

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/02/2028.



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



Marcelo Borges Marques

**Caracterização imunoistoquímica de células de Langerhans e células
dendríticas submucosas na periodontite e peri-implantite: um estudo
comparativo**

Araraquara

2026



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



Marcelo Borges Marques

**Caracterização imunoistoquímica de células de Langerhans e células
dendríticas submucosas na periodontite e peri-implantite: um estudo
comparativo**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas, na Área de Diagnóstico e Cirurgia

Orientador: Jorge Esquiche León
Co-orientadora: Andreia Bufalino

Araraquara

2026

M357c

Marques, Marcelo Borges

Caracterização imunoistoquímica de células de Langerhans e células dendríticas submucosas na periodontite e peri-implantite: um estudo comparativo / Marcelo Borges Marques. -- Araraquara, 2026
50 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientador: Jorge Esquiche León

Coorientadora: Andreia Bufalino

1. Células dendríticas. 2. Não-integrina ligante de ICAM-3 específica de células dendríticas. 3. Periodontite. 4. Peri-implantite. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A presente pesquisa contribui significativamente para o avanço do conhecimento sobre os mecanismos imunológicos envolvidos na periodontite e peri-implantite ao identificar diferenças específicas no comportamento das células dendríticas entre essas condições. Ao evidenciar o papel crítico das células CD207+ na ativação epitelial peri-implantar e na progressão mais agressiva da inflamação ao redor de implantes, o estudo reforça a importância de estratégias clínicas direcionadas ao controle imunológico da mucosa peri-implantar. Esses achados não apenas ampliam a compreensão da fisiopatogênese das doenças peri-implantares, como também apontam possíveis caminhos para o desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos e novas abordagens terapêuticas que possam melhorar a prevenção, o diagnóstico precoce e os desfechos clínicos em pacientes reabilitados com implantes.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This research significantly advances the current understanding of the immunological mechanisms underlying periodontitis and peri-implantitis by identifying distinct differences in dendritic cell behavior between these conditions. By demonstrating the critical role of CD207+ cells in epithelial activation and in the accelerated inflammatory progression surrounding dental implants, the study reinforces the importance of targeted clinical strategies aimed at immunological modulation of peri-implant tissues. These findings not only expand the knowledge of peri-implant disease pathogenesis but also highlight potential pathways for the development of diagnostic biomarkers and innovative therapeutic approaches, ultimately contributing to improved prevention, early detection, and clinical outcomes in implant-rehabilitated patients.

Marcelo Borges Marques

**Caracterização imunoistoquímica de células de Langerhans e
células dendríticas submucosas na periodontite e peri-
implantite: um estudo comparativo**

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Odontológicas

Presidente e co-orientadora: Andreia Bufalino

2º Examinador: Heitor Albergoni da Silveira

3º Examinador: Rose Mara Ortega

Araraquara, 23 de fevereiro de 2026.

Marcelo Borges Marques

NASCIMENTO: 12 de março de 1998 – Ribeirão Preto – São Paulo

FILIAÇÃO: Ricardo Marques/Rosana Maria Ribeiro Borges Marques

2017-2022 Graduação em Odontologia
 Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr - UNESP

2024-2026 Mestrado em Diagnóstico e Cirurgia
 Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr - UNESP

Dedico esse trabalho, primeiramente, à Deus, porque sem fé, crença e fortalecimento de cada dia, essa conquista não seria possível.

Aos meus pais, **Ricardo Marques** e **Rosana Maria Ribeiro Borges Marques**, meus principais alicerces desde sempre. Seu amor incondicional, apoio, colo, incentivo e exemplo diário são os valores mais importantes que me fizeram seguir em frente em busca dos meus sonhos. Minhas maiores admirações e pilares da vida.

AGRADECIMENTOS

À **Faculdade de Odontologia de Araraquara**, que foi minha segunda casa durante toda a minha jornada acadêmica e possibilitou meu crescimento profissional.

Ao meu orientador **Jorge Esquiche León**, pelos ensinamentos, paciência, vontade de ensinar e oportunidades. Todas as conversas, dicas, aprendizado e conselhos serão levados comigo durante minha vida e nova fase que virá, pois o senhor foi importante em meu crescimento profissional e pessoal. Por isso, muito obrigado!

À **Adriana, Kleber e Marcelo**, que sempre estiveram ao nosso lado nas rotinas do laboratório, bate-papos, conselhos e experiências de vida.

