

INFECÇÃO PERIODONTAL POR *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*: DE UMA INFLAMAÇÃO ORAL A UM POSSÍVEL “GATILHO” PARA A AUTOIMUNIDADE VIA CITRULINAÇÃO DE PROTEÍNAS

Periodontal infection by *Porphyromonas gingivalis*: from oral inflammation to a possible “trigger” for autoimmunity by protein citrullination

Juliana Cristina Carlos¹, Manuela Rubim Camara Sete², Flávio Roberto Sztajnbock³, Carlos Marcelo da Silva Figueredo⁴

¹ Mestre em Periodontia pela Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro, Brasil.

² Doutora em Periodontia pela Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro, Brasil.

³ PhD em Medicina, Professor responsável pelo setor de Reumatologia do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro, Brasil.

⁴ PhD em Periodontia, Professor associado, Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro, Brasil.

Recebimento: 14/05/18 - Correção: 26/07/18 - Aceite: 12/09/18

RESUMO

A infecção periodontal é causada por uma disbiose polimicrobiana sinérgica onde o *Porphyromonas gingivalis* pode ser considerado um microrganismo-chave. Recentemente, este microrganismo tem sido associado à produção de autoanticorpos comuns à autoimunidade, sendo assim, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura sobre como a infecção periodontal por *Porphyromonas gingivalis* pode iniciar uma resposta autoimune. A citrulinação fisiológica pode não ser suficiente para gerar doenças autoimunes, porém fontes externas de citrulinação como traumas e infecções podem modificar quantitativa e qualitativamente os peptídeos citrulinados. Diversos estudos têm fornecido valiosas informações a respeito dos fatores de virulência do *Porphyromonas gingivalis*, e seus efeitos no sistema imunológico do indivíduo. A *Porphyromonas gingivalis*-peptidilarginina-deiminase (PPAD), expressa pelo *Porphyromonas gingivalis*, gera peptídeos citrulinados que podem levar a produção de autoanticorpos, e assim, induzir a iniciação de uma resposta autoimune, amplificada e perpetuada pela citrulinação fisiológica.

UNITERMOS: infecção periodontal, *Porphyromonas gingivalis*, autoimunidade, autoanticorpos, PPAD. R Periodontia 2018; 28: 48-56.

INTRODUÇÃO

A doença periodontal pode ser subdividida em gengivite, cujos sinais clínicos da inflamação estão confinados ao tecido gengival, e em periodontite, onde esses sinais se estendem a outros tecidos, como ligamento periodontal e osso alveolar, segundo Susin *et al.* (2005). A infecção periodontal que gera esta doença é polimicrobiana e disbiótica, caracterizada pela formação de um biofilme que contém um aglomerado de patógenos anaeróbicos orais envoltos numa matriz de polissacarídeos, sendo um desses patógenos o *Porphyromonas gingivalis*, considerado um patógeno-chave no desenvolvimento da doença periodontal, de acordo com Hajishengallis (2016). Este patógeno possui diversos fatores

de virulência que o auxiliam a colonizar e a invadir a bolsa periodontal e, dessa maneira, perturbar o sistema imune do hospedeiro, como afirma Mysak *et al.* (2014). Atualmente, o *Porphyromonas gingivalis* tem sido considerado um possível fator de risco para doenças autoimunes, como artrite reumatoide e Síndrome de Sjögren, segundo Nissinen *et al.* (2009); Lundberg *et al.* (2010), pois viabiliza uma fonte externa de peptídeos citrulinados que provocam a iniciação da autoimunidade, como afirma Li *et al.* (2016).

Na citrulinação fisiológica, enzimas de origem endógena, chamadas peptidilarginina-deiminase (PADs), são responsáveis pela produção de peptídeos citrulinados, de acordo com Mangat *et al.* (2010). Nesse processo, a arginina é convertida em citrulina, a partir da quebra do terminal

positivo do grupo amino da sua estrutura molecular, segundo Reichert *et al.* (2015). A infecção por *Porphyromonas gingivalis* poderia ter relação com a autoimunidade, devido à capacidade desta bactéria em expressar a enzima *Porphyromonas gingivalis*-peptidilarginina-deiminase (PPAD) envolvida na reação de citrulinização de proteínas, como afirmam Walker *et al.* (1999) e Rosenstein *et al.* (2004). Para Reichert *et al.* (2015), o aumento quantitativo de peptídeos citrulinados inicia uma resposta imune, que envolve a produção de anticorpos direcionados aos peptídeos de origem endógena e aos de origem bacteriana (resposta ACPA).

Além do mecanismo descrito, os peptídeos citrulinados produzidos pela PPAD, segundo Wegner *et al.* (2010), podem ser qualitativamente modificados, por conterem epítomos não existentes no sistema imunológico, e assim, induzir a quebra da tolerância do sistema imune aos peptídeos citrulinados endógenos, como afirma Quirke *et al.* (2014), levando a uma resposta imune amplificada para peptídeos próprios ou não do indivíduo, segundo Kharlamova *et al.* (2016); Lange *et al.* (2016). Para Quirke *et al.* (2014) e Potempa *et al.* (2017), a ação dessa bactéria em particular poderia ser considerada o gatilho para a iniciação da autoimunidade.

