

# Revisión del efecto del quórum sensing bacteriano de patógenos orales en la formación de biopelículas y su implicación en la respuesta inmune del huésped

Review of the effect of the bacterial quorum sensing of oral pathogens on the formation of biofilm and its implication in the immune response of the guest

Abelgie Camila Sánchez A<sup>1</sup>, Laura Ximena Rodríguez V<sup>1</sup>, Claudia Andrea Cruz B<sup>1</sup>, Gladys Pinilla B<sup>1</sup>, Sandra Elizabeth Aguilera<sup>2</sup>

Recibido: 25 de septiembre de 2020

Aceptado: 20 de octubre de 2020

## Resumen

El sistema de comunicación llamado quorum sensing (QS) regula y coordina cambios del comportamiento en comunidad de las poblaciones bacterianas, en muchos casos ayudando en la patogénesis de estas o en la simbiosis con otras especies dependiendo de la densidad de las poblaciones que están cohabitando. En las biopelículas las bacterias conviven, cooperan e interaccionan por medio del QS, regulando la expresión de genes. Uno de los mecanismos por los cuales existe prevalencia en el desarrollo enfermedades crónicas bucales son las biopelículas, que favorecen la resistencia a los antibióticos y en donde el mecanismo de quorum sensing se ve implicado en la formación de estas. Teniendo en cuenta que una de las zonas de alto ingreso de microorganismos es la cavidad oral ya que está expuesta a factores externos en forma directa, que pueden causar un desequilibrio entre los microorganismos y la respuesta inmune del huésped, en este artículo se revisa la participación del quorum sensing, producción de autoinductores y biopelículas que aumentan la

1. Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

2. Centro de Investigación Colegio Odontológico en Institución Universitaria Colegios de Colombia - UNICOC.

Correspondencia: [gpinillab@unicolmayor.edu.co](mailto:gpinillab@unicolmayor.edu.co)

adhesión de los microorganismos a superficies compactas como los dientes e impiden una respuesta inmune adecuada.

**Palabras claves:** biopelículas, quórum sensing, autoinductores, respuesta inmune, cavidad oral.

## Abstract

The communication system called quorum sensing (QS) regulates and coordinates changes in community behavior of bacterial populations, in many cases helping in their pathogenesis or in symbiosis with other species, depending on the density of the populations that are cohabiting. . In biofilms, bacteria coexist, cooperate and interact through QS, regulating gene expression. One of the mechanisms by which there is a prevalence in the development of chronic oral diseases are biofilms, which promote resistance to antibiotics and where the quorum sensing mechanism is involved in their formation. Taking into account that one of the areas of high entry of microorganisms is the oral cavity since it is directly exposed to external factors, which can cause an imbalance between microorganisms and the host's immune response, this article reviews the participation of quorum sensing, production of autoinducers and biofilms that increase the adhesion of microorganisms to compact surfaces such as teeth and prevent an adequate immune response.

**Keywords:** biofilms, quorum sensing, autoinducers, immune response, oral cavity.

---

## Introducción

En la microbiota normal de la boca predominan bacterias anaerobias debido a la morfología y características de la cavidad bucal; éstas en condiciones normales no tienen actividad patógena, al contrario, ayudan a regular

la entrada de otros microorganismos que pueden causar enfermedad. Mecanismos como el antagonismo ayudan en esta regulación ya que hay una competencia por nutrientes, con el objetivo de sobrevivir produciendo sustancias bactericidas o bacteriostáticas; sin embargo, la pérdida de este equilibrio en el microbiota oral nor-

mal, conlleva a la conversión de estos en agentes patógenos o patobiontes. (1)

Las enfermedades bucodentales afectan aproximadamente a 3500 millones de personas a nivel mundial según la OMS y más de 530 millones de niños sufren caries dental. En Latinoamérica la prevalencia de periodontitis crónica es aproximadamente del 30-60% en países como México, Chile, Brasil, Colombia y Argentina. (2)

Uno de los mecanismos por los cuales existe prevalencia en el desarrollo enfermedades crónicas bucales son las biopelículas, definidas como ecosistemas microbianos que favorecen la resistencia a los antibióticos y en donde el mecanismo de quorum sensing se ve implicado en la formación de estas. Este mecanismo es un tipo de comunicación celular que se describió por primera vez en bacterias y consiste en la regulación de la expresión génica, este necesita de una concentración mínima y crítica de células bacterianas. Por lo tanto, la detección del quórum se define como una regulación de la expresión génica de acuerdo a su densidad poblacional. (3)

