

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 12/06/2028.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Angelo Constantino Camilli

**Inibição da via JAK na periodontite experimental:
abordagens sistêmica e tópica em modelo de reparo**

Araraquara

2026



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Angelo Constantino Camilli

Inibição da via JAK na periodontite experimental: abordagens sistêmica e tópica em modelo de reparo

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Odontologia, na Área de Periodontia
Orientadora: Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili.

Araraquara

2026

C183i	Camilli, Angelo Constantino Camilli Inibição da via JAK na periodontite experimental : Abordagens sistêmica e tópica em modelo de reparo / Angelo Constantino Camilli Camilli. -- Araraquara, 2026 94 p. : tabs., fotos Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara Orientadora: Morgana Rodrigues Guimarães Stabili 1. Periodontite;. 2. Inibidores de Janus Quinases,. 3. Nanopartículas. I. Título.
-------	--

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Esta pesquisa busca elucidar o papel da via de sinalização JAK no reparo periodontal, por meio da avaliação de sua modulação farmacológica por vias sistêmica e tópica, em modelos *in vitro* e *in vivo* de periodontite. Os resultados poderão fornecer embasamento biológico para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adjuvantes voltadas ao controle da inflamação e à promoção do reparo dos tecidos periodontais, com potencial relevância translacional.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This research aims to elucidate the role of the JAK signaling pathway in periodontal repair by evaluating its pharmacological modulation through systemic and topical administration in *in vitro* and *in vivo* models of periodontitis. The findings may provide a biological rationale for the development of adjuvant therapeutic strategies focused on inflammation control and the promotion of periodontal tissue repair, with potential translational relevance.

Angelo Constantino Camilli

**Inibição da via JAK na periodontite experimental:
abordagens sistêmica e tópica em modelo de reparo.**

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau Doutor em Odontologia

Presidente e orientadora: Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

2º Examinador: Prof. Dr. Michel Reis Messoria

3º Examinador: Profa. Dra. Letícia Helena Theodoro

4º Examinador: Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli

Araraquara, 12 de junho de 2026.

DADOS CURRICULARES

Angelo Constantino Camilli

Nascimento: 10/03/1996 - Jaú - São Paulo

Filiação: Gislaine Constantino Camilli e José Angelo Camilli.

Graduado em Odontologia junto a Faculdade de Odontologia de Araraquara (UNESP-FOAR), 2020

Mestre em Odontologia com ênfase em Periodontia junto a Faculdade de Odontologia de Araraquara (UNESP-FOAR), 2022

Especialista em Periodontia junto a Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB - USP), 2024

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Professora Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili**, por toda orientação, paciência e companheirismo oferecidos, desde minha primeira iniciação científica até o atual momento. Sou muito grato por todas as oportunidades oferecidas e me sinto extremamente privilegiado por conviver e trabalhar com uma profissional exemplar que sempre ajuda seus alunos a crescerem com muita dedicação e carinho. Ao professor **Patrick Van Rijn** da universidade de Groningen, Holanda, e toda sua equipe por ter me recibo de braços abertos e por não ter poupado esforços para que nossa parceria gerasse grandes frutos. Aos demais orientandos da professora Morgana: **Mariely Araújo de Godoi, Vitória Bona, Iolanda Augusta Fernandes e Lucas Nogueira Ramos**, por toda colaboração, amizade e companheirismo na realização deste trabalho. Aos meus pais, **Gislaine Constantino Camilli e José Angelo Camilli**, por todo o apoio e por sempre acreditarem em mim e por sempre me apoiarem para eu continuar perseguindo meus sonhos. Aos meus irmãos, **Gabriel Constantino Camilli e Julia Constantino Camilli** por sempre acreditarem em mim e nunca me deixarem desistir nos momentos difíceis. À minha amada esposa **Sâmmea Martins Vieira**, amor da minha vida, por me apoiar todos os dias, me fazer sorrir sempre, por sempre acreditar no meu potencial, mesmo quando eu não acreditava e por estar sempre ao meu lado independentemente do tipo de desafio que estejamos passando. Muito obrigado meu amor, eu te amo! À TODOS, os funcionários e professores da Faculdade de Odontologia de Araraquara por me acolherem desde o início de minha graduação até o atual momento e sempre estarem à disposição de compartilhar conhecimentos e sempre me auxiliar em tudo que necessitei. E por transformarem essa incrível instituição em uma casa para mim.

