Forum Reumatol.
2020, tom 6, nr 3, 121–124
Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2450–3088
DOI: 10.5603/FR.2020.0016

VIA MEDICA
www.fr.viamedica.pl

Alicja Świątek-Pawelczak
Prywatna praktyka lekarska

Porphyromonas gingivalis w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

Porphyromonas gingivalis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

STRESZCZENIE

Porphyromonas gingivalis to Gram ujemna pałeczka, która ma udowodniony wpływ na rozwój choroby przyzębia. Jednak coraz częściej bada się również jej wpływ na inne jednostki chorobowe, w tym choroby reumatyczne. W pracy omówiono główne mechanizmy, poprzez które *P. gingivalis* wpływa na układ immunologiczny, a przez to może odgrywać istotną rolę w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 3: 121–124

Słowa kluczowe: *Porphyromonas gingivalis*; reumatoidalne zapalenie stawów; choroba przyzębia; cytrulinacja białek; przeciwciała przeciwko cytrulinowanym białkom (ACPA)

WSTĘP

Choroba przyzębia — *periodontitis* — to nadal częsty problem, nie tylko w polskim społeczeństwie. Jest to choroba zapalna tkanek przyzębia, która może powodować zanik kości, rozchwianie zębów, a w konsekwencji ich utratę. Należy wspomnieć, że choroba przyzębia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) zaczyna się dużo wcześniej niż u osób nieobciążonych tą chorobą oraz charakteryzuje się znacznie większym zaawansowaniem, co może mieć znaczące implikacje w przebiegu samego RZS. Istotną rolę odgrywają mechanizmy immunologiczne gospodarza, a co za tym idzie również predyspozycje genetyczne [1]. Mimo wielu dostępnych na rynku środków do higieny jamy ustnej, a także wielu informacji na ten temat, na przykład w mediach, stan przyzębia Polaków w wieku 35–44 lat jest jednym z najgorszych w Europie. W tej grupie wiekowej zaledwie u 1% pacjentów nie występowały objawy periodontologiczne. Nieleczona choroba przyzębia jest istotnym czynnikiem etiologicznym wielu chorób: układu krążenia, oddechowego, moczowego, nerwowego, chorób metabolicznych, onkologicznych, a także reumatologicznych. W kieszonkach dziąsłowych występują liczne bakterie, czyli: *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Selenomonas noxia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Jednak konkretnym czynnikiem ryzyka wywołania układowych powikłań, w tym RZS jest bakteria *Porphyromonas gingivalis*, której unikatowe właściwości mają istotny wpływ na układ immunologiczny, co w konsekwencji może doprowadzić do uogólnionego procesu zapalnego [2–4].

PORPHYROMONAS GINGIVALIS

Porphyromonas gingivalis to Gram ujemna pałeczka beztlenowa rezydująca w jamie ustnej. Do wzrostu wymaga hemu, heminy (podłoża agarowe wzbogacane krwią) i wita-

Adres do korespondencji:
Lek. Alicja Świątek-Pawelczak
Prywatna praktyka lekarska
e-mail: alicjaswiatek@yahoo.com

miny K. Energię produkuje z fermentacji aminokwasów. Tworzy brązowo-zielone kolonie o zróżnicowanej morfologii. *Porphyromonas gingivalis* jest najbardziej wirulentnym i patogennym drobnoustrojem w swojej grupie. Jest w stanie przeżyć w komórkach i tkankach, unikając „nadzoru immunologicznego". Jest to możliwe dzięki cechom budowy i funkcji, które składają się na jej zjadliwość [2, 5].