Para que esta comunicación se produzca, las bacterias producen moléculas de señalización llamadas autoinductores. La detección de quórum se puede dividir en 4 pasos: 1) síntesis

intracelular de las moléculas señal, 2) secreción de las moléculas, ya sea activa o pasivamente, 3) detección de la molécula señalizadora y su unión a un inductor y 4) activación de la transcripción genética. (4)

Aunque ha sido poco estudiado, el quórum sensing podría llegar a ocasionar cambios en la respuesta inmune del huésped además de verse afectado por el estado de esta misma. Por lo anterior, esta revisión se enfocará en la relación que se establece entre el quorum sensing bacteriano de bacterias patógenas en la cavidad bucal y la respuesta inmune del huésped.

## Biopelículas y quórum sensing

La biopelícula se puede considerar como un ambiente microbiano que consta de poblaciones de microorganismos que se asocian entre sí por medio de simbiosis, y por el medio que les proporciona crecimiento y nutrientes, llamado matriz extracelular conformada básicamente por polisacáridos, carbohidratos y glicoconjugados, que facilita la adherencia a una superficie (diente, epitelio, etc). (5) Su formación se constituye en un mecanismo de sobrevivencia en la mayoría de las bacterias, ya que esta les brinda estabilidad, desempeña funciones ca-

talíticas, aumenta las posibilidades de transferencia de material genético y la resistencia a los antibióticos, participa en los procesos de comunicación celular y ofrece protección para sobrevivir a las condiciones adversas y variables del medio ambiente así mismo facilita la persistencia y por ende la resistencia de los microorganismos, al inhibir el paso de los antimicrobianos al interior de esta e interfiriendo con la respuesta inmune del huésped. (6,7)

Entre las bacterias que forman biopelícula se incluyen patógenos gram positivos como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, varias especies de *Streptococcus*, y, entre los gram negativos, *Escherichia coli* enteropatógena y uropatógena, especies de *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida* y *Vibrio cholerae*, entre otras. (8,9,10,11,12,13)

El sistema de señalización (QS) es un tipo de comunicación que presentan las bacterias para detectar la densidad de su población; es quien regula y coordina diferentes cambios de comportamiento en comunidad de las poblaciones bacterianas, en muchos casos ayudando en la patogénesis de estas o en la simbiosis con otras especies, dependiendo de la densidad de las poblaciones. En las biopelículas las bacterias conviven, cooperan e in-

teraccionan por medio del QS, regulando la expresión de genes. Existen diferentes tipos de QS, los primeros en ser descubiertos fueron las señales de tipo acil-homoserina lactona (AHL) que se encarga de la comunicación en bacterias Gram negativas; en bacterias Gram positivas se encuentra mediado por distintos tipos de oligopéptidos cíclicos. (14)

La inhibición del sistema quorum sensing es posible en diferentes organismos por medio de un proceso conocido como inhibición de detección de quórum (QSI) o extinción de quórum (QQ). Uno de los mejores descritos es con el uso de enzimas, principalmente acetilasas y lactonasas. Estos compuestos QQ aumentan la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. (15) En la cavidad oral tiene importancia los sistemas de quorum sensing mediados por AHL ya que hay una alta prevalencia de actividad QQ contra AHL de cadena corta entre bacterias cultivables aisladas de placa dental. En estudios previos se ha utilizado el efecto de la AHL-lactonasa Aii20J33 termoestable de amplio espectro, obtenida de la bacteria marina *Tenacibaculum sp.* 20J43, se observó inhibición en biopelículas de múltiples especies in vitro formadas por seis patógenos orales (*S.oralis*, *Veillonella parvula*, *Actinomyces naeslundii*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and

*P. gingivalis*). Esto es un descubrimiento importante pero aún es necesaria mucha más investigación ya que en la literatura han sido muy poco mencionadas estas señales en las infecciones bucales, además que en cultivos puros de bacterias orales patógenas los AHL no pudieron detectarse. (15,9)