Frente a estas possíveis hipóteses levantadas recentemente sobre o mecanismo de ação do *Porphyromonas gingivalis* e seus desdobramentos na autoimunidade, este trabalho tem como objetivo revisar a literatura sobre como a infecção periodontal por *Porphyromonas gingivalis* pode iniciar uma resposta autoimune.

REVISÃO DE LITERATURA

A infecção periodontal e a autoimunidade

A infecção periodontal é iniciada por uma infecção bacteriana crônica, na qual espécies bacterianas diferentes estão organizadas em um biofilme, incluindo o *Porphyromonas gingivalis*, que é encontrado em níveis elevados em pacientes com periodontite, de acordo com Socransky & Haffajee (2005); Colombo *et al.* (2007), e gengivite, como afirmam Ishikawa *et al.* (1999); Morinushi *et al.* (2000).

A influência da infecção periodontal por *Porphyromonas gingivalis* no aumento da susceptibilidade para doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistêmico, e outras, pode ser explicada por seu caráter infeccioso e, conseqüentemente, pela possibilidade de induzir a quebra da tolerância do sistema imunológico, conforme afirma Mitsias *et al.* (2006), que passa a confundir suas próprias proteínas, e as considera agentes invasores, atacando-as, segundo Delogu (2011). Para Di Rosa *et al.* (1998); Horwitz *et al.* (2000), as formas pelas quais agentes

infecciosos agem nesse processo abrangem o mimetismo molecular, a coestimulação, e a expansão de epítomos.

Segundo Rose *et al.* (2000); Benoist & Mathis (2001) e Wucherpfennig (2001), no mimetismo molecular, agentes patogênicos carregam elementos que são similares aos encontrados na estrutura ou na sequência de aminoácidos de peptídeos do hospedeiro, fazendo com que as células T ativadas em resposta a esses patógenos se tornem reativas para tais peptídeos (autoantígenos). Como consequência, ocorre dano aos tecidos do hospedeiro, e estimulação de outros mecanismos do sistema imune, segundo Fujinami & Oldstone (1985); Oldstone (1998). Células T com baixa afinidade para autoantígenos também podem ser influenciadas por agentes infecciosos com componentes idênticos, tornando-se ativadas e fornecendo sinais imunes inatos que resultarão numa doença autoimune evidente, conforme Delogu (2011).

De forma similar ao efeito da infecção em células T, foi demonstrado por Fujinami *et al.* (1983) que a especificidade dos receptores de células B ocorre tanto para o reconhecimento de antígenos microbianos quanto para o reconhecimento de autoantígenos, uma vez que um receptor pode responder a vários peptídeos e que diferentes peptídeos podem sensibilizar o mesmo receptor, segundo Wucherpfennig & Strominger (1995); Lang *et al.* (2002) e Gregersen *et al.* (2006). Para Munz *et al.* (2009), o desdobramento para tal característica pode abranger a indução de autoimunidade por antígenos microbianos.

A coestimulação é considerada uma ativação indireta e não específica de células imunes, pois células apresentadoras de antígenos, ativadas no ambiente inflamatório de uma infecção, apresentam autoantígenos, obtidos pela destruição tecidual ou pela captação de células locais mortas, para células reativas. Em resumo, a ativação das primeiras células estimula a ativação e a proliferação de células T ou B autoreativas, conforme Delogu (2011) e Zipris *et al.* (2005).

O processo descrito anteriormente, coestimulação, resulta na propagação de uma resposta imune para múltiplos epítomos que se dá o nome, segundo Delogu (2011), expansão dos epítomos, e nela a exposição de componentes proteicos até então não detectados pelo sistema imunológico, leva à produção de autoanticorpos distintos, ou contra uma porção diferente da mesma proteína (expansão intramolecular) ou contra uma proteína diferente (expansão intermolecular), como afirmam Maeda *et al.* (2006) e Tchernev *et al.* (2006). A ativação de um amplo grupo de células T, através da expansão de epítomos endógenos diferentes e, em geral, não relacionados com epítomos que induzem a doença, é danosa, aumentando potencialmente a chance do surgimento de uma

doença autoimune, segundo Maeda *et al.* (2006); Tchernev *et al.* (2006) e Peterson *et al.* (2007).

Além da ação direta que a infecção periodontal poderia ter na quebra da tolerância do sistema imunológico, ressalta-se a influência indireta que a mesma teria na predisposição à autoimunidade, por ser considerada fonte de patógenos orais, mais especificamente, de *Porphyromonas gingivalis*, cujos fatores de virulência são singulares.

O *Porphyromonas Gingivalis*, citrulinação e a formação de autoanticorpos

O *Porphyromonas gingivalis* é uma bactéria anaeróbica Gram negativa, não móvel, com inúmeros fatores de virulência, dentre eles collagenases, proteases, e endotoxinas que ajudam a colonizar o ambiente oral, e assim, perturbar o equilíbrio do sistema imune do hospedeiro, segundo Mysak *et al.* (2014). Para Chen *et al.* (1992); Kadowaki *et al.* (1998) e Jan *et al.* (2003), a produção de proteases extracelulares (*gingipains*) e a capacidade de expressar a enzima *Porphyromonas gingivalis*-peptidilarginina-deiminase (PPAD), envolvida na citrulinação de proteínas, como afirmam Walker *et al.* (1999); Gyorgy *et al.* (2006); Wegner *et al.* (2010) e Montgomery *et al.* (2016), são considerados os principais fatores de virulência dessa bactéria.