À

FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2022/09056-8) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

“O mistério da vida me causa a mais forte emoção. É o sentimento que suscita a beleza e a verdade, cria a arte e a ciência. Se alguém não conhece esta sensação ou não pode mais experimentar espanto ou surpresa, já é um morto-vivo e seus olhos se cegaram.”
Albert Einstein*

* Einstein A. Como vejo o mundo. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1981.

Camilli AC. Inibição da via JAK na periodontite experimental: abordagens sistêmica e tópica em modelo de reparo [Tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

Resumo

A periodontite é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos periodontais, na qual citocinas pró-inflamatórias desempenham papel central. Nesse contexto, a via de sinalização das Janus quinases (JAK) destaca-se como um importante regulador da inflamação e da reabsorção óssea, tornando sua modulação farmacológica uma estratégia promissora para favorecer o reparo periodontal. Esta tese teve como objetivo investigar os efeitos da inibição farmacológica de JAK sobre o reparo periodontal, utilizando modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*, por meio de estratégias de administração sistêmica e tópica. Foram avaliados, no Estudo 1, os efeitos sistêmicos de um inibidor de JAK1-3 (JAK1-3i) e de um inibidor seletivo de JAK3 (JAK3i), *in vitro* e *in vivo*. *In vitro*, a inibição de JAK aumentou a formação de matriz mineralizada, reduziu a diferenciação osteoclástica induzida por RANKL e atenuou a produção de espécies reativas de oxigênio em macrófagos estimulados com LPS. *In vivo*, os tratamentos foram bem tolerados, sem evidência de perda de peso ou alterações hematológicas. A administração sistêmica dos inibidores modulou o reparo periodontal de maneira dependente do tempo e do tipo de inibidor, sendo associada, principalmente nos períodos iniciais, ao aumento do volume ósseo alveolar, à redução da distância entre a junção cimento-esmalte e a crista óssea alveolar, ao aumento da densidade de osteoblastos, à redução do infiltrado celular e à modulação da vascularização e da deposição de colágeno. Em nível molecular, observou-se regulação de genes associados à osteogênese, à remodelação da matriz extracelular e à angiogênese, além de aumento tardio dos níveis de lipoxina A4. No Estudo 2, desenvolveu-se uma estratégia de administração tópica do JAK1-3i por meio de um sistema de liberação controlada baseado em nanogéis à base de β -ciclodextrina, os quais apresentaram tamanho hidrodinâmico homogêneo, baixa polidispersidade, carga superficial positiva e morfologia predominantemente esférica, além de eficiência consistente de encapsulação do inibidor e ausência de citotoxicidade em células derivadas da medula óssea. Em ensaios *in vitro*, os nanogéis carregados com JAK1-3i estimularam a deposição de matriz mineralizada em culturas osteogênicas. A aplicação tópica *in vivo*, conduzida no mesmo modelo experimental de reparo periodontal, demonstrou aumento do volume ósseo na região de furca, aumento da quantidade de fibras colágenas, aumento da expressão de Runx2 e redução da expressão de Mmp-13 após 5 dias de tratamento. Em conjunto, os resultados demonstram que a inibição farmacológica de JAK modula eventos celulares e moleculares associados ao reparo periodontal, principalmente nas fases iniciais do reparo, e que sistemas nanotecnológicos à base de β -ciclodextrina constituem uma plataforma viável para a liberação local de inibidores de JAK.

Palavras-chave: Periodontite; Inibidores de Janus Quinases; Nanopartículas.