Se ha reportado una molécula autoinductora universal denominada AI-2, que participa en la señalización o comunicación por quorum sensing microbiano, la cual media la señalización intergenérica de varias especies en comunidades bacterianas, promoviendo sinergias en la formación y maduración de la biopelícula (figura 1). AI-2 como molécula mediadora, ha sido bien caracterizada en patobiontes orales como *Fusobacterium nucleatum*. (16,17)

Las enfermedades periodontales son causadas por desequilibrio entre los microorganismos y la respuesta inmune del huésped, causando inflamación del periodonto; los microorganismos se asocian entre sí y estabilizan la placa bacteriana para promover el crecimiento y supervivencia de la comunidad, por medio del QS los microorganismos pueden ser más virulentos y como se ha mencionado anteriormente, permite la formación de biopelículas lo que aumenta la adhesión de los microorganismos a superficies compactas e im-

pide una respuesta inmune adecuada. (18)

En la periodontitis, la bacteria *Porphyromonas gingivalis* es considerada altamente patógena (19) y un sello importante cuando se trata de enfermedades bucales. Se ha demostrado que este patógeno produce AHL, sin embargo, aún no está bien caracterizado el proceso que se desarrolla en las biopelículas orales. Algunas cepas productoras de AHL fueron aisladas de la superficie de la lengua humana y de muestras de placa dental, encontrando que la AHL más común es C8-HSL. (20) *P. gingivalis* contiene distintos sistemas de detección de quórum registrados en la literatura como LuxS / AI 2 y estudios anteriores han sugerido un posible papel del 1, 3 ciclohexanodionas (CHD) como molécula de señalización. (21)

Adicionalmente, otros microorganismos como *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* han sido reconocidos como patógenos oportunistas clave en el desarrollo de la enfermedad periodontal.

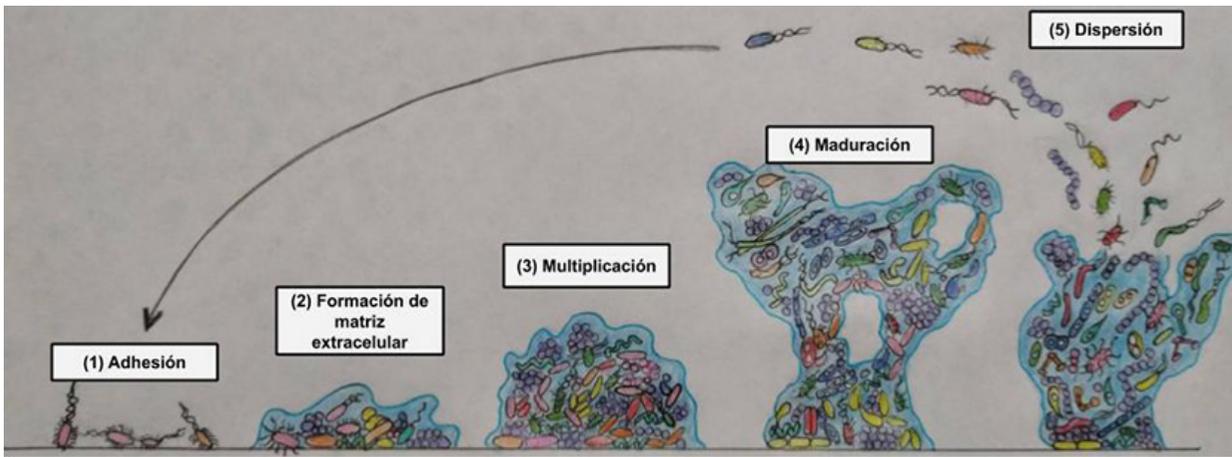
En estos estudios N-hexanoil-L-homoserina lactona (C6-HSL) aumenta la presencia relativa de *Peptostreptococcus* y *Prevotella*, produciendo un cambio hacia un perfil de composición bacteriana periodontal. Se ha

evidenciado que los AHL y los análogos de AHL modificaron no sólo la expresión proteica sino que también ralentizaron el crecimiento en *P. gingivalis*. (15) La presencia de receptores de AHL en la membrana plasmática o en el citoplasma de las bacterias ha sido reportado; así mismo, se ha comprobado que la adición exógena de AHL genera cambios, no solo en la composición bacteriana sino también en la actividad metabólica de las biopelículas orales *in vitro* obtenidas a partir de la saliva. (15) La confirmación de la función crítica de los AHL en la formación de biopelículas orales abriría nuevas oportunidades en la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas orales.