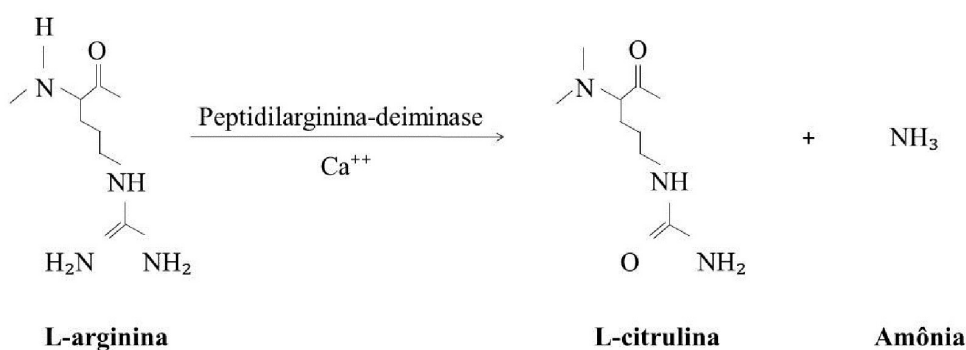
Segundo Mangat *et al.* (2010), a citrulinação é o processo pelo qual a organização estrutural de proteínas é modificada, a partir da conversão pós-translacional de arginina em citrulina. Nesse processo, ocorre a quebra do terminal positivo do grupo amino da arginina e formação de amônia como produto secundário da reação, segundo Quirke *et al.* (2014), conforme ilustração da Figura 1. Na fisiologia normal, para formação de estruturas como cabelo, pele e bainha de mielina, a reação de citrulinação desempenha um papel fundamental, conforme afirmam Gyorgy *et al.* (2006); Wegner *et al.* (2010), porém quando aberrante, novas propriedades antigênicas são

conferidas ao peptídeo, uma vez que epítomos “escondidos” do sistema imune passam a ser expostos, segundo Mangat *et al.* (2010).

A reação de citrulinação é catalisada por enzimas endógenas, chamadas peptidilarginina-deiminase (PADs), encontradas no citoplasma de vários tipos celulares, conforme Mangat *et al.* (2010). Em mamíferos, existem 5 membros da família dessas enzimas, PAD-1, PAD-2, PAD-3, PAD-4, e PAD-6, segundo Rosenstein *et al.* (2004) e Mangat *et al.* (2010), e a distribuição tecidual de cada uma delas é específica na maior parte dos tecidos do corpo, conforme Vossenaar *et al.* (2003); Chavanas *et al.* (2004) e Mangat *et al.* (2010). A PAD-1 é encontrada, principalmente, na epiderme, em folículos pilosos, e em glândulas sudoríparas, como afirma Méchin *et al.* (2005); a PAD-2 pode ser encontrada em glândulas sudoríparas, no baço, em macrófagos, monócitos, no tecido sinovial e fluido sinovial, segundo Ishigami *et al.* (2002); Vossenaar *et al.* (2003); Vossenaar *et al.* (2004); Ishigami *et al.* (2005) e Kinloch *et al.* (2008); e a PAD-3 em camadas superiores da epiderme e em folículos pilosos, segundo Méchin *et al.* (2005). A PAD-4 pode ser encontrada em células hematopoiéticas e no fluido sinovial inflamado, como afirmam Vossenaar *et al.* (2004); Tanikawa *et al.* (2009), e por fim, a PAD-6 encontrada em ovários e em leucócitos da circulação sanguínea periférica, segundo Vossenaar *et al.* (2003) e Chavanas *et al.* (2004).

O *Porphyromonas gingivalis* apresenta a capacidade de expressar, em sua membrana externa, a enzima PAD, denominada *Porphyromonas gingivalis*-peptidilarginina-deiminase (PPAD), segundo Quirke *et al.* (2014). Esta difere da PAD humana em algumas características, mas também é capaz da citrulinação de proteínas humanas, tornando-as, conseqüentemente, mais susceptíveis à degradação, como afirmam Walker *et al.* (1999); Wegner *et al.* (2010); Gyorgy *et al.* (2006) e Montgomery *et al.* (2016).