Camilli AC. JAK pathway inhibition in experimental periodontitis: systemic and topical approaches in a periodontal repair model [Tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disease characterized by the progressive destruction of periodontal tissues, in which pro-inflammatory cytokines play a central role. In this context, the Janus kinase (JAK) signaling pathway stands out as an important regulator of inflammation and bone resorption, making its pharmacological modulation a promising strategy to promote periodontal repair. This thesis aimed to investigate the effects of pharmacological JAK inhibition on periodontal repair, using experimental *in vitro* and *in vivo* models, through systemic and topical administration approaches. In Study 1, the systemic effects of a JAK1-3 inhibitor (JAK1-3i) and a selective JAK3 inhibitor (JAK3i) were evaluated using *in vitro* and *in vivo* experimental models. *In vitro*, JAK inhibition increased mineralized matrix formation, reduced RANKL-induced osteoclast differentiation, and attenuated the production of reactive oxygen species in LPS-stimulated macrophages. *In vivo*, treatments were well tolerated, with no evidence of weight loss or hematological alterations. The systemic administration of the inhibitors modulated periodontal repair in a time- and inhibitor-dependent manner and was associated, particularly during the early periods, with increased alveolar bone volume, reduced distance between the cemento-enamel junction and the alveolar bone crest, increased osteoblast density, reduced cell infiltrate, and modulation of vascularization and collagen deposition. At the molecular level, regulation of genes associated with osteogenesis, extracellular matrix remodeling, and angiogenesis was observed, along with a late increase in lipoxin A4 levels. Study 2 aimed to develop a topical delivery strategy for JAK1-3i using a controlled release system based on β -cyclodextrin nanogels. The synthesized nanogels exhibited homogeneous hydrodynamic size, low polydispersity, positive surface charge, and predominantly spherical morphology, along with consistent drug encapsulation efficiency and no cytotoxicity in bone marrow-derived cells. In *in vitro* assays, JAK1-3i-loaded nanogels stimulated mineralized matrix deposition in osteogenic cultures. Topical *in vivo* application, performed using the same periodontal repair model as in Study 1, demonstrated increased bone volume in the furcation region, enhanced collagen fiber content, increased Runx2 expression, and reduced Mmp-13 expression after 5 days of treatment. Collectively, these findings demonstrate that pharmacological JAK inhibition modulates cellular and molecular events associated with periodontal repair and that β -cyclodextrin-based nanotechnological systems represent a viable platform for the local delivery of JAK inhibitors.

Keywords: Periodontitis; Janus Kinase inhibitors; Nanoparticles.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 PROPOSIÇÃO	15
3 PUBLICAÇÃO	16
3.1 Publicação 1	16
3.2 Publicação 2	42
4 DISCUSSÃO	70
5 CONCLUSÃO	74
REFERÊNCIAS	75
APÊNDICE	79
ANEXO	95

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é atualmente compreendida como uma doença inflamatória crônica multifatorial, resultante da interação dinâmica entre o biofilme subgengival e uma resposta imune do hospedeiro desregulada^{1,2}. Mais do que uma infecção bacteriana clássica, a doença representa uma condição imunomediada, na qual alterações na homeostase entre microbioma e sistema imune favorecem a instalação de um estado inflamatório persistente, capaz de modificar o ambiente subgengival e selecionar comunidades microbianas disbióticas associadas à progressão da destruição tecidual²⁻⁴.

Nesse contexto, evidências recentes indicam que a inflamação não atua apenas como consequência da disbiose, mas também como um importante fator determinante das alterações ecológicas do microbioma periodontal, estabelecendo um ciclo autossustentado de inflamação crônica e dano tecidual³⁻⁵. Em indivíduos suscetíveis, a falha dos mecanismos de resolução inflamatória leva à produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, aumento do estresse oxidativo, ativação osteoclástica e degradação progressiva dos tecidos conjuntivo e ósseo de suporte dental^{1,2,6}. Além disso, a persistência do infiltrado inflamatório compromete os mecanismos fisiológicos de reparo e regeneração periodontal, contribuindo para a progressão irreversível da perda de inserção e da reabsorção óssea alveolar^{1,6}.

Embora o tratamento periodontal convencional baseado no controle mecânico do biofilme seja eficaz na redução da carga microbiana, essa abordagem nem sempre resulta em estabilidade clínica duradoura, especialmente em indivíduos com fenótipos hiperinflamatórios ou maior susceptibilidade à doença^{7,8}. Nessas situações, mesmo após adequado controle do biofilme, a resposta imune exacerbada pode persistir, perpetuando a destruição tecidual^{1,7}. Esta limitação terapêutica tem impulsionado, nas últimas décadas, o desenvolvimento de estratégias de modulação da resposta do hospedeiro como uma alternativa complementar, visando não apenas reduzir a inflamação destrutiva, mas também restaurar mecanismos fisiológicos de resolução inflamatória e favorecer a homeostase periodontal⁷⁻⁹.

