



CONCENTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINA A SALIVAL Y RITMOS CIRCADIANOS

AUTORES: Ponce JO; Celia AC; Juárez RPA

Grupo de Investigación y Desarrollo: Saliva como fluido diagnóstico. Módulo Morfofunción II. Facultad de Odontología. Universidad Nacional del Nordeste.

RESUMEN

La inmunoglobulina A secretora es el anticuerpo más abundante en la saliva, juega un papel crítico en la inmunidad de la mucosa. Sus concentraciones presentan variaciones diurnas y se utilizan como un indicador no invasivo de inmunidad y/o estrés. El objetivo de esta revisión narrativa fue describir la influencia de los ritmos circadianos en la secreción de inmunoglobulina A salival. La bibliografía internacional consultada demostró que las concentraciones salivales de IgA, muestran variaciones circadianas en experimentos humanos y animales.

PALABRAS CLAVE: *inmunoglobulina A, saliva, secreción, ritmos circadianos*

INTRODUCCIÓN

La inmunoglobulina A secretoria (IgAs) es el anticuerpo más abundante en la saliva y juega un papel crítico en la inmunidad de la mucosa. Es un agente de defensa antimicrobiano contra antígenos en la primera línea del sistema inmunológico y desempeña un papel importante en la salud bucal¹.

En realidad, se encuentra en muchos líquidos secretores, incluida saliva, leche materna y en las secreciones nasales, gastrointestinales, bronquiales y urogenitales², donde cumple un rol importante en la respuesta adaptativa humoral en las superficies mucosas.



En la cavidad oral, el mecanismo de defensa más importante de IgAs parece ser la unión a antígenos en la saliva, en la mucosa oral y en la película adquirida de esmalte, una actividad que se denomina exclusión inmunitaria³.

Se compone de dos moléculas de IgA (IgA dimérica), una proteína de unión (cadena J) y un componente secretor. El complejo dimérico es producido por células plasmáticas en el estroma de las glándulas salivales y el componente secretor es producido por las células epiteliales de la mucosa y actúa como receptor de IgA dimérica^{4,5}.

Durante mucho tiempo, se especuló que los niveles bajos de IgAs en la cavidad oral tienen implicaciones para un alto riesgo de caries, mientras que los niveles altos de IgAs conducen a un bajo riesgo de caries. Así, varios estudios han demostrado de manera similar que la presencia de un alto número de IgAs se correlaciona con una baja incidencia de caries dental⁶⁻⁸.

El predominio de la IgAs puede indicar un mayor riesgo en pacientes con alteraciones periodontales, debido al hecho de relacionarse con la defensa contra bacterias periodontopatógenas, por su interferencia en la adherencia y metabolismo. Sin embargo, estudios han sugerido un papel protector de la IgAs en pacientes con enfermedad periodontal, pero bajas concentraciones de IgAs se han asociado con formas graves de esta enfermedad^{9,10}.

Las concentraciones de IgAs se utilizan como un indicador no invasivo de inmunidad, como en la caries y en la enfermedad periodontal, pero también para el estrés¹¹. A tal efecto, es necesario tener en cuenta que existen variaciones diurnas en las concentraciones salivales de IgAs. Por ejemplo, se observaron fluctuaciones diurnas en la secreción de IgAs^{12,13}.

El objetivo de esta revisión narrativa fue describir la relación entre secreción de IgAs en saliva y ritmos circadianos.

RITMOS CIRCADIANOS

El ritmo circadiano, es un ciclo de aproximadamente 24 h, que se caracteriza por cambios en los procesos fisiológicos, que generalmente se generan de forma endógena, aunque pueden ser modulados por señales externas recurrentes, como la luz solar, la temperatura y los ciclos de sueño-vigilia y actividad¹⁴.



El núcleo supraquiasmático, situado en el hipotálamo, actúa como marcapasos central que establece la sincronización de los ritmos regulando la actividad neuronal, la temperatura corporal y las señales hormonales¹⁵. Además de este sistema, también se sabe que las funciones biológicas del metabolismo y el sistema inmunológico afectan los ritmos circadianos⁵.

También, se han descripto relojes periféricos ubicados en muchos órganos del cuerpo¹⁶. Así, se ha demostrado que la glándula submandibular expresa genes de reloj, que muestran ritmos circadianos robustos y están controlados por la activación simpática a través del SCN⁵.

Por ejemplo, en general, se acepta que la mayoría de los mamíferos exhiben patrones circadianos en la secreción de glucocorticoides, con concentraciones más altas por la mañana y más bajas alrededor de la medianoche^{17,18}.

Asimismo, la alfa-amilasa salival (AAs), una enzima sintetizada y secretada por las glándulas salivales, es un biomarcador establecido de la actividad del SNS y sus niveles tienen un patrón de perfil diurno distinto, disminuyendo poco después de despertar y aumentando a lo largo del día¹⁹.

Actualmente, se aconseja para todos los biomarcadores salivales, considerar los patrones circadianos para facilitar la interpretación de los resultados biológicos de las investigaciones referidas a la temática, estandarizando los horarios de recolección de muestras¹³. De esa manera, se podrá distinguir entre ritmos basales y efectos extrínsecos²⁰.

