



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**

**EL MICROTRAUMA MECÁNICO PRODUCIRÍA AFTAS MEDIANTE LA
LIBERACIÓN DE PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A DAÑO**

Mechanical microtrauma would produce canker sores by releasing damage-associated molecular patterns

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: MARTA CAZENAVE RETAMAL
ROMINA GÁLVEZ MUÑOZ
PROFESOR GUÍA: DR. CÉSAR RIVERA MARTÍNEZ
PROFESOR INFORMANTE: DR. BERNARDO VENEGAS ROJAS**

TALCA - CHILE

2020

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS DEL PROFESOR GUÍA

Nombre
Dr. César Rivera Martínez
ORCID
https://orcid.org/0000-0002-5491-4233
Google Scholar
https://scholar.google.com/citations?user=3fWOPJEAAAAJ&hl=es
Correo electrónico
cerivera@utalca.cl

DEDICATORIA

Dedico mi tesis a mi familia, quienes confiaron en mí en todo el largo camino recorrido. En especial a mi mamá, mi fiel compañera, mejor amiga y paciente de clínica, en definitiva, mi todo. Gracias por siempre estar, por amarme de la forma en que lo haces, por acompañarme en cada paso dado y levantarme las veces que también caí, gracias por no perder nunca la confianza en mí, por la incondicionalidad de tus abrazos y por formar la esencia de quien soy hoy día, eres y serás siempre la razón de cada esfuerzo. Te amo.

A mi hermana, quien es mi otra mitad, me acompañó en los momentos difíciles y en los de felicidad, muchas veces confiando en mí mucho más que yo misma. En este camino, varias veces pensé en renunciar a este sueño por seguir a tu lado, sin embargo, fuimos fuertes en nuestras decisiones y seguimos luchando en este camino lleno de obstáculos y desafíos, y es por eso, que hoy doy gracias a Dios por haber vivido este proceso de convertirme en la profesional que soñé.

Romina Gálvez Muñoz.

Dedico mi tesis de pregrado con todo corazón a todas las personas que me ayudaron y guiaron durante este proceso. Mis docentes, amigos y amigas, a las tías del almacén, las tías del aseo y en especial a mi papá que con mucho cariño y amor me impulsó para salir adelante, espero ser lo mitad de fuerte e increíble que tú y que te llene de orgullo en la persona y profesional en la que me estoy convirtiendo. A mi hermana mayor, mi mejor confidente que me toma y me encamina para salir adelante. Y aunque parezca un poco ilógico a mis mascotas Doki y Gundo que, en sus pasos por mi vida, llenan mi alma con el amor más puro que pueda existir. También a mi hermano, en donde sea que esté tu alma, siempre estarás presente en mi corazón.

Marti Cazenave R.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia por su incondicionalidad y amor, por cada palabra de aliento cuando estuve desanimada o cansada, por cada beso y abrazo, gracias infinitas a mi hermana y mamá por ser pacientes en el CCO, agradezco su confianza y responsabilidad.

A mis amigas que fueron parte de la formación académica y personal, junto a ustedes recorrí cada paso hasta llegar aquí. Muchas gracias de corazón por la compañía en los momentos de felicidad y en los de tristeza, por el abrazo en el momento indicado, por las risas y el cariño, me siento muy afortunada de haberlas conocido en unas de las etapas más complejas que he vivido.

A los pacientes que creyeron en mí y nunca faltaron a las citas, a los funcionarios y docentes que fueron parte mi formación, en especial al Dr. César Rivera, por la confianza depositada y cada consejo entregado para lograr este último trabajo de pregrado.

Romina Gálvez Muñoz.

Agradezco a mi gran amiga Carolina Espinosa que estuvo codo a codo en todo momento. ¡Caro eres una amiga increíble!, a Carolina Brevis por su gran apoyo, a Daniela Carrasco y Camila Brisso, de verdad ni siquiera las palabras alcanzan para describir lo importante que son para mí. Todos estos años no hubieran sido lo mismo sin ustedes. También a Carla Arellano y Marta Gacitúa que me guiaron, e hicieron crecer como persona. Siento que gran parte de lo que soy hoy es gracias a lo que he aprendido en el camino que comenzamos juntas, un gran inicio en mi vida. A mis pacientes que confiaron en mí y a mis docentes, en especial al Dr. Daniel Droguett, una gran persona, gracias por su confianza, apoyo y por guiarme durante todo este tiempo. Y a todo el equipo de patología que me hicieron sentir como una más. Mucho cariño para todos. A mi familia, a mi mamá por su paciencia al ser mi paciente y que a pesar de todo estuviste ahí, a mi papá por siempre decirme: “*No siempre la persona que llega primero a la meta es el más exitoso, si no quien es capaz de levantarse con la frente en alto y seguir adelante. Tú puedes, levántate y pelea.*”. A todos quienes estuvieron conmigo que, aunque pase el tiempo los llevaré con mucho cariño en mi corazón.