CECHY ZJADLIWOŚCI *P. GINGIVALIS*

Cechy zjadliwości to przede wszystkim posiadanie fimbrii (5 typów — najbardziej wirulentny typ II), biorących udział w adhezji komórki bakteryjnej do powierzchni nabłonka dziąsła, poprzez wiązanie białka strukturalnego fimbriliny (Fim A) z β1 integryną na powierzchni komórek gospodarza, co powoduje przekształcenie aktyn cytokszieletu, a w konsekwencji wniknięcie do wnętrza komórki. Bakterie są w stanie również przeniknąć do makrofagów, co jest swego rodzaju uchylaniem się od komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Ponadto po wniknięciu do komórek, poprzez ATP-hydrolazę, hamują ATP-zależny proces apoptozy, dzięki czemu mogą przetrwać w komórkach np. nabłonka błony śluzowej dziąseł, a nawet przyspieszać jego proliferację, co jest przyczyną zaawansowania procesu zapalnego przyzębia [2, 5].

Kolejną główną bronią *P. gingivalis* jest lipopolisacharyd (LPS) błony zewnętrznej. Są one zarówno silnym stymulatorem syntezy i wydzielania cytokin prozapalnych, czyli: IL-1α, IL-1β, IL-6 i IL-8, jak i antagonistą — poprzez hamowanie TLR4, co w konsekwencji prowadzi do hamowania wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Wiąże się to z różnicami w budowie O-antygenu pomiędzy szczepami, jak również z acylacją lipidu A. Ponadto nie dochodzi do stymulacji komórek *endothelium* (śródbłonka) do syntezy i wydzielania E-selektyny, przez co leukocyty nie są zdolne do opłaszczania komórek śródbłonka i przechodzenia przez ścianę naczyń, w ten sposób dochodzi do zablokowania pierwszej fazy odpowiedzi zapalnej. Uważa się, że przewlekła ekspozycja na LPS prawdopodobnie jest źródłem superantygenów, które pobudzają łańcuch reakcji zapalnych obserwowanych w RZS [1].

Z kolei węglowodan otoczkowy (*capsular polysaccharide*) to ochrona dla drobnoustroju przed interwencją obronną gospodarza. Jest to bariera przed atakiem komórek żernych, chroni przed fagocytozą, działaniem enzymów i odpowiedzią granulocytów obojętnochłonnych [1].

Produkcja enzymów, czyli gingipain (proteazy cysteinowe), kolagenaz, hialuronidaz również przyczynia się do inwazyjności bakterii. Proteazy neutralizują działanie cytokin, przez co mogą w ten sposób modulować odpowiedź immunologiczną organizmu. Wpływają na komórkową odpowiedź immunologiczną poprzez dezintegrujące działanie na T-komórkowe receptory: CD2, CD4 i CD8. Gingipainy (*arginin-gingipains*) odgrywają również rolę w cytrulinacji białek we współpracy z deiminazą peptydyloargininową (PAD, *peptidylarginine deiminase*) wytwarzaną przez *P. gingivalis* [1, 5].

Wszystkie te mechanizmy mają na celu obniżenie funkcji odpornościowych organizmu. „Paradoksalne" działania *P. gingivalis* — inhibicja *vs.* stymulacja procesu zapalnego — mają na celu rozregulowanie odpowiedzi immunologicznej, a przez to umożliwienie dalszego funkcjonowania bakterii w organizmie gospodarza.

CYTRULINACJA BIAŁEK PRZEZ *P. GINGIVALIS*

Jednak najistotniejsza funkcja tego drobnoustroju, to wytwarzanie PAD, która może powodować cytrulinację zarówno endogennych peptydów, jak i obcych białek. Jest to unikalna właściwość tylko tej bakterii. Cytrulinacja fibryny, fibrinogenu i α-enolazy może doprowadzić do powstania nowych antygentów, co w konsekwencji może doprowadzić do wywołania reakcji immunologicznej przeciwko cytrulinowanym białkom [6, 7]. Powstałe przeciwciała ACPA pod postacią kompleksów immunologicznych aktywują granulocyty wielojądrzaste, makrofagi, komórki tuczne, układ dopełniacza oraz osteoklasty, powodując rozwój zapalenia zarówno lokalnie w błonie maziowej, jak i ogólnoustrojowo [8, 9]. Podtrzymywanie odpowiedzi układu odpornościowego przeciwko autoantygenom (cytrulinowanym białkom), a przez to procesu zapalnego, odbywa się w wyniku zjawiska rozprzestrzeniania się epitopów. Proces cytrulinacji do złudzenia przypomina ten w RZS, tylko że w tym przypadku zachodzi na skutek działania ludzkiej PAD zawartej między innymi w monocytach czy makrofagach [2, 10].