La producción de autoinductores por parte de los microorganismos como mecanismo de comunicación intercelular, que se encargan de la expresión génica (22), depende de la densidad celular, y por lo tanto su función es la regulación de procesos, como la maduración de la biopelícula, la motilidad, la producción de exopolisacáridos, bioluminiscencia, inducción de competencia de bacterias, entre otros. (23) Para esto se requiere que la célula que va a recibir a este autoinductor o inductor, posea el receptor celular que se puede encontrar en la membrana plasmática o en el citoplasma de la bacteria.(22)

La producción de un solo tipo de autoinductor (sistema más sencillo) puede ser producida por bacterias Gram positivas y Gram negativas, ambas con diferentes funciones; en cuanto a la producción de varios autoinductores, éstos pueden desempeñar dos funciones conocidas: función cooperativa y función competitiva. (23) La comunicación es colectiva no específica si la señal del autoinductor no va dirigida a una sola célula, sino a todas las células, es decir el autoinductor produce una respuesta colectiva o no produce respuesta. (22)

Figura 1. Formación biofilm oral.



(1) Se da por la asociación de bacterias con proteínas del huésped como fibrina, colágeno, laminina, fibronectina e inmunoglobulinas. Generalmente son las bacterias Gram positivas las que inician y luego a esta población se unen las bacterias Gram negativas las cuales poseen flagelos y fimbrias que ayudan en la adherencia. (2) Se forma la matriz con ayuda de glucanos liberados por las bacterias, polisacáridos y/o ADN extracelular. En primer lugar se encuentran bacterias aerobias y anaerobias facultativas las cuales consumen el oxígeno para la colonización de anaerobios obligados (3) La acumulación de bacterias puede inducir un cambio en el hábitat local ( $\uparrow$ pH,  $\uparrow$ GFC,  $\downarrow$ Eh,  $\downarrow$ O<sub>2</sub>) (4) Cuando la biopelícula alcanza la madurez, la cavidad oral se coloniza predominantemente por bacterias anaerobias, además se crean nuevos canales y hay aumento de comunicación por medio del *quorum sensing*, (5) Debido a la densidad bacteriana se rompe la barrera de forma natural por agotamiento de nutrientes y por la necesidad de seguir colonizando.

GFC: Fluido crevicular gingival Eh: Potencial redox.

Fuente: Autoras

## Quórum sensing y respuesta inmune

Las moléculas de quórum producidas por diversas bacterias pueden inducir y modificar la respuesta inmune, las células inmunitarias en respuesta a moléculas desconocidas produce citoquinas, quimiocinas, anticuerpos, entre otros; y ésta respuesta es proporcional así mismo a la cantidad de leucocitos que tenga una persona, es decir, un paciente con inmunosupresión probablemente no responderá de forma eficiente a la estimulación de autoinductores bacterianos.(22)

De este modo, la respuesta inmune del huésped es primordial para combatir las infecciones e impedir que las bacterias se sigan multiplicando, causando a su vez inflamación. Cuando hay estimulación del tejido periapical la respuesta innata restringe la infección, esto conlleva a la expresión de citoquinas proinflamatorias, prostaglandinas y enzimas proteolíticas provocando que el tejido se vea afectado y por ende la bacteria continúa su proceso de invasión. (24)

Las moléculas del QS pueden activar la respuesta de células de mamíferos, aunque hay pocos estudios

que confirmen que estas moléculas pueden ser detectadas por el sistema inmune y este sea capaz de combatir la población bacteriana patógena. Adicionalmente, un estudio realizado en ratones, determinó que los mastocitos tienen receptores acoplados a proteína G relacionados con MAS (Mrgprs), similar a un receptor MR-GPRX2 de mastocitos humanos. Estos receptores detectan péptidos inflamatorios producidos por bacterias Gram positivas, por lo cual el receptor MAS (Mrgprs) es importante en la respuesta inmune frente a bacterias de esta clase. Entre estos péptidos se encuentran: Péptido estimulante de la competencia (CSP) de *Streptococcus pneumoniae*, metabolito Entf de *Enterococcus faecium* y Streptin-1 de *S. pyogenes*. (25)