Marti Cazenave R.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
1.1. Palabras claves.	1
2. ABSTRACT.....	2
2.1. Keywords.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. EVALUACIÓN DE LA HIPÓTESIS	4
4.1. Trauma mecánico local y aftas.	4
4.2. Patrones moleculares asociados a daño en la inflamación no infecciosa y el trauma mecánico.....	5
4.2.1 Liberación del ADN mitocondrial.....	5
4.2.2 Activación de receptores de reconocimiento de patrones y el desarrollo de aftas.	6
4.2.3 ADN mitocondrial, el inflamasoma y las aftas.	7
5. CONCLUSIÓN.....	9
6. REFERENCIAS.....	10

1. RESUMEN

La estomatitis aftosa recurrente (mejor conocida como aftas) es la alteración ulcerativa prevalente de la cavidad oral. Existen múltiples reportes que le atribuyen microtrauma mecánico local un rol en el desencadenamiento de episodios de aftas. Pese a la evidencia y observaciones clínicas, no existe un modelo teórico que vincule la injuria con las aftas. En esta revisión narrativa proponemos como hipótesis que el microtrauma mecánico local en la mucosa no queratinizada genera la liberación de patrones moleculares asociados a daño al espacio extracelular, principalmente el ADN mitocondrial, que al unirse al receptor tipo toll 9 ubicado en las células presentadoras de antígenos, podría desencadenar respuestas inmunológicas exageradas que provocarían la ulceración.

1.1. Palabras claves.

Estomatitis aftosa, alarminas, microtraumatismos físicos, ADN mitocondrial, receptores de reconocimiento de patrones.

2. ABSTRACT

There are multiple reports that attribute local mechanical microtrauma a role in the triggering of episodes of canker sores. Despite the evidence and clinical observations, there is no theoretical model-linking microtrauma to canker sores. In this narrative review we propose as hypothesis that local mechanical microtrauma in non-keratinized mucosa generates the release of damage-associated molecular patterns to the extracellular space. One of them, mitochondrial DNA, binds to toll-like receptor 9 (located in antigen presenting cells) that could trigger exaggerated immune responses that would cause ulceration.

2.1.Keywords.

Aphthous stomatitis, alarmins, physical microtrauma, mitochondrial DNA, pattern recognition receptors.

3. INTRODUCCIÓN

La estomatitis aftosa recurrente es la alteración ulcerativa más común de la mucosa oral (1). Se caracteriza por la interrupción recurrente de la mucosa en forma de úlceras extremadamente dolorosas, bien circunscritas, únicas o múltiples que sanan más lentamente que las úlceras traumáticas de tamaño similar y ocurren en ausencia de enfermedades sistémicas (2-4). Las lesiones se presentan casi exclusivamente en la mucosa oral no queratinizada, que es el tipo de mucosa que ofrece una menor resistencia a la acción de estímulos nocivos (1, 5).

Las aftas se consideran idiopáticas ya que su etiología es desconocida (6). Sin embargo, existen múltiples reportes que establecen que el trauma mecánico local es capaz de gatillar episodios recurrentes de úlceras, porque la irritación física es capaz de generar la discontinuidad patológica del epitelio de la mucosa oral (7). Las úlceras aparecen poco después de la irritación mecánica del área, no obstante, el mecanismo fisiopatológico aún es desconocido (8).

En esta revisión narrativa presentaremos el mecanismo mediante el cual un trauma sobre la mucosa oral podría gatillar las lesiones típicas de la estomatitis aftosa recurrente, mediante de la liberación de patrones moleculares asociados a daño.