AKTYWACJA OSTEOKLASTÓW

Aktywacja osteoklastów wydaje się być wspólną ścieżką rozwoju zapalenia w chorobie przyzębia, jak również w RZS, gdzie kluczo-

wą rolę odgrywa molekuła RANKL (białko odpowiedzialne za aktywację osteoklastów, należy do rodziny czynników martwicy nowotworów) i jej receptor RANK. W tkance dziąsła u osób zdrowych dochodzi do ekspresji RANK-L u 20% limfocytów B i T, natomiast u osób z RZS aż u 50% limofocytów T i 90% limfocytów B. Należy pamiętać, że limfocyty B mogą aktywować osteoklasty również poprzez alternatywna ścieżkę, czyli cytokiny IL-17 i IL-6. Na tej podstawie wykazano podobieństwo pomiędzy mechanizmem resorpcji twardych tkanek przyzębia, tak zwany *alveolar resorption* z niszczeniem powierzchni stawowych w RZS [11, 12].

PODSUMOWANIE

Związek między *periodontitis* a RZS najpewniej nie jest przyczynowy, jednak obie choroby mają cechy wspólne, to znaczy wynikają z nieadekwatnej odpowiedzi zapalnej gospodarza. Immunologiczne podobieństwo RZS i choroby przyzębia sugeruje wzajemny wpływ tych jednostek chorobowych na siebie [13]. Uważa się, że kliniczne i radiologiczne zaawansowanie *periodontitis* koreluje z ciężkością przebiegu RZS. Ponadto obie jednostki chorobowe mają wspólne czynniki ryzyka, czyli palenie papierosów, predyspozycja genetyczna — HLA-DRB1-04, infekcja wirusem Ebstein-Barr i CMV. U pacjentów z RZS można wykazać materiał DNA pochodzący od *P. gingivalis* w błonie maziowej, co wpływa na cytrulinację białek, a w konsekwencji doprowadza do powstania nowych autoantygenów. Wykazano korelację między pacjentami z chorobą przyzębia i obecnością przeciwciał ACPA związaną z 2,6-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju u tych osób RZS [12, 14]. Choroba przyzębia u pacjentów z RZS najprawdopodobniej wynika z osłabionego działania obronnego układu immunologicznego, a ogólnoustrojowa reakcja zapalna u tych chorych powoduje zaostrzenie choroby przyzębia. W prospektywnym badaniu fińskiej populacji (Leena Äyräväinen i wsp.) stwierdzono, że wśród chorych na RZS częściej niż w zdrowej populacji stwierdza się zapalenie przyzębia, natomiast u chorych z zapaleniem przyzębia częściej rozwija się RZS. Podobne wyniki badań uzyskał Mikuls i wsp. W obydwu pracach wykazano, że pacjenci chorujący na RZS mają wyższe miano przeciwciał przeciwko *P. gingivalis* w stosunku do grupy kontrolnej. Zarówno w periodontitis, jak i w RZS dochodzi do zaburzenia równowagi między pro- i przeciwzapalnymi cytokinami, co jest przyczyną destrukcji tkanek, w tym kości [14–17].