Estudos clínicos e experimentais têm investigado diferentes abordagens imunomodulatórias, incluindo anti-inflamatórios, mediadores pró-resolução, citocinas anti-inflamatórias, probióticos e compostos bioativos capazes de interferir em vias intracelulares relacionadas à inflamação e osteoclastogênese^{7,9,10}. Esses avanços reforçam a compreensão da periodontite como uma doença imunoinflamatória

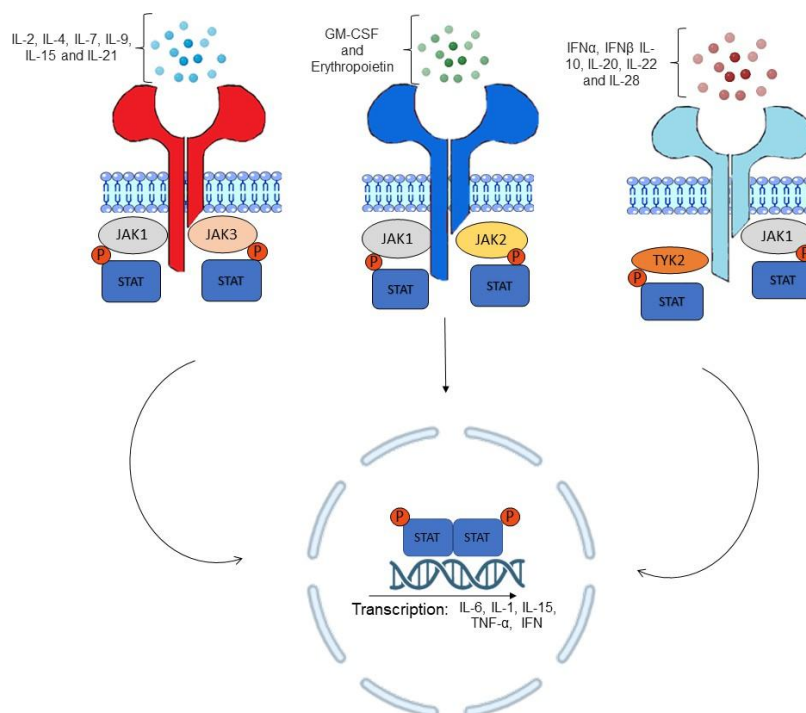
complexa e sustentam o desenvolvimento de terapias direcionadas ao hospedeiro como adjuvantes no tratamento periodontal^{1,7}.

A atividade biológica das citocinas exerce influência direta sobre a extensão e a gravidade da periodontite, sendo observada maior expressão desses mediadores em sítios periodontalmente comprometidos em comparação a sítios saudáveis^{3,6}. O desequilíbrio entre mediadores pró- e anti-inflamatórios constitui um dos principais fatores envolvidos na destruição dos tecidos periodontais. Nesse contexto, abordagens terapêuticas baseadas na inibição direcionada de citocinas específicas, como RANKL, IL-6, TNF e metaloproteinases (MMPs), têm sido amplamente investigadas em diversas doenças inflamatórias e em modelos experimentais de periodontite¹¹⁻¹⁸.

Entre as principais vias envolvidas na regulação da expressão de citocinas associadas à periodontite destaca-se a via Janus Kinase/Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição (JAK/STAT)¹⁹. A JAK medeia a transdução de sinal de aproximadamente 60 citocinas, hormônios e fatores de crescimento, desempenhando papel central em processos celulares como proliferação, ativação e sobrevivência celular^{19,20}.

O grupo de proteínas JAK é composta por quatro tirosinas quinases (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2) que são altamente conservadas e exercem funções não redundantes. Essas isoformas podem se associar seletivamente à região citoplasmática de receptores transmembrana e, quando ativadas, promovem a fosforilação dos transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs). Após a ativação, os STATs dimerizam e translocam do citoplasma para o núcleo, onde atuam como fatores de transcrição, regulando a expressão de múltiplos genes envolvidos na resposta inflamatória (Figura 1)²⁰.

Figura 1 - Imagem representativa do mecanismo de ação da via JAK-STAT



Fonte: Godoi MA, Camilli AC, Gonzales KGA, Costa VB, Papathanasiou E, Leite FRM, Guimarães-Stabili MR. JAK/STAT as a Potential Therapeutic Target for Osteolytic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023,17;24(12):10290.

Existem sete tipos de STATs presentes em mamíferos (STAT1-4, 5A, 5B e 6), e embora eles sejam ativados por subconjuntos sobrepostos de citocinas, diferentes STATs podem ter papéis biológicos não redundantes, e desta forma, os efeitos da ativação da via JAK / STAT são influenciados de forma crítica pela isoforma de JAK envolvida, e os STATs que são finalmente ativados²⁰.