4. EVALUACIÓN DE LA HIPÓTESIS

4.1. Trauma mecánico local y aftas.

Los tejidos blandos de la cavidad oral constantemente se exponen a sufrir lesiones traumáticas, lo anterior es debido a las múltiples funciones en las que se encuentran participando. Estas lesiones traumáticas afectan en gran medida a los tejidos blandos no queratinizados, ya que los tejidos queratinizados presentan una mayor adaptación y alta resistencia a los estímulos nocivos (9). Por lo anterior, el trauma mecánico local ha sido considerado como un factor predisponente para la recurrencia de aftas en individuos susceptibles (7, 10).

Se ha propuesto que la lesión mecánica puede ayudar a identificar y estudiar a pacientes propensos a la estomatitis aftosa recurrente, debido a que este tipo de lesiones puede eliminar el revestimiento epitelial de la mucosa oral para posteriormente iniciar las reacciones inflamatorias agudas en un período equivalente a los signos prodrómicos de las aftas (11). El epitelio traumatizado sufre necrosis generando una respuesta inflamatoria exacerbada (12). Un ejemplo de esto lo podemos ver en las lesiones por cepillado dental, donde la fricción física accidental de la cabeza del cepillo sobre la mucosa no queratinizada, originaría la muerte de los queratinocitos y con ello, la pérdida de la función de la barrera epitelial, lo que predispondría al desarrollo de las mismas (13, 14).

No todos los traumas mecánicos locales conducen a la formación de úlceras recurrentes orales, por ejemplo, las personas portadoras de prótesis tienen una baja prevalencia de aftas. Esto nos lleva a suponer que el trauma mecánico local aparentemente predispone de úlceras solo en aquellos individuos que tienen una predilección hereditaria por la enfermedad (10).

4.2. Patrones moleculares asociados a daño en la inflamación no infecciosa y el trauma mecánico.

El trauma mecánico local sobre la mucosa oral provoca lesión tisular, hipoxia e isquemia, promoviendo la necrosis celular y con ello la liberación de señales de peligro endógeno (15, 16). Estas señales se denominan patrones moleculares asociados a daño (en adelante DAMPs). Los DAMPs son inmunológicamente silenciosos en los tejidos sanos, pero luego del estrés celular o lesión tisular, son liberados al espacio extracelular, donde son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones (en adelante PRRs) ubicados en las células presentadoras de antígenos (macrófagos o células dendríticas) (17). Posterior a este reconocimiento, se inicia una cascada de transducción de señales, que culmina en la liberación de moléculas inflamatorias encargadas de coordinar la activación de la inmunidad innata y, finalmente, el desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas provocadoras de reacciones hiperinflamatorias que alertan al medio sobre el estrés y peligro celular (6, 18, 19).

Los DAMPs son las moléculas claves en el desencadenamiento de la respuesta biológica del hospedero frente al trauma y activan respuestas inmunes innatas postraumáticas, provocando disfunciones inmunológicas en forma de respuestas exacerbadas (20). Existen diversos tipos de DAMPs, que abarcan tanto moléculas pequeñas (por ejemplo, el ATP) como moléculas grandes (ADN, ARN y ciertas proteínas) (21).

El principal patrón molecular asociado a daño implicado en el traumatismo es el ADN mitocondrial (22). El ADN mitocondrial puede influir en el sistema inmunológico a través del receptor tipo toll 9 (TLR9) y los inflamasomas (23).

4.2.1 Liberación del ADN mitocondrial.

Durante el trauma mecánico local se produce la muerte masiva y severa de células epiteliales, y con ello, la fuga al medio extracelular de señales de peligro, como por ejemplo, el ADN, que posee una actividad inmunológica a nivel extracelular (21, 24, 25).

El ADN mitocondrial es circular como el ADN bacteriano. Es un inmunógeno activo, con afinidad por TLR9. Este receptor se puede encontrar en neutrófilos, células dendríticas y