## Detección del quórum sensing

Actualmente, hay diferentes modelos de detección del quorum sensing utilizados para el desarrollo de futuros medicamentos y terapias. Se han establecido modelos de cooperación, utilizando poblaciones no clonales cultivadas en condiciones que requieren los productos del QS, evidenciando como en estas poblaciones se encuentran los cooperadores pero también aquellos microorganismos competitivos que podrían llegar

a desestabilizar una población bacteriana. Existen diferentes formas de regulación por QS y teniendo en cuenta que en la formación de biopelículas se promueve la cooperación, esto podría ser un aspecto de relevancia para la estabilización o desestabilización de las biopelículas. Por otra parte, mediante modelos de competencia se ha recopilado nueva información frente a como el QS puede llegar a producir respuesta frente a patógenos competidores, teniendo en cuenta la densidad bacteriana presente en la biopelícula por lo cual se requeriría la eliminación de estos competidores. (14) Bloquear el sistema de detección del QS en microorganismos (extinción de quórum) podría ser una alternativa a la clásica terapia con antibióticos, a su vez, la implementación de fármacos que detecten el sistema de QS pueden disminuir la virulencia de los microorganismos, dando la posibilidad a que el sistema inmune responda mejor. Existen técnicas enzimáticas y no enzimáticas para la extinción del quórum, la técnica enzimática configura la estructura de la molécula inductora o autoinductora que esté involucrada, haciendo que pierda su forma natural y su funcionalidad, provocando un bloqueo en la comunicación, estas enzimas provienen de otros microorganismos, generalmente. Por otra parte, la extinción del quórum por técnicas no enzimáticas, implementa moléculas que inhiban el sitio de unión

(receptor) de las moléculas señalizadoras o moléculas que se unen a la molécula de señalización provocando que no entre o encaje en el receptor. (26) Así mismo, la destrucción de las biopelículas con terapias distintas al manejo de antibióticos, como el uso de péptidos antimicrobianos o el uso de cócteles de bacteriófagos (Virus que infectan las bacterias y provocan lisis celular) son alternativas innovadoras que permiten una especificidad y selectividad en el tratamiento y son una alternativa importante para evitar la resistencia microbiana a los antibióticos.(27) Con respecto a lo anterior, la detección y extinción del quórum para controlar el crecimiento de la población microbiana y que sea más eficaz la respuesta inmune o la respuesta a tratamientos antibióticos, puede ser una opción de tratamiento médico, sin embargo se requieren más investigaciones sobre el tema.

Frente a patógenos causantes de enfermedades dentales aún falta bastante investigación aunque los más estudiados han sido *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* y *Eikenella corrodens*, los cuales manejan el circuito de detección de quórum AI-2. Además, se cree que otras patologías importantes, como la enfermedad de Alzheimer y el cáncer oral, están relacionadas con las bacterias orales. Es por

esto, que se supone que la interferencia con los procesos de formación de biopelículas bucales, a través de la inhibición de la coagulación bacteriana y / o la reducción de la formación de placa dental, tiene efectos beneficiosos sobre la salud bucal. Una mejor comprensión de la forma e impacto de la comunicación bacteriana dentro del huésped permitirá la selección de detección del quórum con inhibidores de detección de quórum para prevenir y controlar enfermedades. (4)

## Conclusiones

La conformación de biopelículas se asocia a una comunicación colectiva denominada Quorum sensing , esta comunicación les confiere ventajas a la comunidad microbiana, haciendo que sea más difícil un tratamiento antibiótico o complicando la respuesta inmune del huésped, como ocurre en las enfermedades periodontales y otras; dependiendo de los microorganismos presentes en las infecciones se producirán moléculas señalizadoras denominadas inductores y autoinductores que serán producidos bajo condiciones favorables de crecimiento poblacional microbiano, éstas moléculas son las encargadas también de impedir una respuesta adecuada del sistema inmune. En las enfermedades periodontales sobresale la par-

ticipación de *P. gingivalis* que como se discute anteriormente es un patógeno que sigue en investigación para encontrar nuevas oportunidades en la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas orales.

Teniendo en cuenta los conocimientos y las características del QS, se pueden implementar modelos que impidan el crecimiento poblacional que es importante para que la comunidad se estabilice y produzca señales que pueda empeorar el tratamiento, una posible opción es por medio de la competencia entre microorganismos con uso de enzimas u otras moléculas que extingan esta comunicación, haciendo que la virulencia disminuya.