Às minhas queridas professoras **Andreia Bufalino, Elaine Massucato e Cláudia Navarro**, por todo o apoio, carinho, conhecimentos e oportunidades de atuar nessa área tão desafiadora e bonita que é a Estomatologia. Sem vocês tudo teria sido muito mais difícil e menos leve.

Aos meus amigos parceiros de mestrado e de jornada, **Gustavo Chammas, Vithor Zago e Héric Camargo** por terem sido meus irmãos, companheiros e confidentes nessa caminhada, nunca deixando de sorrir para a vida. **Débora Fernandes** por aguentar minhas palhaçadas, piadas fora de hora e por rir dos nossos problemas desesperadamente como se isso fosse fazer tudo melhorar. **Nathália Marques e Luana Borges** por serem as irmãs que nunca me deixaram na mão e sempre fizeram questão de serem presentes em minha vida, vocês são muito especiais. Minhas companheiras **Brenda Pattigno e Gabriela Maradiaga**, por sempre dividirem comigo os melhores e piores momentos dessa caminhada, pelas conversas rasas e profundas e por me mostrarem sempre o lado bom de viver intensamente o agora. **Karina Martins** pelo companheirismo, parceria dentro e fora do mestrado, e por ter nos salvado tantas vezes quando achávamos que tudo estava perdido, mas você sempre solucionou todos os problemas. **Luana**

Gonçalves por fazer grande parte da minha rotina ser mais leve com suas conversas, risadas, memes de cachorro e principalmente por ser inspiração de maturidade emocional. **Magdalena Torres**, por ter sido luz, carinho, amizade, sorriso e uma inspiração sem igual nessa trajetória. Às minhas amigas **Camila Barbeiro, Mariana Palaçon, Deborah Dayeli e Carolina Padula Ruperez** por dividirem horas de trabalho, conversas e experiências diversas. Sem cada um de vocês, eu não teria vivido tão intensamente essa experiência enriquecedora.

À CAPES:

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

“Vocês ouviram que foi dito: ‘Ame seu próximo e odeie seu inimigo’. Eu, porém, lhes digo: Amem seus inimigos e rezem por aqueles que perseguem vocês, a fim de que vocês sejam filhos de seu Pai que está no céu. Porque ele faz seu sol nascer sobre malvados e bons, e faz chover sobre justos e injustos.” *

SBTB - Sociedade Bíblica Trinitariana do Brasil [homepage na Internet]. São Paulo: Sociedade Bíblica Trinitariana do Brasil; c1994, 1995, 2007, 2011 [acesso em 2026 jan 14]. Disponível em: <https://www.bibliaonline.com.br/acf/mt/5/38-47>.

Marques MB. Caracterização imunoistoquímica de células de Langerhans e células dendríticas submucosas na periodontite e peri-implantite: um estudo comparativo [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

RESUMO

A periodontite e a peri-implantite são doenças inflamatórias crônicas que levam à destruição dos tecidos de suporte de dentes e implantes dentários, respectivamente. Embora compartilhem fatores etiopatogênicos, diferenças estruturais e imunológicas entre periodonto e os tecidos peri-implantares podem influenciar o seu comportamento biológico e/ou clínico. As células dendríticas (CDs) representam o elo entre as imunidades inata e adaptativa e modulam o recrutamento de linfócitos e macrófagos, constituindo um ponto-chave para entender a disbiose inflamatória. Este estudo avaliou a presença de células de Langerhans (CLs) (CD1a e CD207) e CDs submucosas (CD209 e FXIIIA), através de imunoistoquímica (IQ) na periodontite (n=26) e peri-implantite (n=21). Nossos resultados mostraram diferentes subpopulações de CDs nos tecidos periodontais e peri-implantares. Considerando às CLs, houve uma maior frequência de células CD1a+ (p=0,075) e CD207 (p=0,049) na peri-implantite do que na periodontite. Em contraste, a expressão dos marcadores CD209 (p=0,983) e FXIIIA (p=0,439) mostraram níveis similares em ambas as lesões. Não houve diferenças significativas considerando outras variáveis clinicopatológicas. Todos esses achados reforçam o papel central das CLs (primariamente localizadas no epitélio peri-implantar) na modulação e progressão da inflamação na peri- implantite, destacando-o como potencial alvo terapêutico, além de contribuir para o melhor entendimento dos mecanismos imunocelulares que diferenciam essas duas doenças. Estudos futuros devem explorar a influência do microambiente peri-implantar sobre a maturação e funcionalidade de subgrupos de CDs para melhor direcionar terapias imunomoduladoras na implantodontia e periodontite. Esse é o primeiro estudo comparativo de células de Langerhans e células dendríticas submucosas entre periodontite e peri-implantite.