FIGURA 1 - REAÇÃO DE CITRULINAÇÃO DE PROTEÍNAS



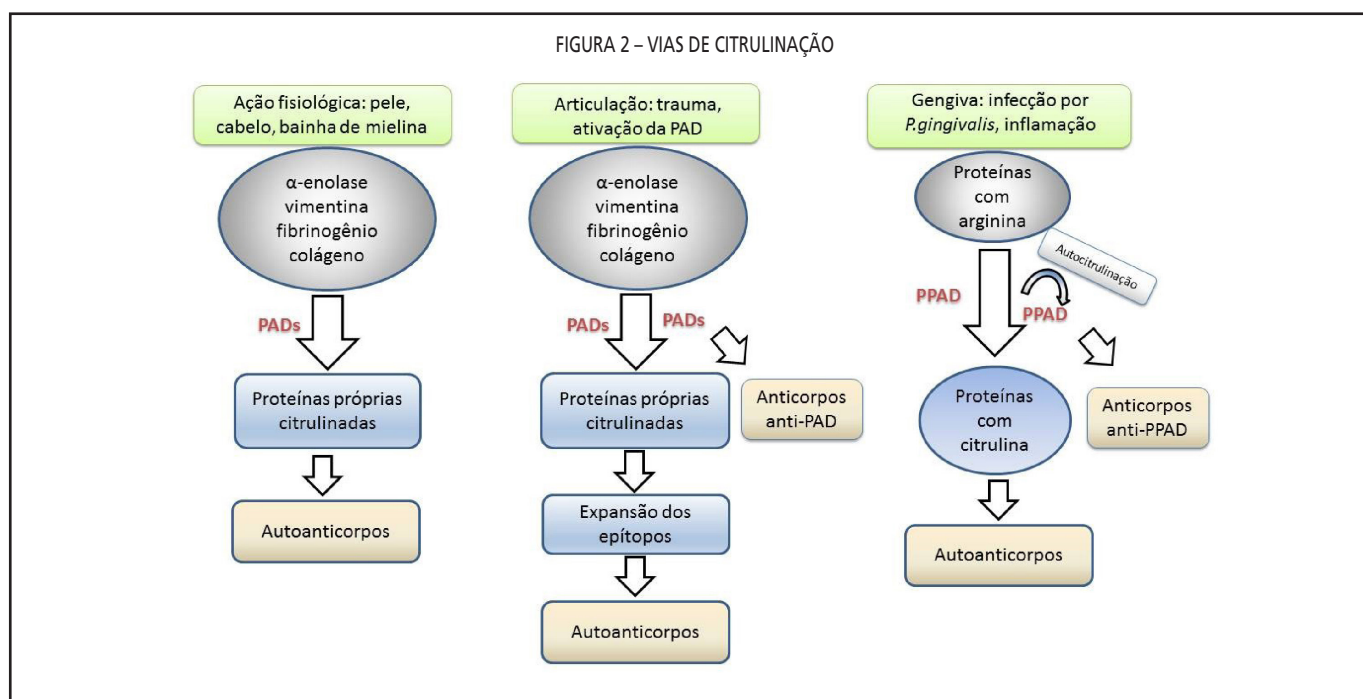
Legenda: Conversão enzimática de arginina em citrulina catalisada pela enzima endógena peptidilarginina-deiminase (PAD) e produção de amônia como produto secundário da reação.

Além da citrulinização de proteínas endógenas, outra peculiaridade da PPAD é a capacidade de autocitrulinização na qual argininas da sua própria estrutura são substituídas por citrulininas, conforme Walker *et al.* (1999); Wegner *et al.* (2010); Quirke *et al.* (2014) e König *et al.* (2015). Walker *et al.* (1999) e Wegner *et al.* (2010), ressaltam-se ainda como características, a não requisição de íons cálcio (Ca^{2+}) durante reação de catálise, a habilidade em citrulinar resíduos de arginina livres, e a preferência por citrulinar substratos com arginina na sua extremidade terminal, resultado da ação de outra enzima, denominada protease *gingipain* arginina.

A protease extracelular *gingipain*, também considerada um potente fator de virulência do *Porphyromonas gingivalis*, conforme Potempa *et al.* (2000), age em concordância com a PPAD, ao quebrar polipeptídeos em pequenos peptídeos

com arginina terminal e, dessa forma, facilitar a rápida ação da PPAD, segundo Walker *et al.* (1999); Wegner *et al.* (2010) e Quirke *et al.* (2014).

A Figura 2 ilustra as vias de citrulinização de proteínas e a maneira pela qual algumas delas podem induzir a autoimunidade. A via fisiológica é aquela em que a citrulinização nativa envolve processos regulatórios como diferenciação epidérmica, maturação de folículos pilosos, isolamento de fibras nervosas e outros, como afirmam Mangat *et al.* (2010) e Wegner *et al.* (2010); a segunda via é a encontrada na artrite reumatoide, onde há ativação das PADs, a partir de fatores ambientais como trauma; e a terceira via é aquela induzida pela infecção oral por *Porphyromonas gingivalis*, e consequentemente, pela ação da PPAD.



Legenda:

Via fisiológica: citrulinização nativa envolvendo diferenciação epidérmica, maturação de folículos pilosos, e isolamento de fibras nervosas;

Via da artrite reumatoide: ativação da PAD a partir de fatores ambientais como trauma;

Via induzida pela infecção oral por *Porphyromonas gingivalis*: ação da PPAD. Adaptado de Mangat *et al.*, 2010.

As vias de ativação das PADs e de ação da PPAD induzem uma resposta autoimune, a partir da exposição crônica de proteínas citrulinadas no tecido inflamado. A tolerância imunológica é quebrada e a citrulinização fisiológica passa a funcionar como combustível, perpetuando a resposta imune através da expansão de epítomos e da reatividade cruzada, segundo Mangat *et al.* (2010) e ocorre produção de autoanticorpos associados à autoimunidade (resposta ACPA), conforme Dolcino *et al.* (2015).

Autoanticorpos e sua relação com a infecção periodontal

A produção de anticorpos anti-peptídeos citrulinados (resposta ACPA) é direcionada a diversos autoantígenos citrulinados, como a vimentina, o fibrinogênio, o colágeno tipo II, e a α-enolase, e ainda, a produção de anticorpos anti-PAD, segundo Vossenaar *et al.* (2004); Sebbag *et al.* (2006); Wegner *et al.* (2010); Amara *et al.* (2013) e Lee *et al.* (2015). Estes anticorpos podem ser gerados no tecido

gingival de pacientes com comprometimento periodontal, a partir da citrulinização de proteínas humanas e/ou bacterianas, via PPAD, via PAD ou ambas as enzimas, conforme Reichert *et al.* (2015), suportando a hipótese de que a infecção periodontal por *Porphyromonas gingivalis* poderia predispor ao desenvolvimento de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide (Lundberg *et al.*, 2010).