El papel de la detección del quórum en las biopelículas ha sido estudiado desde hace tiempo, enfocándose tanto en la comunicación entre su propia especie ya sea en bacterias Gram negativas o Gram positivas como en la comunicación entre distintas especies con el autoinductor AI-2. Es importante para la investigación en este campo seguir registrando y entendiendo la comunicación entre estos microorganismos para así poder dar paso a nuevos tratamiento enfocados en las biopelículas y en su destrucción.

## Referencias

1. Minsalud.gov.co. ABECÉ sobre IV Estudio Nacional de Salud Bucal "Para saber cómo estamos y saber qué hacemos". Colombia; Subdirección de Enfermedades no Transmisibles. 2014 [acceso 08 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/Biblioteca Digital/RIDE/VS/PP/ENT/abc-salud-bucal.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/Biblioteca%20Digital/RIDE/VS/PP/ENT/abc-salud-bucal.pdf)
2. Conferencia Científica de Epidemiología de las Américas. Lineamientos 2014 para la prevención, vigilancia y control en salud pública 2014;19: 62-84. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2019%202014%20num%205.pdf>
3. J Postat, P Bousso. Quorum Sensing by Monocyte-Derived Populations. *Front Immunol* [Internet]. 2019. [acceso 09 Marzo 2020]; 10: 2140. doi: 10.3389/fimmu.2019.02140. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749007/>
4. D Plančak, L Musić, I Puhar. Quorum Sensing of Periodontal Pathogens. *Acta Stomatol Croat*. [Internet] 2015. [acceso 09 Marzo 2020]; 49(3): 234-241. Disponible en: [https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id\\_clanak\\_jezik=214091](https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=214091)
5. Tawakoli PN, Neu TR, Busck MM, et al. Visualizing the dental biofilm matrix by

- means of fluorescence lectin-binding analysis. *J Microbiol Oral*. [Internet]. 2017 [acceso 09 Marzo 2020]; 9: 2-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508396/>
6. Ramírez-Mata, A., Fernández-Domínguez, I. J., Nuñez-Reza, K. J., Xiqui-Vázquez, M. L., & Baca, B. E. (2014). Redes de señalización en la producción de biopelículas en bacterias: quorum sensing, di-GMPc y óxido nítrico. *Revista argentina de microbiología*. [Internet]. 2014. [acceso 21 Marzo 2020] 46(3), 242-255. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-microbiologia-372-articulo-redes-senalizacion-produccion-biopelículas-bacterias-S0325754114700793>
  7. T Bjarnsholt, K Buhlin, Y Dufrêne, M Gommelsky, A Moroni, et al. Biofilm formation – what we can learn from recent developments. *J Intern Med*. [Internet]. 2018. [acceso 19 Marzo 2020]; 284(4): 332–345. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6927207/>
  8. Passos da Silva, D., Schofield, M. C., Parsek, M. R., & Tseng, B. S. (2017). An update on the sociomicrobiology of quorum sensing in gram-negative biofilm development. *Pathogens*. [Internet]. 2017. [acceso 06 Abril 2020]; 6(4): 51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750575/>
  9. Haque M, Sartelli M, et al. Dental Infection and Resistance-Global Health Consequences. *Int. J. Dent*. [Internet]. 2019. [acceso 06 Abril 2020];7(1): 22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473604/>
  10. Guillén L. Bacterias de interés odontológico. 1a ed. España, edit.um; 2015: 5-7.
  11. Carrero C, González M, et al. Baja frecuencia de *Enterococcus faecalis* en mucosa oral de sujetos que acuden a consulta odontológica. *Rev Fac Odontol Univ Antioq*. [Internet]. 2015.[acceso 25 Abril 2020]; 26: 261-270. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/odont/article/view/15010>
  12. Ritchie A, Yam A, Tanabe K, Rice S, Cooley M. Modification of in vivo and in vitro T- and B-cell-mediated immune responses by the *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone. *Infect Immun*. [Internet]. 2003. [acceso 15 Junio 2020]; 71 (8): 4421-4431. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC165988/>
  13. Bortolotti D, LeMaoult J, Trapella C, Di Luca D, Carosella E, Rizzo R. *Pseudomonas aeruginosa* Quorum Sensing Molecule N-(3-Oxododecanoyl)-L-Homoserine-Lactone Induces HLA-G Expression in Human Immune Cells. *mBio*. [Internet]. 2015.[ac-