Palavras – chave: Células dendríticas; Não-integrina ligante de ICAM-3 específica de células dendríticas; Periodontite; Peri-implantite.

Marques MB. Immunohistochemical characterization of Langerhans cells and submucosal dendritic cells in periodontitis and peri-implantitis: a comparative study [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

ABSTRACT

Periodontitis and peri-implantitis are chronic inflammatory diseases that lead to the destruction of the supporting tissues of teeth and dental implants, respectively. Although they share etiopathogenic factors, structural and immunological differences between the periodontium and peri-implant tissues may influence their biological and/or clinical behavior. Dendritic cells (DCs) represent the link between innate and adaptive immunity and modulate the recruitment of lymphocytes and macrophages, constituting a key point for understanding inflammatory dysbiosis. This study evaluated the presence of Langerhans cells (LCs) (CD1a and CD207) and submucosal DCs (CD209 and FXIIIA) by immunohistochemistry (IHC) in periodontitis (n = 26) and peri-implantitis (n = 21). Our results demonstrated different DC subpopulations in periodontal and peri-implant tissues. Regarding LCs, a higher frequency of CD1a+ cells (p = 0.075) and CD207+ cells (p = 0.049) was observed in peri-implantitis compared with periodontitis. In contrast, the expression of CD209 (p = 0.983) and FXIIIA (p = 0.439) showed similar levels in both lesions. No significant differences were observed when considering other clinicopathological variables. Taken together, these findings reinforce the central role of LCs (primarily located in the peri-implant epithelium) in the modulation and progression of inflammation in peri-implantitis, highlighting them as a potential therapeutic target, in addition to contributing to a better understanding of the immunocellular mechanisms that differentiate these two diseases. Future studies should explore the influence of the peri-implant microenvironment on the maturation and functionality of DC subgroups to better guide immunomodulatory therapies in implant dentistry and periodontitis. At the moment, this is the first comparative study of Langerhans cells and dendritic cells between periodontitis and peri-implantitis.

Keywords: Dendritic cells; DC-Specific ICAM-3 Grabbing nonintegrin; Periodontitis; Peri-implantitis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 PROPOSIÇÃO	17
2.1 Proposição Específica	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 Periodontite.....	18
3.2 Peri-implantite.....	18
3.3 Células Dendríticas	19
3.4 Células Dendríticas e o Recrutamento de Células T	20
3.5 Células Dendríticas e Linfócitos T na Periodontite.....	21
3.6 Células Dendríticas e Linfócitos T na Peri-implantite.....	21
3.7 Marcadores de Células dendríticas.....	22
3.7.1 CD1a.....	22
3.7.2 CD207 (Langerina).....	23
3.7.3 CD209 (DC-SIGN).....	24
3.7.4 Fator XIIIa (FXIIIa).....	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
4.1 Equipe e Procedimentos Éticos.	26
4.2 Amostras.....	26
4.3 Critérios de Inclusão.	26
4.4 Critérios de Exclusão	26
4.5 Análise Histopatológica.	27
4.6 Estágio Morfológico e Classificação.....	29
4.7 Análise Imunoistoquímica	30
4.8 Análise das Reações de Imunoistoquímica.....	31
4.9 Análise Estatística	33
5 RESULTADOS.....	34
6 DISCUSSÃO	38

7 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE	47
ANEXO.....	49

1 INTRODUÇÃO

A periodontite e a peri-implantite configuram condições inflamatórias crônicas que acometem os tecidos de suporte de dentes e implantes dentários, respectivamente, caracterizadas por destruição progressiva do osso e do tecido conjuntivo adjacente. Ambas as doenças apresentam etiologia primariamente associada ao biofilme bacteriano, cuja desorganização ecológica promove disbiose e desencadeia uma resposta imunológica exacerbada do hospedeiro. Este desequilíbrio na interação entre microbiota e sistema imune resulta em um ambiente pró-inflamatório persistente que contribui para o avanço das lesões clínicas. Entretanto, apesar da convergência etiopatogênica, há diferenças anatômicas e imunológicas relevantes entre o periodonto e os tecidos peri-implantares que podem influenciar o padrão e a velocidade da destruição tecidual, sendo a peri-implantite frequentemente associada a um curso mais agressivo e de maior severidade clínica^{1,2}.