A regulação negativa da via JAK é controlada por uma família de proteínas crítica na transdução de sinais da inflamação, as proteínas supressoras de sinalização de citocina (SOCS). A família SOCS é constituída por 8 membros de proteínas que podem ser ativadas pela atividade de diversas citocinas, pró e anti-inflamatórias, e interferem na sinalização JAK/STAT através de um feedback negativo²⁰. Essa regulação é importante, uma vez que o estímulo excessivo mediado por citocinas induzidas pela sinalização JAK/STAT, tem sido associado a diversas doenças imunes e inflamatórias, como a artrite reumatoide, esclerose múltipla e doenças inflamatórias intestinais²¹.

Em função do papel de JAK na regulação da resposta imune, a modulação farmacológica dessa via tem se consolidado como uma abordagem terapêutica relevante no manejo de diferentes doenças inflamatórias crônicas. Os inibidores farmacológicos de JAK são pequenas moléculas capazes de serem transportadas pela membrana celular e bloquear a sinalização de citocinas, interferindo diretamente com a atividade enzimática de JAK²⁰. Esses fármacos são passíveis de administração por via oral, e por possuírem meia-vida plasmática curta, ausência de imunogenicidade e farmacocinética linear, tem atraído atenção frente ao uso de anticorpos monoclonais no tratamento de doenças inflamatórias¹⁹⁻²¹.

Um estudo em ratos que avaliou o papel da via JAK na reabsorção óssea em modelos de artrite reumatoide demonstrou que a inibição farmacológica da via, por administração oral do inibidor de JAK1-3 (Tofacitinibe), resultou em redução do edema, da inflamação e da reabsorção óssea nas patas dos animais, sem a ocorrência de efeitos adversos. Também foi observada diminuição nos níveis de RANKL e IL-6, tanto em nível transcricional quanto proteico²². O inibidor não interferiu diretamente na atividade dos osteoclastos, porém promoveu redução dose-dependente da produção de RANKL por linfócitos T²³.

Em outro estudo utilizando desenho experimental semelhante, a inibição de JAK foi associada à diminuição da gravidade do processo inflamatório, dos escores clínicos da doença, bem como dos níveis de proteína C-reativa, IL-1 β e da população de células T CD4 esplênicas²⁴.

Diante da importância da ativação da via JAK na progressão da artrite, inibidores direcionados a distintas isoformas dessa via foram recentemente aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pacientes que não respondem adequadamente a outras abordagens terapêuticas. Evidências provenientes de um estudo envolvendo mais de quatro mil pacientes com artrite reumatoide tratados com inibidores de JAK1-3, demonstraram melhora clínica significativa dos sinais e sintomas da doença ao longo de um período de acompanhamento de oito anos²⁵. Adicionalmente, resultados preliminares de estudos clínicos de fase III que avaliaram a inibição de JAK em pacientes com colite revelaram melhora dos sinais e sintomas clínicos, indicando que essa estratégia terapêutica pode constituir uma alternativa promissora para o tratamento da colite moderada a grave²⁶.

Em relação a periodontite, informações sobre papel de JAK na progressão da doença ainda são escassos e controversos. Um estudo em camundongos, com doença periodontal induzida por inoculação de *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e tratados sistemicamente (via oral) com inibidor de JAK1-3, mostrou aumento na densidade do infiltrado inflamatório no tecido gengival e aumento da perda óssea alveolar²⁷. No entanto, um estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa mostrou que a administração sistêmica, via oral, de inibidores de JAK1-3 e JAK3 em modelo de periodontite experimental induzida por ligaduras em ratos, reduziu a progressão da periodontite no período de 7 dias, atenuando a reabsorção óssea e a destruição de fibras colágenas, bem como a expressão de citocinas inflamatórias²⁸.

Fortalecendo este achado, um estudo clínico comparando a condição periodontal de pacientes com artrite reumatoide no *baseline* e 24 semanas após tratamento via oral com inibidor de JAK1-3, observou melhora consistente na severidade da artrite reumatoide e no status periodontal ($p < 0.05$), indicando que a inibição de JAK é de fato eficiente para tratar pacientes com artrite e potencialmente capaz de modular o processo inflamatório nos tecidos periodontais²⁹.