- ceso 09 Junio 2020]; 83(10): 3918–3925. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567644/>
14. Abisado R, Benomar S, et al. Bacterial Quorum Sensing and Microbial Community Interactions. *mBio*. [Internet]. 2018. [acceso 11 Agosto 2020]; 9 (3) e02331-17. Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/9/3/e02331-17>
  15. Muras A, Otero-Casal P, Blanc A, Otero A. Acyl homoserine lactone-mediated quorum sensing in the oral cavity: a paradigm revisited. *Scientific Reports*. [Internet]. 2020. [acceso 11 Agosto 2020]; 10 (9800). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66704-4>
  16. Zerón A, de Velasco G, Lira D. *Fusobacterium nucleatum* ¿Un patógeno periodontal promotor de carcinogénesis colorrectal?. *ADM*. [Internet]. 2016. [acceso 10 Mayo 2020]; 6: 280-285. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2016/od166c.pdf>
  17. Thurnheer T, Karygianni L, et al. *Fusobacterium* Species and Subspecies Differentially Affect the Composition and Architecture of Supra- and Subgingival Biofilms Models. *Front Microbiol*. [Internet]. 2019. [acceso 01 Abril 2020]; 10: 1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683768/>
  18. Sangeetha S, Padma L, Jayashree T, Sai S, Nalina K. Quorum Sensing - Polymicrobial Challenge in Periodontics. *Ecronicon*. [Internet]. 2020.[acceso 19 Mayo 2020]; 01-08, Disponible en: <https://www.ecronicon.com/ecde/pdf/quorum-sensing-polymicrobial-challenge-in-periodontics.pdf>
  19. Groeger S, Meyle J. Oral Mucosal Epithelial Cells. *FRONT MICROBIOL*. [Internet]. 2019 [acceso 19 Mayo 2020]; 10: 208. doi: <http://www.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00208>
  20. Muras A, Otero P, Blanc V, Otero A. Acyl homoserine lactone-mediated quorum sensing in the oral cavity: a paradigm revisited. *Sci Rep*. [Internet]. 2020. [acceso 03 Junio 2020]; 10: 9800. doi: <http://www.doi.org/10.1038/s41598-020-66704-4>
  21. Somayajula D. Characterization of a novel quorum sensing system in *Porphyromonas gingivalis*. [Master]. Universidad de Manitoba. [Internet]. 2017. [acceso 10 Junio 2020] Disponible en: <http://hdl.handle.net/1993/32875>
  22. Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, Guillems M, Haskó G. Repensar la comunicación en el sistema inmunitario: el concepto de detección de quórum. *Tendencias Immunol*. [Internet] 2019. [acceso 01 Abril 2020]; 40 (2): 88-97. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.it.2018.12.002>
  23. Díaz D, de la Sen A. Sistemas de quorum sensing en bacterias. *Reduca (Biología)*. [Internet]. 2010. [acceso 04 Septiembre 2020]; 3 (5): 39-55. Disponible en: <http://>

revistareduca.es/index.php/biologia/article/view/820/835

24. Pietiäinen M, Liljestrang JM, Akhi R, Buhlin K, J et al. Saliva and Serum Immune Responses in Apical Periodontitis. *J Clin Med*. [Internet]. 2019 [acceso 27 Agosto 2020]; 6: 1-3. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm8060889>
25. Pundir P, Liu R, Vasavda C, et al. A Connective Tissue Mast-Cell-Specific Receptor Detects Bacterial Quorum-Sensing Molecules and Mediates Antibacterial Immunity. *Cellpress*. [Internet]. 2019. [acceso 02 Septiembre 2020]; 26: 114-122. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.003>
26. Vadakkan K, Choudhury AA, Gunasekaran R, Hemapriya J, Vijayanand S. Quorum sensing intervened bacterial signaling: Pursuit of its cognizance and repression. *J Genet Eng Biotechnol*. [Internet]. 2018. [acceso 14 Agosto 2020];16(2):239-252. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.jgeb.2018.07.001>
27. Guevara F, Muñoz L, Navarrette J, Salazar L, Pinilla G. Innovaciones en la terapia antimicrobiana. *NOVA*. [Internet]. 2020 [acceso 12 Septiembre 2020]; 18 (34): 9-25. Disponible en: <https://doi.org/10.22490/24629448.3921>