A periodontite figura entre as doenças crônicas mais prevalentes no mundo, sendo a sexta condição mais comum, afetando aproximadamente 11% da população global em suas formas graves, gerando impacto funcional, estético e psicossocial significativo^{3,4}. Clinicamente, evidencia-se sangramento à sondagem, profundidade de sondagem aumentada, mobilidade dentária e, nos estágios avançados, perda dentária. Sua progressão está diretamente relacionada ao desbalanço entre mecanismos de defesa do hospedeiro e fatores de virulência bacterianos, especialmente de patógenos periodontais como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, componentes do denominado “complexo vermelho”³. A resposta imunológica desempenha papel fundamental no processo destrutivo dessas doenças. A ativação da imunidade inata ocorre mediante o reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) por receptores como os Toll-like (TLRs), presentes em células residentes como queratinócitos, neutrófilos, macrófagos e células dendríticas. Essa ativação desencadeia liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , TNF- α e IL-6, metaloproteinases e mediadores que estimulam osteoclastogênese, levando à degradação tecidual e reabsorção do osso alveolar^{5,6}. De modo semelhante, na peri-implantite, a resposta imunológica ao biofilme peri-implantar promove acúmulo de células inflamatórias e lise de fibras conjuntivas, mas com maior tendência à rápida progressão, atribuída às diferenças

estruturais da mucosa peri-implantar, como ausência de ligamento periodontal e arquitetura colágena menos resistente ao avanço inflamatório^{7,8}.

Nessa interface, destaca-se o papel das células dendríticas (CDs) como sentinelas imunológicas essenciais para a vigilância tecidual e a transição entre imunidade inata e adaptativa. Presentes no epitélio e no tecido conjuntivo da mucosa oral, essas células capturam, processam e apresentam antígenos microbianos a linfócitos T naïve, promovendo sua ativação e diferenciação em perfis celulares específicos - como Th1, Th2, Th17 ou T reguladoras (Treg) — de acordo com o microambiente inflamatório^{9,10}. Esse direcionamento pode determinar se a resposta imune será protetora ou destrutiva, tornando as CDs determinantes chave na progressão da periodontite e peri-implantite.

Na periodontite, observa-se aumento de células dendríticas submucosas associado à intensificação do infiltrado inflamatório, enquanto o número de células de Langerhans pode sofrer redução conforme a gravidade da doença, possivelmente devido à migração para linfonodos regionais ou exaustão funcional¹¹⁻¹³. Na peri-implantite, embora existam menos estudos quantitativos, evidências sugerem resposta dendrítica ainda mais intensa, influenciada pela maior diversidade microbiana e presença de partículas metálicas provenientes de componentes implantares^{14,15}.

Apesar da relevância científica evidente, há escassez de investigações comparativas envolvendo as diferentes subpopulações de CDs em periodontite e peri-implantite, particularmente considerando marcadores como CD1a, CD207 (Langerina), CD209 (DC-SIGN) e FXIIIA. Tal ausência de dados limita o entendimento das diferenças imunopatológicas entre as duas doenças e dificulta o avanço em estratégias diagnósticas e terapêuticas.

7 CONCLUSÃO

- ❖ Através da análise imunoistoquímica, neste estudo, mostramos que diferentes subpopulações de CDs e CLs participam da resposta inflamatória na periodontite e peri-implantite.
- ❖ Embora a frequência de células CD1a+, um marcador que caracteriza que as CLs foi maior na peri-implantite do que na periodontite, a diferença não foi estatisticamente significativa.
- ❖ Em contraste, a expressão de CD207, outro marcador que também caracteriza às CLs, foi significativamente maior na peri-implantite do que a periodontite.
 - Considerando ambos os marcadores, CD1a e CD207, nossos resultados sugerem que as CLs medeiam mecanismos imunoinflamatórios na patogênese da peri-implantite, possivelmente estimulados pelos componentes do implante em conjunção com respostas imunes do próprio paciente.
 - Por outro lado, a expressão dos marcadores CD209 e FXIIIA, as quais caracterizam as CDs submucosas, mostraram níveis similares em ambos, periodontite e peri-implantite, sugerindo que a resposta imunológica mediada por estas CDs no tecido conjuntivo subjacente é comparável nas duas lesões.
 - Todos esses achados reforçam o papel central das CLs (primariamente localizadas no epitélio peri-implantar) na modulação e progressão da inflamação na peri-implantite, destacando-o como potencial alvo terapêutico, além de contribuir para o melhor entendimento dos mecanismos imunocelulares que diferenciam essas duas doenças.