Apesar da eficácia clínica, o uso sistêmico de inibidores de JAK pode estar associado a efeitos adversos, principalmente relacionados à imunossupressão³⁰, o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas locais. Nesse sentido, a aplicação tópica de inibidores de JAK tem demonstrado segurança e eficácia em doenças inflamatórias dermatológicas, como dermatite atópica e vitiligo^{31,32}.

Avanços em sistemas de liberação de fármacos, como nanoemulsões, microemulsões e nanogéis, têm permitido a administração tópica direcionada, favorecendo a penetração tecidual e o controle da liberação do fármaco^{33,34}. Os nanogéis, em particular, destacam-se por suas propriedades híbridas entre hidrogéis e nanopartículas, possibilitando interação célula-fármaco mais eficiente e liberação controlada, inclusive por resposta a estímulos como pH e temperatura³⁵⁻³⁶.

Dessa forma, levando em consideração a influência de JAK sobre a diferenciação e a atividade de células fundamentais no *turnover* ósseo (osteoclastos e osteoblastos), bem como os resultados de pesquisas clínicas e pré-clínicas que demonstram os benefícios da inibição de JAK na redução de processos inflamatórios, hipotetizamos que a inibição de JAK pode favorecer o reparo periodontal por meio da modulação da resposta imune, tanto através de sua administração sistêmica quanto tópica.

5 CONCLUSÃO

Os achados desta tese demonstram que a modulação da via JAK representa uma estratégia promissora para favorecer o reparo periodontal, por meio da regulação de processos inflamatórios, da modulação do microambiente periodontal e da ativação de mecanismos associados à resolução inflamatória e à reorganização tecidual. De forma geral, tanto a inibição seletiva de JAK3 quanto o bloqueio simultâneo de JAK1-3 promoveram efeitos benéficos sobre parâmetros biológicos relacionados ao reparo periodontal, embora com perfis de resposta distintos ao longo do processo reparacional.

A presente tese também demonstrou a viabilidade do desenvolvimento de um biomaterial nanoestruturado como sistema de liberação tópica para inibidores de JAK1-3, possibilitando uma abordagem terapêutica local voltada à modulação do ambiente inflamatório periodontal. Os resultados obtidos com a aplicação tópica do biomaterial funcionalizado reforçam o potencial translacional dessa estratégia, ao evidenciar sua capacidade de favorecer eventos associados ao reparo periodontal em modelo experimental.

Dessa forma, esta tese contribui para o avanço do conhecimento sobre o papel da via JAK na biologia periodontal e amplia as perspectivas para o desenvolvimento de terapias imunomodulatórias locais voltadas ao tratamento da periodontite e à promoção do reparo tecidual.

REFERÊNCIAS

1. Phanrungsuan A, Huang J, Dharmaraj N, Cobos Perez A, Veiseh O, Young S, et al. Host modulation therapy in periodontitis: from established therapies to emerging technologies. *Front Immunol*. 2026; 20;17:1762187.
2. Baima G, Arce M, Romandini M, Van Dyke T. Inflammatory and Immunological Basis of Periodontal Diseases. *J Periodontal Res*. 2025 9.
3. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol*. 2014;35(1):3-11.
4. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(12):745-59.
5. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. *Front Immunol*. 2020; 31;11:511.
6. Van Dyke TE. Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Mol Aspects Med*. 2017;58:21-36.
7. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000*. 2020;84(1):14-34.
8. Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:108-29.
9. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res*. 2003;82(2):82-90
10. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000*. 2020;84(1):14-34.
11. Plemmenos G, Evangeliou E, Polizogopoulos N, Chalazias A, Deligianni M, Piperi C. Central regulatory role of cytokines in periodontitis and targeting Options. *Curr Med Chem*. 2021;28(15):3032-58.
12. Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL, et al. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer*. 2019;120(1):6-15.
13. Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):9-17.
14. Matsumoto T, Endo I. RANKL as a target for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):91-105.
15. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol*. 1998;160(1):403-9.