Anticorpos anti-peptídeos citrulinados direcionados a α -enolase humana (ENO-1) identificados por Saulot *et al.* (2002) e Kinloch *et al.* (2005) em pacientes com artrite reumatoide, podem ser encontrados também em várias doenças inflamatórias autoimunes que incluem o lúpus eritematoso sistêmico, como afirmam Saulot *et al.* (2002) e Mosca *et al.* (2006); a doença de Behçet, a esclerose sistêmica e a esclerose múltipla, segundo Saulot *et al.* (2002); Lee *et al.* (2003) e Lefranc *et al.* (2004). Os anticorpos anti-ENO1 podem ser também correlacionados com a severidade da periodontite, uma vez que estimulam monócitos e macrófagos a produzir grandes quantidades de mediadores inflamatórios, como TNF- α , IL-1 β , IFN- γ e PGE2, como afirmam Bae *et al.* (2002) e Lee *et al.* (2003).

Segundo Ronnelid *et al.* (2005) anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) são considerados específicos da artrite reumatoide, e o seu aparecimento precede os sinais clínicos da doença por vários anos, o que sugere, para Fisher *et al.* (2015) e Kharlamova *et al.* (2016) que a resposta ACPA se inicie fora das articulações, potencialmente em sítios mucosos como língua e gengiva.

No contexto de uma infecção por *Porphyromonas gingivalis*, outros anticorpos merecem destaque, dentre eles os anticorpos anti-protease *gingipain* arginina (anti-*RgpB*), segundo Fisher *et al.* (2015), anti-*Porphyromonas gingivalis*-peptidilarginina-deiminase (anti-PPAD), segundo Quirke *et al.* (2014), e anti-*Porphyromonas gingivalis* (anti-*Pg*), conforme Smit *et al.* (2014).

Para Fisher *et al.* (2015), os anticorpos contra a protease *gingipain* arginina (anti-*RgpB*) são utilizados como recurso para a avaliação da resposta imunológica do indivíduo à presença de *Porphyromonas gingivalis* e para Kharlamova *et al.* (2016), podem estar correlacionados com a resposta ACPA em pacientes com artrite reumatoide.

Anticorpos anti-PPAD e anti-*Pg* são encontrados em elevados níveis no soro de pacientes com periodontite e com artrite reumatoide, segundo Wegner *et al.* (2010); Quirke *et al.* (2014); Mikuls *et al.* (2014); Lee *et al.* (2015) e Shimada *et al.* (2016), reforçando a hipótese de Terao *et al.* (2015) e Gonzalez *et al.* (2015) que associam a infecção por *Porphyromonas gingivalis* com os níveis de anticorpos ACPA, e também a que considera esta bactéria fator etiológico dessa

resposta, conforme Fisher *et al.* (2015).

DISCUSSÃO

Alguns autores como Rosenstein *et al.* (2004) consideram a citrulinização de proteínas um processo específico da artrite reumatoide, uma vez que para eles, não são encontradas proteínas citrulinadas nas articulações de indivíduos com outras condições articulares inflamatórias e não inflamatórias. No entanto, há relatos na literatura de que a citrulinização pode fazer parte do mecanismo patogênico de diferentes condições inflamatórias, como esclerose múltipla, doença de Alzheimer e psoríase, segundo estudos de Vossenaar *et al.* (2003); Ehrlich *et al.* (2004) e Ishigami *et al.* (2005). Nesse sentido, a infecção periodontal por *Porphyromonas gingivalis* poderia ser considerada outro exemplo de condição patológica inflamatória, na qual a citrulinização de proteínas pode estar presente, tendo, dessa maneira, impacto na autoimunidade.

A produção de peptídeos citrulinados pela ação das PADs humanas é um processo fisiológico fundamental para a formação de estruturas do corpo como cabelo, pele e bainha de mielina, e que não necessariamente leva a produção de autoanticorpos, conforme estudos de Mangat *et al.* (2010); Wegner *et al.* (2010) e Lugli *et al.* (2015). No entanto, a PPAD, PAD de origem bacteriana, também induz a produção de peptídeos citrulinados, gerando modificações quantitativas e qualitativas na expressão destes peptídeos, segundo Mangat *et al.* (2010) e Wegner *et al.* (2010). Portanto, a ação da PPAD, disponibilizada numa infecção por *Porphyromonas gingivalis*, poderia induzir uma resposta autoimune.

Os níveis elevados de anticorpos anti-CCP são considerados específicos da artrite reumatoide, segundo Reichert *et al.* (2015) e Fisher *et al.* (2015), e precedem os sinais clínicos da doença por vários anos, como afirma Ronnelid *et al.* (2005). Este fato pode sugerir que a resposta ACPA se inicie fora das articulações, potencialmente em sítios mucosos como língua e gengiva, conforme estudos de Fisher *et al.* (2015); Kharlamova *et al.* (2016). Logo, a infecção por *Porphyromonas gingivalis* por disponibilizar a PPAD, poderia gerar mais e diferentes peptídeos citrulinados e, conseqüentemente, induzir a produção de anticorpos anti-peptídeos citrulinados.