VARIACIONES CIRCADIANAS EN LA SECRECIÓN DE IgAs

En los humanos, las concentraciones salivales de IgA reflejan la ritmicidad circadiana, alcanzan su punto máximo inmediatamente después del despertar, disminuyendo luego constantemente^{21,22}. Kobayashi et al. informaron una disminución en la concentración media de IgAs en saliva de aproximadamente 245 mg/L a las 7:00 a.m. a 215 mg/L a las 3:00 p.m.²³.

Sin embargo, un estudio que midió las concentraciones de IgAs durante un período completo de 24h, reveló un aumento gradual de IgAs a partir de la medianoche con concentraciones máximas que se produjeron a las 08:00 h del día siguiente¹¹.



A lo largo del día, las concentraciones de IgAs han mostrado una marcada disminución. Algunos autores, reportaron una diferencia doble o cuádruple, entre el mínimo y el máximo para un día^{11,24}. Por el contrario, otros informaron una variación diurna pequeña y/o insignificante^{21,22}. Asimismo, se puede esperar una variación interindividual más pequeña en la tarde en comparación con la mañana, aunque el cambio de IgAs promedio fue pequeño e insignificante²³. La IgAs junto con la AAs y el cortisol salival son biomarcadores importantes para la investigación ambiental y de salud pública, considerados como indicadores de diferentes tipos de estrés. Sin embargo el patrón de variaciones diurnas es diferente²⁵.

Así, la IgAs muestra la misma tendencia de variación diurna que el cortisol, pero una dirección opuesta con la AAs^{3,26}. Una posible explicación es que la AAs refleja los cambios diurnos en el sistema nervioso autónomo, mientras que la IgAs y el cortisol reflejan la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal²³.

Se ha demostrado una relación estrecha entre la secreción IgA salival y el reloj biológico. Precisamente, la cantidad de IgA salival, que debería aumentar durante el sueño, no aumentó después de la interrupción del reloj biológico⁵.

Asimismo, la exposición a la luz a destiempo altera el ritmo circadiano en los seres humanos, que podría causar impactos en la salud. Así, la concentración y la cantidad de IgA salival tienden a ser más altas en condiciones de luz brillante que en condiciones de luz tenue, especialmente durante la noche. Además, la concentración de IgA en saliva y la cantidad total secretada en la saliva se correlacionaron de manera significativa y positiva con la melatonina urinaria, utilizada para determinar el ritmo circadiano. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que la exposición a la luz brillante durante el día aumenta el aumento de melatonina nocturna y activa la respuesta inmune de la mucosa^{27,28}.

CONCLUSIÓN

La revisión de la literatura internacional ha demostrado que la IgAs en la protección inmunológica del cuerpo humano. Ejerce una aglutinación microbiana eficiente y neutralización



de virus y realiza una exclusión extracelular e intracelular no inflamatoria al inhibir la adherencia e invasión epitelial.

Asimismo, numerosos estudios han intentado correlacionar los niveles de IgA salival con una variedad de enfermedades orales y sistémicas tales como caries, enfermedades periodontales e infecciones de las vías respiratorias superiores. Además, se ha sugerido la utilización de la IgAs como biomarcador del estrés físico y psicológico.

Sin embargo, hallazgos consistentes demuestran la necesidad de establecer niveles normativos de IgAs en saliva y puntualizar con más detalle los horarios de toma de muestras salivales por los cambios circadianos que inciden sobre su secreción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ranadheer E, Nayak UA, Reddy NV, Rao VA J. The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children. *Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2011;29(2):106-12.
2. Tsujita S, Morimoto K. Secretory IgA in saliva can be a useful stress marker. *Environ Health Prev Med*. 1999;4(1):1-8.
3. Castagnola M, Scarano E, Passali GC, Messana I, Cabras T, Iavarone F et al. Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol Ital* [revista en internet] 2017 [1 de Mayo de 2020]; 37(2): 94-101. DOI:10.14639/0392-100X-1598
4. García Triana Bárbara E, Delfín Soto Olayo, Lavandero Espina Aleida M, Saldaña Bernabeu Alberto. Principales proteínas salivales: estructura, función y mecanismos de acción. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2012 Dic [citado 2020 Oct 10]; 11(4): 450-456. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2012000400004&lng=es
5. Wada M, Orihara K, Kamagata M, Hama K, Sasaki H, Haraguchi A, et al. Circadian clock-dependent increase in salivary IgA secretion modulated by sympathetic receptor activation in mice. *Sci Rep*. 2017;7,8802. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09438-0>