ABSTRACT

Porphyromonas gingivalis a Gram negative bacteria, has proven an impact on periodontitis. Nevertheless, it is more often linked to be the cause of other diseases including rheumatic diseases. This article focuses on the main mechanisms that influence immunologic system and thus may play an important role in rheumatoid arthritis course.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 3: 121–124

Key words: Porphyromonas gingivalis; rheumatoid arthritis; periodontitis; citrullinated peptide; anti-citrullinated protein antibody (ACPA)

Piśmiennictwo

1. How KY, Song KP, Chan KG. Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. Front Microbiol. 2016; 7: 53, doi: 10.3389/fmicb.2016.00053, indexed in Pubmed: 26903954.
2. Sylwia M. Słotwińska, Nowa Stomatologia. 2005; 3: 151–154.
3. Wojtkowska AA, Wysokiński A. Wpływ zapalenia przyzębia na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego. Choroby Serca i Naczyń. 2015; 12: 289–294.
4. Fiorillo L, Cervino G, Laino L, et al. , Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review. Dent J (Basel). 2019; 7(4), doi: 10.3390/dj7040114, indexed in Pubmed: 31835888.
5. Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. FEMS Microbiol Lett. 2012; 333(1): 1–9, doi: 10.1111/j.1574--6968.2012.02579.x, indexed in Pubmed: 22530835.
6. Wegner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and α-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2010; 62(9): 2662–2672, doi: 10.1002/art.27552, indexed in Pubmed: 20506214.
7. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, et al. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. Nat Rev Rheumatol. 2010; 6(12): 727–730, doi: 10.1038/nrrheum.2010.139, indexed in Pubmed: 20820197.
8. de Molon RS, Rossa C, Thurlings RM, et al. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. Int J Mol Sci. 2019; 20(18), doi: 10.3390/ijms20184541, indexed in Pubmed: 31540277.

9. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, et al. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical „two-hit" model. J Dent Res. 2006; 85(2): 102–105, doi: 10.1177/154405910608500201, indexed in Pubmed: 16434727.
10. van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TWJ, et al. The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis. J Immunol. 2005; 175(9): 5575–5580, doi: 10.4049/jimmunol.175.9.5575, indexed in Pubmed: 16237041.
11. Kaur S, White S, Bartold PM, et al. Periodontal Disease as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. JBI Libr Syst Rev. 2012; 10(42 Suppl): 1–12, doi: 10.11124/jbisrir-2012-288, indexed in Pubmed: 27820156.
12. Berthelot JM, Goff BLe. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. Joint Bone Spine. 2010; 77(6): 537–541, doi: 10.1016/j.jbspin.2010.04.015.
13. Mazurek-Mochol M, Banach J. Czy istnieją wspólne mechanizmy patogenetyczne w inicjowaniu zapaleń przyzębia i reumatoidalnego zapalenia stawów? . Dent. Med. Probl. 2009; 46(4): 465–469.
14. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in Patients With Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatology. 2014; 66(5): 1090–1100, doi: 10.1002/art.3834.
15. Äyräväinen L, Leirisalo-Repo M, Kuuliala A, et al. Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: a prospective follow-up study in Finnish population. BMJ Open. 2017; 7(1): e011916, doi: 10.1136/bmjopen-2016-011916, indexed in Pubmed: 28143836.
16. Zenobia C, Hajishengallis G. Porphyromonas gingivalis virulence factors involved in subversion of leukocytes and microbial dysbiosis. Virulence. 2015; 6(3): 236–243, doi: 10.1080/21505594.2014.999567, indexed in Pubmed: 25654623. du Teil Espina M, Gabarrini G, Harmsen HJM, et al. Talk to your gut: the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis. FEMS Microbiol Rev. 2019; 43(1): 1–18, doi: 10.1093/femsre/fuy035, indexed in Pubmed: 30219863.
17. du Teil Espina M, Gabarrini G, Harmsen HJM, et al. Talk to your gut: the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis. FEMS Microbiol Rev. 2019; 43(1): 1–18, doi: 10.1093/femsre/fuy035, indexed in Pubmed: 30219863.