Segundo Shimada *et al.* (2016) os níveis de anticorpos anti-PPAD são fortemente associados a indivíduos com periodontite e com artrite reumatoide, porém podem estar elevados em indivíduos portadores de outras doenças autoimunes, como por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico e Síndrome de Sjögren, segundo Nissinen *et al.* (2009). No entanto, fazem-se necessários mais estudos para esclarecer se a elevação de tais níveis corresponde ao mecanismo isolado

de cada uma dessas condições inflamatórias, ou se deve ser considerado um viés, e explicada pelo envolvimento articular comumente encontrado em pacientes com estas doenças autoimunes.

Sendo assim, podemos concluir que a expressão de PPAD pelo *Porphyromonas gingivalis* amplifica a exposição a peptídeos citrulinados e, conseqüentemente, induz uma resposta imunológica contra esses antígenos, com produção de anticorpos anti-CCP e anti-PPAD encontrados em algumas doenças autoimunes. Portanto, a infecção periodontal por *Porphyromonas gingivalis* poderia induzir a iniciação de uma resposta autoimune, e a pesquisa desta bactéria em especial poderia ajudar a esclarecer o impacto que esta infecção tem na autoimunidade.

Agradecimentos

Os autores declaram não existir conflito de interesses.

Agência financiadora: Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – FAPERJ.

ABSTRACT

Periodontal disease is caused by a synergistic polymicrobial

dysbiosis where *Porphyromonas gingivalis* can be considered a keystone pathogen. Recently, this pathogen has been associated with production of autoantibodies common in autoimmunity, therefore the purpose of this study was to review the literature about how periodontal infection with *Porphyromonas gingivalis* can initiate an immune response. Physiological citrullination can be not sufficient to induce autoimmune diseases, however external sources of citrullination like trauma and infections can modify the quantity and quality of citrullinated peptides. Several studies has provided valuable information regarding virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* and its effects on the individual's immune system. *Porphyromonas gingivalis*-peptidylarginine-deiminase (PPAD), expressed by *Porphyromonas gingivalis*, generates citrullinated peptides that can lead to production of autoantibodies and then induce the initiation of autoimmune response, amplified and perpetuated by physiological citrullination.

UNITERMS: periodontal infection, *Porphyromonas gingivalis*, autoimmunity, autoantibodies, PPAD.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Susin C, Valle P, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Occurrence and risk indicators of increased probing depth in an adult Brazilian population. *J Clin Periodontol*. 2005;32(2):123-9.
- 2- Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):30-44.
- 3- Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathic Pathogen Overview. *Journal of Immunology Research*. 2014;2014:476068.
- 4- Nissinen R, Paimela L, Julkunen H, Tienari PJ, Leirisalo-Repo M, Palosuo T, et al. Peptidylarginine deiminase, the arginine to citrulline converting enzyme, is frequently recognized by sera of patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2009;32(6):337-42.
- 5- Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(12):727-30.
- 6- Li S, Yu Y, Yue Y, Liao H, Xie W, Thai J, et al. Autoantibodies From Single Circulating Plasmablasts React With Citrullinated Antigens and *Porphyromonas gingivalis* in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2016;68(3):614-26
- 7- Mangat P, Wegner N, Venables PJ, Potempa J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Research & Therapy*. 2010;12(3):209.
- 8- Reichert S, Schlumberger W, Dahnrich C, Hornig N, Altermann W, Schaller HG, et al. Association of levels of antibodies against citrullinated cyclic peptides and citrullinated alpha-enolase in chronic and aggressive periodontitis as a risk factor of Rheumatoid arthritis: a case control study. *J Transl Med*. 2015;13:283.
- 9- Walker T, McGraw JP, Farley D, Travis J. Purification, Characterization, and Sequence Analysis of a Potential Virulence Factor from *Porphyromonas gingivalis*, Peptidylarginine Deiminase. *Infect Immun*. 1999 Jul;67(7):3248-56.
- 10- Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28(6):311-8.
- 11- Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2662-72.
- 12- Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, Hamilton BC, Charles P, Chowdhury M, et al. Heightened immune response to autocitrullinated

- Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):263-9.
- 13- Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, Potempa B, Israelsson L, Quirke AM, *et al.* Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):604-13.
- 14- Lange L, Thiele GM, McCracken C, Wang G, Ponder LA, Angeles-Han ST, *et al.* Symptoms of periodontitis and antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):8.
- 15- Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2017;13:606.
- 16- Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000.* 2005;38(1):135-87.
- 17- Colombo AV, Da Silva CM, Haffajee A, Colombo APV. Identification of intracellular oral species within human crevicular epithelial cells from subjects with chronic periodontitis by fluorescence in situ hybridization. *Journal of Periodontal Research.* 2007;42(3):236-43.
- 18- Ishikawa H, Okamoto M. Incidence and Distribution of *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* and *Porphyromonas gingivalis* Isolated from Gingivitis. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (Journal of the Japanese Society of Periodontology).* 1999;41(3):277-86.
- 19- Morinushi T, Lopatin DE, Poperin NV, Ueda Y. The Relationship Between Gingivitis and Colonization by *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in Children. *Journal of Periodontology.* 2000;71(3):403-9.
- 20- Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesions: lessons from Sjögren's syndrome (autoimmune epithelitis). *Lupus.* 2006;15(5):255-61.
- 21- Delogu L. Infections diseases and autoimmunity. *J Infect Dev Ctries.* 2011.
- 22- Di Rosa F, Barnaba V. Persisting viruses and chronic inflammation: understanding their relation to autoimmunity. *Immunological Reviews.* 1998;164(1):17-27.
- 23- Horwitz MS, La Cava A, Fine C, Rodriguez E, Ilic A, Sarvetnick N. Pancreatic expression of interferon- γ protects mice from lethal coxsackievirus B3 infection and subsequent myocarditis. *Nat Med.* 2000;6(6):693-7.
- 24- Rose NR, Mackay IR. Molecular mimicry: a critical look at exemplary instances in human diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS.* 2000;57(4):542-51.
- 25- Benoist C, Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol.* 2001;2(9):797-801.
- 26- Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *Journal of Clinical Investigation.* 2001;108(8):1097-104.
- 27- Fujinami R, Oldstone M. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science.* 1985;230(4729):1043-5.
- 28- Oldstone MBA. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *The FASEB Journal.* 1998;12(13):1255-65.
- 29- Fujinami RS, Oldstone MB, Wroblewska Z, Frankel ME, Koprowski H. Molecular mimicry in virus infection: crossreaction of measles virus phosphoprotein or of herpes simplex virus protein with human intermediate filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1983;80(8):2346-50.
- 30- Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: Viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell.* 1995;80(5):695-705.
- 31- Lang HLE, Jacobsen H, Ikemizu S, Andersson C, Harlos K, Madsen L, *et al.* A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol.* 2002;3(10):940-3.
- 32- Gregersen JW, Kranc KR, Ke X, Svendsen P, Madsen LS, Thomsen AR, *et al.* Functional epistasis on a common MHC haplotype associated with multiple sclerosis. *Nature.* 2006;443(7111):574-7.
- 33- Munz C, Lunemann JD, Getts MT, Miller SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol.* 2009;9(4):246-58.
- 34- Zipris D, Lien E, Xie JX, Greiner DL, Mordes JP, Rossini AA. TLR Activation Synergizes with Kilham Rat Virus Infection to Induce Diabetes in BBDR Rats. *The Journal of Immunology.* 2005;174(1):131-42.
- 35- Maeda JY, Moura AKA, Maruta CW, Santi CG, Prisanh PS, Aoki V. Changes in the autoimmune blistering response: a clinical and immunopathological shift from pemphigus foliaceus to bullous pemphigoid. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2006;31(5):653-5.
- 36- Tchernev G, Orfanos CE. Antigen mimicry, epitope spreading and the pathogenesis of pemphigus. *Tissue Antigens.* 2006;68(4):280-6.
- 37- Peterson JD, Chang AJ, Chan LS. Clinical evidence of an intermolecular epitope spreading in a patient with pemphigus foliaceus converting into bullous pemphigoid. *Archives of Dermatology.* 2007;143(2):264-76.
- 38- Chen Z, Potempa J, Polanowski A, Wikstrom M, Travis J. Purification and characterization of a 50-kDa cysteine proteinase (gingipain) from *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Biological Chemistry.* 1992;267(26):18896-901.
- 39- Kadowaki T, Nakayama K, Yoshimura F, Okamoto K, Abe N, Yamamoto K. Arg-gingipain Acts as a Major Processing Enzyme for Various Cell Surface Proteins in *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Biological Chemistry.* 1998;273(44):29072-6.
- 40- Jan P, Aneta S, Takahisa I, James T. Gingipains, the Major Cysteine

