Huang H, Kim HJ, Chang EJ, Lee ZH, Hwang SJ, Kim HM, et al. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: Implications for bone remodeling. *Cell Death Differ* [Internet]. 2009;16(10):1332–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2009.74>
41. Kim HJ, Seo SJ, Kim JY, Kim YG, Lee Y. IL-17 promotes osteoblast differentiation, bone regeneration, and remodeling in mice. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2020;524(4):1044–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.054>
42. Zhang N, Cui M, Liu X, Yu L, Zhao X, Cao L, et al. IL-17F promotes osteoblastic osteogenesis via the MAPK/ERK1/2 signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2021;22(4):1–8.
43. Galarraga-Vinueza ME, Obreja K, Ramanauskaite A, Magini R, Begic A, Sader R, et al. Macrophage polarization in peri-implantitis lesions. *Clin Oral Investig*. 2021;25(4):2335–44.
44. Esposito M, Grusovin MG, Kakis I, Coulthard P, Worthington H V. Interventions for replacing missing teeth: Treatment of perimplantitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2).
45. Kotsakis GA, Olmedo DG. Peri-implantitis is not periodontitis: Scientific discoveries shed light on microbiome-biomaterial interactions that may determine disease phenotype. *Periodontol* 2000. 2021;86(1):231–40.
46. Martins LRL, Grzech-Leśniak K, Castro Dos Santos N, Suárez LJ, Giro G, Bastos MF, Shibli JA. Transcription Factor AhR, Cytokines IL-6 and IL-22 in Subjects with and without Peri-Implantitis: A Case Control-Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 17;19(12):7434