REFERÊNCIAS

1. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM et al. Peri- implant diseases and conditions: consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 (Suppl 20): S286-S91.
2. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 (Suppl 20): S246-55.
3. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998; 25(2): 134-44.
4. Wu L, Huang CM, Wang Q, Wei J, Xie L, Hu CY. Burden of severe periodontitis: new insights based on a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Oral Health*. 2025; 25(1): 861.
5. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008; 79(Suppl 8): 1569-76.
6. Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, McKiernan M et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its relationship to initiation of localized aggressive periodontitis: longitudinal cohort study of initially healthy adolescents. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(12): 3859-69.
7. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of peri-implantitis. *Int Dent J*. 2021;71(6):462-76.
8. Cosgarea R, Sculean A, Shibli JA, Salvi GE. Prevalence of peri-implant diseases - a critical review on the current evidence. *Braz Oral Res*. 2019; 33(suppl 1): e063.
9. Steinman RM, Hemmi H. Dendritic cells: translating innate to adaptive immunity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006; 311: 17-58.
10. Pulendran B, Tang H, Denning TL. Division of labor, plasticity, and crosstalk between dendritic cell subsets. *Curr Opin Immunol*. 2008; 20(1): 61-7.
11. Cury PR, Furuse C, Rodrigues AE, Barbuto JA, Araújo VC, Araújo NS. Interstitial and Langerhans dendritic cells in chronic periodontitis and gingivitis. *Brazilian Oral Res*. 2008; 22(3): 258-63.
12. Kebschull M, Papapanou PN. Periodontal microbial complexes associated with specific cell and tissue responses. *J Clin Periodontol*. 2011; 38(Suppl 11): 17-27.
13. Brand A, Clausen BE, Hovav AH. Langerhans cells in the skin and oral mucosa: brothers in arms? *Eur J Immunol*. 2023; 53(7): e2250208.

14. Rakic M, Grusovin MG, Canullo L. The microbiologic profile associated with peri- implantitis in humans: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016; 31(2): 359-68
15. Mombelli A, Müller N, Cionca N. "The epidemiology of peri-implantitis", *Clin Oral Implants Res*. 2012; 23 Suppl 6:67-76.
16. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Peri- implantitis: onset and pattern of progression. *J Clin Periodontol*. 2016; 43(4): 383-8.
17. Larsson L, Kavanagh NM, Nguyen TVN, Castilho RM, Berglundh T, Giannobile WV. Influence of epigenetics on periodontitis and peri-implantitis pathogenesis. *Periodontol 2000*. 2022; 90(1): 125-37.
18. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Periodontol*. 2018; 89 (Suppl 1): S257-66.
19. Jotwani R, Cutler CW. Multiple dendritic cell subpopulations in human gingiva and association of mature dendritic cells with CD4+ T cells in situ. *J Dent Res*. 2003; 82(9): 736-41.
20. Hovav AH. Dendritic cells of the oral mucosa. *Mucosal Immunol*. 2014; 7(1): 27-37.
21. Cerio R, Griffiths CE, Cooper KD, Nickoloff BJ, Headington JT. Characterization of factor XIIIa positive dermal dendrocytes in normal and inflamed skin. *Br J Dermatol*. 1989; 121(4): 421-31.
22. Geijtenbeek TB, Engering A, Van Kooyk Y. DC-SIGN: a C-type lectin on dendritic cells that unveils many aspects of dendritic cell biology. *J Leukoc Biol*. 2002; 71(6): 921-31.
23. Romani N, Holzmann S, Tripp CH, Koch F, Stoitzner P. Langerhans cells: dendritic cells of the epidermis. *APMIS*. 2003; 111(7-8): 725-40.
24. Iwasaki A. Mucosal dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2007; 25: 381-418.
25. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10(7): 479-89.
26. Giro G, Tovar N, Marin C, Herrera B, Bonfante EA, Jimbo R et al. The effect of interleukin-6 on osteoblast differentiation evaluated using biomimetic surfaces. *Acta Biomater*. 2021; 123: 309-20.
27. Huang N, Dong H, Luo Y, Shao B. Th17 cells in periodontitis and its regulation by A20. *Front Immunol*. 2021; 12: 742925.
28. Cutler CW, Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J Dent Res*. 2006; 85(8): 678-89.
29. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile WV.