16. Di Paola R, Mazzon E, Muià C, Crisafulli C, Terrana D, Greco S, et al. Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Br J Pharmacol.* 2007;150(3):286-97.
17. Guimaraes-Stabili MR, de Medeiros MC, Rossi D, Camilli AC, Zanelli CF, Valentini SR, et al. Silencing matrix metalloproteinase-13 (Mmp-13) reduces inflammatory bone resorption associated with LPS-induced periodontal disease in vivo. *Clin Oral Investig.* 2021;25(5):3161-72.
18. Souza JA, Rossa C Jr, Garlet GP, Nogueira AV, Cirelli JA. Modulation of host cell signaling pathways as a therapeutic approach in periodontal disease. *J Appl Oral Sci.* 2012;20(2):128-38.
19. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, Ma H, Wei D, Sun S. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol.* 2020;80:106210.
20. Godoi MA, Camilli AC, Gonzales KGA, Costa VB, Papathanasiou E, Leite FRM, Guimarães-Stabili MR. JAK/STAT as a Potential Therapeutic Target for Osteolytic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 17;24(12):10290.
21. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017;77(5):521-46.
22. Tamai M, Kawakami A, Tanaka F, Miyashita T, Nakamura H, Iwanaga N, et al. Significant inhibition of TRAIL-mediated fibroblast-like synovial cell apoptosis by IFN-gamma through JAK/STAT pathway by translational regulation. *J Lab Clin Med.* 2006;147(4):182-90.
23. LaBranche TP, Jesson MI, Radi ZA, Storer CE, Guzova JA, Bonar SL, et al. JAK inhibition with tofacitinib suppresses arthritic joint structural damage through decreased RANKL production. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3531-42.
24. Gertel S, Mahagna H, Karmon G, Watad A, Amital H. Tofacitinib attenuates arthritis manifestations and reduces the pathogenic CD4 T cells in adjuvant arthritis rats. *Clin Immunol.* 2017;(184):77-81.
25. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheu.* 2014;41(5):837-52.
26. Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, Faubion W, McGovern D, Vermeire S, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 ;17(6):323-37.
27. Lü L, Yakoumatos L, Ren J, Duan X, Zhou H, Gu Z, et al. JAK3 restrains inflammatory responses and protects against periodontal disease through Wnt3a signaling. *FASEB J.* 2020;34(7):9120-40.

28. Godoi MA, Leite FRM, Camilli AC, Gonzales KGA, Costa VB, de Matos IAF, et al. Jak inhibition prevents bone loss and reduces inflammation in experimental periodontitis. *J Periodontal Res.* 2025;60(10):1039-49.
29. Ancuța C, Pomîrleanu C, Mihailov C, Chirieac R, Ancuța E, Iordache C, et al. Efficacy of baricitinib on periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2020;87(3):235-39.
30. Szekanecz Z, Buch MH, Charles-Schoeman C, Galloway J, Karpouzas GA, Kristensen LE, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(2):101-15.
31. Sadeghi S, Mohandesi NA. Efficacy and safety of topical JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis in paediatrics and adults: A systematic review. *Exp Dermatol.* 2023 ;32(5):599-610.
32. Ferreira C, King B, Torres T. JAK inhibitors for the treatment of vitiligo: current evidence and emerging therapeutic potential. *Drugs.* 2025;85(12):1521-34.
33. Benson HAE, Grice JE, Mohammed Y, Namjoshi S, Roberts MS. Topical and transdermal drug delivery: from simple potions to smart technologies. *Curr Drug Deliv.* 2019;16(5):444-60.
34. Gupta J, Sharma G. Nanogel: A versatile drug delivery system for the treatment of various diseases and their future perspective. *Drug Deliv Transl Res.* 2025;15(2):455-82.
35. Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioeng Transl Med.* 2019 5;4(3):e10143.
36. Song Q, Yin Y, Shang L, Wu T, Zhang D, Kong M, Zhao Y, He Y, Tan S, Guo Y, Zhang Z. Tumor Microenvironment Responsive Nanogel for the Combinatorial Antitumor Effect of Chemotherapy and Immunotherapy. *Nano Lett.* 2017; 11;17(10):6366-6375.
37. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res.* 2010;89(12):1349-1363.
38. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019;11(3):30.
39. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs.* 2017;77(5):521-46.
40. Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15-32.
41. Hernández M, Dutzan N, García-Sesnich J, et al. Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *J Dent Res.* 2011;90(10):1164-70.
42. Sapna G, Gokul S, Bagri-Manjrekar K. Matrix metalloproteinases and periodontal diseases. *Oral Dis.* 2014;20(6):538-50.

43. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):514-25.
44. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(20):3861-85.
45. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(5):349-61.
46. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1601-08.
47. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol.* 2007;179(10):7021-29.