6. Katz J, Harmon C C, Buckner G P, Richardson G J, Russell M W, Michalek S M. Protective salivary immunoglobulin A responses against *Streptococcus mutans* infection after intranasal immunization with *S. mutans* antigen I/II coupled to the B subunit of cholera toxin. *Infect Immun*. 1993;61(05):1964-1971.
7. Fontana M, Gfell L E, Gregory R L. Characterization of preparations enriched for *Streptococcus mutans*. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1995;2(06):719–725.
8. Ranadheer E, Nayak UA, Reddy NV, Rao VA J. The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children. *Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2011;29(2):106-12.
9. Branco-de-Almeida Luciana Salles, Alves Cláudia Maria Coêlho, Lopes Fernanda Ferreira, Pereira Adriana de Fátima Vasconcelos, Guerra Rosane Nassar Meireles, Pereira Antônio Luiz Amaral. Salivary IgA and periodontal treatment needs in diabetic patients. *Braz. oral res.* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Nov 22] ; 25(6): 550-555. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242011000600013&lng=en.
10. Lee J, Lee JB, Song HY, Son MJ, Li L, Rhyu IC, Lee YM, Koo KT, An JS, Kim JS, Kim E. Diagnostic Models for Screening of Periodontitis with Inflammatory Mediators and Microbial Profiles in Saliva. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):820. DOI: 10.3390/diagnostics10100820. PMID: 33066545; PMCID: PMC7602207.
11. Shirakawa T., Mitome M., Oguchi H. Circadian rhythms of S-IgA and cortisol in whole saliva-Compensatory mechanism of oral immune system for nocturnal fall of saliva secretion- *Pediat Dent J*. 2004;14(1):115–120.
12. Ulmer-Yaniv A, Djalovski A, Priel A, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Maternal depression alters stress and immune biomarkers in mother and child. *Depress Anxiety*. 2018;35(12):1145-1157.
13. Lim PW, Nambiar S, Muhardi L, Abdul Kader UH, Garssen J, Sandalova E. Young Children Display Diurnal Patterns of Salivary IgA and Alpha-Amylase Expression Which Are Independent of Food Intake and Demographic Factors. *Biomed Res Int*. 2019 Jan 14;2019:3687416. doi: 10.1155/2019/3687416.

14. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(8):453-469.
15. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20(1):49-65.
16. Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci.* 2017;67:1-10. DOI:10.1007/s12576-016-0450-7.
17. Brown JL, Kersey DC, Freeman EW, Wagener T. Assessment of diurnal urinary cortisol excretion in Asian and African elephants using different endocrine methods. *Zoo Biol.* 2010; 29(2):274-83.
18. Heintz MR, Santymire RM, Parr LA, Lonsdorf EV. Validation of a cortisol enzyme immunoassay and characterization of salivary cortisol circadian rhythm in chimpanzees (Pan troglodytes). *Am J Primatol.* 2011;73(9):903-8.
19. Austin SB, Rosario M, McLaughlin KA, Roberts AL, Sarda V, Yu K, Missmer S et al. Sexual orientation and salivary alpha-amylase diurnal rhythms in a cohort of U.S. young adults. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;97:78-85. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.07.006
20. Plangsangmas T, Brown JL, Thitaram C, Silva-Fletcher A, Edwards KL, Punyapornwithaya V, Towiboon P, Somgird C. Circadian Rhythm of Salivary Immunoglobulin A and Associations with Cortisol as A Stress Biomarker in Captive Asian Elephants (*Elephas maximus*). *Animals (Basel).* 2020;10(1):157. DOI: 10.3390/ani10010157
21. Dimitriou L, Sharp NC, Doherty M. Circadian effects on the acute responses of salivary cortisol and IgA in well trained swimmers. *Br J Sports Med.* 2002;36(4):260-4.
22. Li TL, Gleeson M. The effect of single and repeated bouts of prolonged cycling and circadian variation on saliva flow rate, immunoglobulin A and alpha-amylase responses. *J Sports Sci.* 2004;22(11-12):1015-24.

23. Kobayashi H, Song C, Ikei H, Park BJ, Kagawa T, Miyazaki Y. Diurnal Changes in Distribution Characteristics of Salivary Cortisol and Immunoglobulin A Concentrations. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(9):987. Doi: 10.3390/ijerph14090987
24. Hucklebridge F, Clow A, Evans P. The relationship between salivary secretory immunoglobulin A and cortisol: Neuroendocrine response to awakening and the diurnal cycle. *Int J Psychophysiol*. 1998;31:69–76. DOI: 10.1016/S0167-8760(98)00042-7
25. Seura T, Fukuwatari T. Differences in gut microbial patterns associated with salivary biomarkers in young Japanese adults. *Biosci Microbiota Food Health*. 2020;39(4):243-249. DOI: 10.12938/bmfh.2019-034.
26. Ma D, Serbin LA, Stack DM. Síntomas de ansiedad de los niños e inmunoglobulina salival A: ¿Un sistema regulador mutuo? *Psicobiología del desarrollo* [revista en internet] *2018 [2 de Febrero de 2020];60(2):202-215. DOI:10.1002/dev.21590
27. Park SJ, Tokura H. Bright light exposure during the daytime affects circadian rhythms of urinary melatonin and salivary immunoglobulin A. *Chronobiol Int*. 1999;16(3):359-71. DOI: 10.3109/07420529909116864
28. Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm, *Chronobiology International*. 2019;36(2):151-170. DOI: 10.1080/07420528.2018.1527773