células B (22, 26). El ADN mitocondrial en condiciones fisiológicas se encuentra contenido dentro de la membrana interna de las mitocondrias y protegido del contacto de las células inmunes (27). Es reconocido como un agonista del sistema inmunológico innato influyendo en las respuestas inflamatorias. Cuando ingresa en el citoplasma, el espacio extracelular o la circulación, el ADN mitocondrial puede activar múltiples PRRs, dependiendo del contexto y del tipo de célula para desencadenar respuestas proinflamatorias y de interferón tipo I (IFN) (28). Al provocarse el trauma mecánico local, la necrosis da como resultado la rotura incontrolada de las membranas celulares, liberando su contenido al espacio extracelular. Cuanto más ADN mitocondrial se libere, mayor será su potencial de activación proinflamatoria, provocando respuestas inmunológicas exacerbadas. TLR9 se expresa no sólo dentro de los endolisosomas de las células, sino que también están presentes en la superficie de los neutrófilos, por lo que el ADN mitocondrial puede interactuar tanto a nivel intracelular con este receptor como a nivel extracelular (29). Al generarse la interacción entre ambos (ADN mitocondrial y TLR9) da como resultado la activación de la quinasa p38MAP y la liberación de interleuquina 6, 8 y 1 β (IL-6, IL-8 y IL1 β), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), colagenasa de neutrófilos (MMP-8), y la activación de células natural killer (23, 30) .

4.2.2 Activación de receptores de reconocimiento de patrones y el desarrollo de aftas.

TLR9 es un PRR clave para la inmunidad innata y adaptativa. Se encuentra dentro de la célula en la membrana de los endosomas, pero al tener contacto con ADN mitocondrial, se genera una mayor expresión de este receptor en la superficie celular de monocitos, macrófagos o linfocitos, facilitando así su activación (31). Al ser estimulado por el ADN mitocondrial comienza la cascada de señalización inmune induciendo la expresión de genes mediados por los sistemas de factor regulador de interferón (IRF) y el factor nuclear kappa B (NF- κ B) (21). Esta vía de señalización provoca una rápida destrucción tisular en enfermedades inflamatorias intestinales (32). Tanto IRF y NF- κ B regulan la transcripción de varias proteínas cruciales de la inflamación, como TNF- α , que ha sido considerado como una de las citocinas más importantes y potentes en el desarrollo de nuevas lesiones en

pacientes susceptibles a aftas (33, 34). La estimulación celular de TNF- α aumenta la liberación de ADN mitocondrial durante la necrosis (29). TNF- α también estimula la expresión de antígenos MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) de clase I en células basales epiteliales, estas células son reconocidas por los linfocitos T que desencadenan una respuesta citotóxica a través del linfocito T CD8+ causando así la ulceración (34).

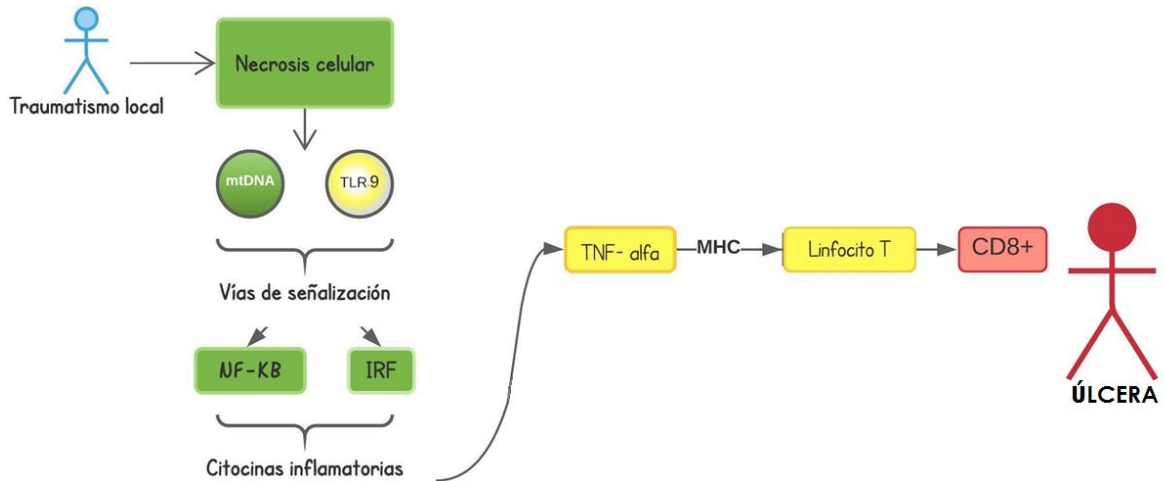


Figura 1. Posible mecanismo molecular para la formación de aftas. Al producirse el trauma mecánico local se promueve la necrosis celular y se libera al medio extracelular el ADN mitocondrial (mtDNA). Al interactuar el TLR9 (receptor tipo toll 9) con su ligando se activan las vías NF-kB (factor nuclear kappa B) e IRF (factor regulador de interferón), aumentando la producción tanto de citocinas como de células inflamatorias. Los participantes principales de este proceso son TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa) y los linfocitos T CD8+, que llevarían a la formación de la úlcera aftosa.