Regenerative medicine for periodontal and peri-implant diseases. *J Dent Res.* 2016; 95(3): 255-66.

30. Fretwurst T, Nelson K, Tarnow DP, Wang HL, Giannobile WV. Is metal particle release associated with peri-implant bone destruction? An emerging concept. *J Dent Res.* 2018; 97(3): 259-65.

31. Souto GR, Queiroz-Junior CM, Abreu MHNG, Costa FO, Mesquita RA. Pro-inflammatory, Th1, Th2, Th17 cytokines and dendritic cells: a cross-sectional study in chronic periodontitis. *Clin Oral Investig.* 2014; 18(6): 1635-42.

32. Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science.* 2010; 327(5966): 656-61.

33. Iwasaki A. Oral mucosal immunity — an overview. *Oral Dis.* 2013; 19(3): 233-40.

34. Séguier S, Godeau G, Leborgne M, Pivert G, Brousse N. Quantitative morphological analysis of Langerhans cells in healthy and diseased human gingiva. *Arch Oral Biology.* 2000; 1073-81.

35. Valladeau J, Dezutter-Dambuyant C, Saeland S. Langerin/CD207 sheds light on formation of Birbeck granules and their possible function in Langerhans cells. *Immunol Res.* 2003; 28(2): 93-107.

36. Soilleux EJ, Morris LS, Leslie G, Chehimi J, Luo Q, Levroney E et al. Constitutive and induced expression of DC-SIGN on dendritic cell and macrophage subpopulations in situ and in vitro. *J Leukoc Biol.* 2002; 71(3): 445-57.

37. Bodineau A, Buffet M, Abbeele AVD. Langerhans cells in inflammatory mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108(2): 215-20.

38. Bodineau A, Coulomb B, Tedesco AC, Séguier S. Increase of gingival matured dendritic cells number in elderly patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2009; 54(1): 12–16.

39. Nestle FO. Dendritic cell subsets in inflammatory skin. *J Invest Dermatol.* 1993; 101(5): 710-6.

40. Weedon D. *Skin pathology.* 3rd ed. London: Elsevier; 2010.

41. Motta RJG, Almeida LY, Villafuerte KRV, Silva AR, León JE. FOXP3+ and CD25+ cells are reduced in patients with stage IV, grade C periodontitis: A comparative clinical study. *J Periodontal Res.* 2020 ;55(3):374-380.

42. Stelin S, Ramakrishan H, Talwar A, Arun KV, Kumar TS. Immunohistological analysis of CD1a+ langerhans cells and CD57+ natural killer cells in healthy and diseased human gingival tissue: a comparative study. *Journal of Indian Soc of Periodontol.* 2009; 13(3): 150-4.

43. Wilensky A, Segev H, Mizraji G, Shaul Y, Capucha T, Shacham M et al.

Dendritic cells and their role in periodontal disease. *Oral Dis.* 2014; 20(2): 119-26.

44. Anjana R, Joseph L, Suresh R. Immunohistochemical localization of CD1a and S100 in gingival tissues of healthy and chronic periodontitis subjects. *O Diseases.* 2012; 18: 778-85.

45. Dereka XE, Tosios KI, Chrysomali E, Angelopoulou E. Factor XIIIa+ dendritic cells and S-100 protein+ Langerhans' cells in adult periodontitis. *J Periodont Res.* 2004; 39: 447- 52.

46. Upadhyay J, Upadhyay RB, Agrawal P, Jaitley S, Shekhar R. Langerhans cells and their role in oral mucosal diseases. *N Am J Med Sci.* 2013; 5(9): 505-14.

47. Horewicz VV, Ramalho L, dos Santos JN, Ferrucio E, Cury PR. Comparison of the distribution of dendritic cells in peri-implant mucosa and healthy gingiva. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013; 28(1): 97-102

48. Gooty JR, Kannam D, Guntakala VR, Palaparthi R. Distribution of dendritic cells and langerhans cells in peri-implant mucosa. *Contemp Clin Dent.* 2018; 9(4): 548-553.

49. Souto GR, Segundo TK, Costa FO, Aguiar MC, Mesquita RA. Effect of smoking on Langerhans and dendritic cells in patients with chronic gingivitis. *J Periodontol.* 2011; 82(4): 619-25.

50. Venkatesan G, Uppoor A, Naik DG. Redefining the role of dendritic cells in periodontics. *J Indian Soc Periodontol.* 2013; 17(6): 700–5