- Proteinases and Virulence Factors of *Porphyromonas gingivalis*: Structure, Function and Assembly of Multidomain Protein Complexes. *Current Protein & Peptide Science*. 2003;4(6):397-407.
- 41- Gyorgy B, Toth E, Tarcsa E, Falus A, Buzas EI. Citrullination: a posttranslational modification in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(10):1662-77.
- 42- Montgomery AB, Kopec J, Shrestha L, Thezenas ML, Burgess-Brown NA, Fischer R, *et al*. Crystal structure of *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1255-61.
- 43- Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, *et al*. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunological Reviews*. 2010;233(1):34-54.
- 44- Vossenaar ER, Zendman AJW, van Venrooij WJ, Pruijn GJM. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *BioEssays*. 2003;25(11):1106-18.
- 45- Chavanas S, Méchin M-C, Takahara H, Kawada A, Nachat R, Serre G, *et al*. Comparative analysis of the mouse and human peptidylarginine deiminase gene clusters reveals highly conserved non-coding segments and a new human gene, PADI6. *Gene*. 2004;330:19-27.
- 46- Méchin MC, Enji M, Nachat R, Chavanas S, Charveron M, Ishida-Yamamoto A, *et al*. The peptidylarginine deiminases expressed in human epidermis differ in their substrate specificities and subcellular locations. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2005;62(17):1984-95.
- 47- Vossenaar E, Radstake T, van der Heijden A, van Mansum MAM, Dieteren C, de Rooij DJ, *et al*. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(4):373-81.
- 48- Kinloch A, Lundberg K, Wait R, Wegner N, Lim NH, Zendman AJW, *et al*. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(8):2287-95.
- 49- Ishigami A, Ohsawa T, Hiratsuka M, Taguchi H, Kobayashi S, Saito Y, *et al*. Abnormal accumulation of citrullinated proteins catalyzed by peptidylarginine deiminase in hippocampal extracts from patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*. 2005;80(1):120-8.
- 50- Ishigami A, Ohsawa T, Asaga H, Akiyama K, Kuramoto M, Maruyama N. Human peptidylarginine deiminase type II: molecular cloning, gene organization, and expression in human skin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2002;407(1):25-31.
- 51- Tanikawa C, Ueda K, Nakagawa H, Yoshida N, Nakamura Y, Matsuda K. Regulation of Protein Citrullination through p53/PADI4 Network in DNA Damage Response. *Cancer Research*. 2009;69(22):8761-9.
- 52- König MF, Paracha AS, Moni M, Bingham CO, Andrade F. Defining the role of *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase (PPAD) in rheumatoid arthritis through the study of PPAD biology. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(11):2054-61.
- 53- Potempa JAN, Banbula A, Travis JIM. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontology* 2000. 2000;24(1):153-92.
- 54- Dolcino M, Puccetti A, Barbieri A, Bason C, Tinazzi E, Ottria A, *et al*. Infections and autoimmunity: role of human cytomegalovirus in autoimmune endothelial cell damage. *Lupus*. 2015;24(4-5):419-32.
- 55- Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, *et al*. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Research & Therapy*. 2004;6(2):R142-R50.
- 56- Amara K, Steen J, Murray F, Morbach H, Fernandez-Rodriguez BM, Joshua V, *et al*. Monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition. *The Journal of Experimental Medicine*. 2013;210(3):445-55.
- 57- Sebbag M, Moinard N, Auger I, Clavel C, Arnaud J, Nogueira L, *et al*. Epitopes of human fibrin recognized by the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins. *European Journal of Immunology*. 2006;36(8):2250-63.
- 58- Lee JY, Choi IA, Kim JH, Kim KH, Lee EY, Lee EB, *et al*. Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti-alpha-enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2015;16:190.
- 59- Saulot V, Vittecoq O, Charlionet R, Fardellone P, Lange C, Marvin L, *et al*. Presence of autoantibodies to the glycolytic enzyme alpha-enolase in sera from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1196-201.
- 60- Kinloch A, Tatzer V, Wait R, Peston D, Lundberg K, Donatien P, *et al*. Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2005;7(6):R1421-R9.
- 61- Mosca M, Chimenti D, Pratesi F, Baldini C, Anzilotti C, Bombardieri S, *et al*. Prevalence and clinico-serological correlations of anti-alpha-enolase, anti-C1q, and anti-dsDNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33(4):695-7.
- 62- Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, *et al*. Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):2025-35.
- 63- Lefranc D, Almeras L, Dubucquoi S, de Seze J, Vermersch P, Prin L. Distortion of the Self-Reactive IgG Antibody Repertoire in Multiple Sclerosis as a New Diagnostic Tool. *The Journal of Immunology*. 2004;172(1):669-78.
- 64- Bae S, Kim H, Lee N, Won C, Kim H-R, Hwang Y-i, *et al*. alpha-Enolase Expressed on the Surfaces of Monocytes and Macrophages Induces Robust Synovial Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Immunology*. 2012;189(1):365-72.
- 65- Ronnelid J, Wick M, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, *et al*. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(12):1744-9.

- 66- Fisher BA, Cartwright AJ, Quirke AM, de Pablo P, Romaguera D, Panico S, *et al.* Smoking, *Porphyromonas gingivalis* and the immune response to citrullinated autoantigens before the clinical onset of rheumatoid arthritis in a Southern European nested case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:331.
67. de Smit M, van de Stadt LA, Janssen KMJ, Doornbos-van der Meer B, Vissink A, van Winkelhoff AJ, *et al.* Antibodies against *Porphyromonas gingivalis* in seropositive arthralgia patients do not predict development of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2014;73(6):1277-9.
- 68- Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, *et al.* Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2014;66(5):1090-100.
- 69- Shimada A, Kobayashi T, Ito S, Okada M, Murasawa A, Nakazono K, *et al.* Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontal Res.* 2016;51(1):103-11.
- 70- Terao C, Asai K, Hashimoto M, Yamazaki T, Ohmura K, Yamaguchi A, *et al.* Significant association of periodontal disease with anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese healthy population - The Nagahama study. *J Autoimmun.* 2015;59:85-90.
- 71- Gonzalez SM, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Erickson AR, Johnson PG, *et al.* Alveolar bone loss is associated with circulating anti-citrullinated protein antibody (ACPA) in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2015;86(2):222-31.
- 72- Ehrlich A, Booher S, Becerra Y, Borris DL, Figg WD, Turner ML, *et al.* Micellar paclitaxel improves severe psoriasis in a prospective phase II pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2004.50(4):533-40.
- 73- Lugli EB, Correia RESM, Fischer R, Lundberg K, Bracke KR, Montgomery AB, *et al.* Expression of citrulline and homocitrulline residues in the lungs of non-smokers and smokers: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2015;17(1):9.

Endereço para correspondência:

Prof. Carlos Marcelo da Silva Figueredo

Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Boulevard 28 de Setembro, 157 - Vila Isabel

CEP: 20551-030-Rio de Janeiro - RJ

Email: cmfigueredo@hotmail.com