4.2.3 ADN mitocondrial, el inflamasoma y las aftas.

El inflamasoma, es un complejo citosólico que detecta una variedad de patógenos, patrones moleculares derivados del hospedero y ambientales para mediar la activación de caspasa-1 como respuesta al estrés celular. Esto promueve la secreción de las citocinas IL-1 β y 18 (35). Además, los inflamasomas controlan otros procesos como la secreción no convencional de proteínas inflamatorias intracelulares, DAMPs como la proteína 1 del grupo

de alta movilidad (HMGB1) y la regulación de la autofagia (36). El ADN mitocondrial, puede activar el inflamasoma presente en las células inmunitarias (monocitos y macrófagos), células endoteliales y plaquetas fundamentales en las lesiones tisulares, después de la isquemia y la reperfusión, a través del receptor NLRP3 que a su vez recluta y activa a caspasa-1, la síntesis de IL-1 β e IL-18 en sus formas activas. A la vez el ADN mitocondrial puede activar a caspasa-3, caspasa-7 y caspasa-9, todas las cuales están involucradas en la vía intrínseca de la apoptosis (16, 22, 23). El tipo de inflamasoma involucrado en estas respuestas varía según el estímulo agresor (37). En lesiones de estomatitis aftosa recurrente se ha encontrado que todas las capas de células epiteliales son positivas a caspasa-3 mientras que las células no lesionadas fueron negativas para la caspasa -3 (15).

5. CONCLUSIÓN

El trauma mecánico local, ha sido uno de los factores etiológicos señalados para las aftas. De acuerdo con los antecedentes presentados, nosotros proponemos que el estímulo nocivo mecánico sobre la mucosa oral no queratinizada es capaz de destruir las membranas celulares. Esta destrucción expondría al medio extracelular moléculas normalmente ocultas para el sistema inmunológico, llamadas patrones moleculares asociados a daño. Una de ellas, es el ADN mitocondrial, podría ser el principal protagonista de la inducción de la destrucción epitelial, llevando a la formación de la úlcera.

6. REFERENCIAS

1. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep.* 2019;11(2):47-50. doi: 10.3892/br.2019.1221.
2. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(3):26-36.
3. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM, Lewis MA, Pemberton MN, Taylor J, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(9):Cd005411. doi: 10.1002/14651858.CD005411.pub2.
4. Scully C, Felix DH. Oral medicine--update for the dental practitioner. Aphthous and other common ulcers. *Br Dent J.* 2005;199(5):259-64. doi: 10.1038/sj.bdj.4812649.
5. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014;62(3):205-15. doi: 10.1007/s00005-013-0261-y.
6. Yang Z, Cui Q, An R, Wang J, Song X, Shen Y, et al. Comparison of microbiomes in ulcerative and normal mucosa of recurrent aphthous stomatitis (RAS)-affected patients. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):128. doi: 10.1186/s12903-020-01115-5.
7. Queiroz S, Silva M, Medeiros AMC, Oliveira PT, Gurgel BCV, Silveira É JDD. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *An Bras Dermatol.* 2018;93(3):341-6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186228.
8. Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(3):221-34. doi: 10.1006/ijom.2002.0446.

9. Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(3):289-94. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03220.x.
10. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):281-97. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.002.
11. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6306):1569-70. doi: 10.1136/bmj.283.6306.1569.
12. Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Rahmani S. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *Int J Dent*. 2016;2016:7278925. doi: 10.1155/2016/7278925.
13. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2006;12(1):1-21. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01143.x.
14. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol*. 2007;5(9 Suppl 4):3-11.
15. Al-Samadi A, Drozd A, Salem A, Hietanen J, Häyrynen-Immonen R, Konttinen YT. Epithelial Cell Apoptosis in Recurrent Aphthous Ulcers. *J Dent Res*. 2015;94(7):928-35. doi: 10.1177/0022034515581012.
16. Bortolotti P, Faure E, Kipnis E. Inflammasomes in Tissue Damages and Immune Disorders After Trauma. *Front Immunol*. 2018;9:1900. doi: 10.3389/fimmu.2018.01900.
17. Beyer C, Stearns NA, Giessl A, Distler JH, Schett G, Pisetsky DS. The extracellular release of DNA and HMGB1 from Jurkat T cells during in vitro necrotic cell death. *Innate Immun*. 2012;18(5):727-37. doi: 10.1177/1753425912437981.

18. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw.* 2018;18(4):e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
19. Crump KE, Sahingur SE. Microbial Nucleic Acid Sensing in Oral and Systemic Diseases. *J Dent Res.* 2016;95(1):17-25. doi: 10.1177/0022034515609062.
20. Relja B, Land WG. Damage-associated molecular patterns in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019. doi: 10.1007/s00068-019-01235-w.
21. Magna M, Pisetsky DS. The Alarmin Properties of DNA and DNA-associated Nuclear Proteins. *Clin Ther.* 2016;38(5):1029-41. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.02.029.
22. Hauser CJ, Otterbein LE. Danger signals from mitochondrial DAMPS in trauma and post-injury sepsis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(3):317-24. doi: 10.1007/s00068-018-0963-2.
23. Harrington JS, Choi AMK, Nakahira K. Mitochondrial DNA in Sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(4):284-90. doi: 10.1097/mcc.0000000000000427.
24. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012;19(1):107-20. doi: 10.1038/cdd.2011.96.
25. Gregory CD, Pound JD. Cell death in the neighbourhood: direct microenvironmental effects of apoptosis in normal and neoplastic tissues. *J Pathol.* 2011;223(2):177-94. doi: 10.1002/path.2792.
26. Rodríguez-Nuevo A, Díaz-Ramos A, Noguera E, Díaz-Sáez F, Duran X, Muñoz JP, et al. Mitochondrial DNA and TLR9 drive muscle inflammation upon Opa1 deficiency. *Embo j.* 2018;37(10). doi: 10.15252/embj.201796553.

27. Nakahira K, Hisata S, Choi AM. The Roles of Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns in Diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23(17):1329-50. doi: 10.1089/ars.2015.6407.
28. West AP, Shadel GS. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(6):363-75. doi: 10.1038/nri.2017.21.
29. Thurairajah K, Briggs GD, Balogh ZJ. The source of cell-free mitochondrial DNA in trauma and potential therapeutic strategies. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(3):325-34. doi: 10.1007/s00068-018-0954-3.
30. Krychtiuk KA, Ruhittel S, Hohensinner PJ, Koller L, Kaun C, Lenz M, et al. Mitochondrial DNA and Toll-Like Receptor-9 Are Associated With Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2015;43(12):2633-41. doi: 10.1097/ccm.0000000000001311.
31. Eaton-Bassiri A, Dillon SB, Cunningham M, Ryczyn MA, Mills J, Sarisky RT, et al. Toll-like receptor 9 can be expressed at the cell surface of distinct populations of tonsils and human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun*. 2004;72(12):7202-11. doi: 10.1128/iai.72.12.7202-7211.2004.
32. Günhan Ö, Günal A, Avcı A, Kurgan Ş, Dereci Ö, Kurt B, et al. Oral epithelial barrier function and the role of nuclear factor kappa- β pathway in the pathogenesis of aphthous ulceration. *Turk J Gastroenterol*. 2013;24(6):508-14. doi: 10.4318/tjg.2013.0334.
33. Acar L, Atalan N, Karagedik EH, Ergen A. Tumour Necrosis Factor-alpha and Nuclear Factor-kappa B Gene Variants in Sepsis. *Balkan Med J*. 2018;35(1):30-5. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0246.
34. Chaudhuri K, Nair KK, Ashok L. Salivary levels of TNF- α in patients with recurrent aphthous stomatitis: A cross-sectional study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2018;12(1):45-8. doi: 10.15171/joddd.2018.007.

35. Allam R, Lawlor KE, Yu EC, Mildenhall AL, Moujalled DM, Lewis RS, et al. Mitochondrial apoptosis is dispensable for NLRP3 inflammasome activation but non-apoptotic caspase-8 is required for inflammasome priming. *EMBO Rep.* 2014;15(9):982-90. doi: 10.15252/embr.201438463.
36. Yu J, Nagasu H, Murakami T, Hoang H, Broderick L, Hoffman HM, et al. Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(43):15514-9. doi: 10.1073/pnas.1414859111.
37. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012;28:137-61. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155745.