



*REVISIÓN DOCUMENTAL DE LA RELACIÓN DE *Porphyromonas gingivalis* Y LOS ANTICUERPOS  
ANTI-PÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA*

***Estudiante:***

*Laura Lizeth Pinilla Torres*

***Asesora:***

*Susan Lorena Castro Molina  
Bacterióloga y Laboratista Clínica, MSc*

*Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Bogotá D.C  
Junio de 2022*



# Introducción

*Porphyromonas gingivalis*

Morfología  
Taxonomía  
Factores de Virulencia

Anticuerpos  
antipeptido  
citrulinado

Modificaciones postransduccionales  
Peptidil arginina deaminasa  
Citrulinación

Periodontitis

Biofilm dental  
Inflamación gingival  
Degradación de encías y pérdida ósea  
Distribución mundial  
Transmisión por saliva

¿Relación?

Artritis  
Reumatoidea

Enfermedad autoinmune  
Dolor articular  
Prevalencia mundial

1. Ramos D, Moromi H, Martínez E. *Porphyromonas gingivalis*: patógeno predominante en la periodontitis crónica. *Odontol. Sanmarquina* [Internet]. 2011 [Citado 2021 23 Sep]; 14(1): 34-38 Disponible en: [https://sisbib.unsmm.edu.pe/bvrevistas/odontologia/2011\\_n1/pdf/a11.pdf](https://sisbib.unsmm.edu.pe/bvrevistas/odontologia/2011_n1/pdf/a11.pdf)
3. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of Important Virulence Factors of *Porphyromonas gingivalis* via Toll-Like Receptors. *Front Biosci.* [Internet]. 2019 Jul [Cited 2022 20 Feb]; 9:262 Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657652/>
4. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* [Internet]. 2003 May 15 [cited 2019 Apr 9];423(6937):356-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748655>
5. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to Citrullinated Proteins in Rheumatoid Arthritis. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 Apr 10];26(1):651-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173373>



# Objetivos

## Objetivo General

Revisar la relación existente entre *Porphyromonas gingivalis* y la formación de anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico (Anti - CCP) en el desarrollo de artritis reumatoide.

## Objetivos Específicos

Describir los mecanismos de acción de *Porphyromonas gingivalis* en el desarrollo de la enfermedad periodontal, reportados en la literatura

Reportar el estado del arte de la respuesta inmunológica de *Porphyromonas gingivalis* y su relación con la formación de los anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos.

Relacionar la presencia de *Porphyromonas gingivalis* en el desarrollo de artritis reumatoide.



# Antecedentes

**2004**  
Post-translational modifications of self antigens: implications for autoimmunity. Anderton SMS

**2007**  
Anticuerpos anticitrulina en la artritis reumatoide. Balsa A et al

**2003**  
Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Firestein GS

**2010**  
Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. Gibofsky A

**2009**  
Porphyromonas gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. Liao F et al

4. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature [Internet]. 2003 May 15 [cited 2019 Apr 9];423(6937):356–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748655>

19. Anderton SM. Post-translational modifications of self antigens: implications for autoimmunity. Curr Opin Immunol. [Internet] 2004 Dec [cited 2019 29 May];16(6):753–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15511669/>

30. Balsa A, Pascual D, Martín J. Anticuerpos anticitrulina en la artritis reumatoide. Med Clin [Internet] 2007 [Consultado 9 de septiembre de 2020]; 128(17):668-673. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-anticuerpos-anticitrulina-artritis-reumatoide-13102061>

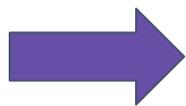
Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. Porphyromonas gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. Med Hypotheses.[Internet] 2009 Jun [cited 2020 Aug 25];72(6):732–5. Available from:

[https://www.researchgate.net/publication/24043414\\_Porphyromonas\\_gingivalis\\_may\\_play\\_an\\_important\\_role\\_in\\_the\\_pathogenesis\\_of\\_periodontitis\\_associated\\_rheumatoid\\_arthritis](https://www.researchgate.net/publication/24043414_Porphyromonas_gingivalis_may_play_an_important_role_in_the_pathogenesis_of_periodontitis_associated_rheumatoid_arthritis)

22. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. Am J Manag Care. [Internet] 2012 Dec [cited 2019 Mar 25];18(13 Suppl):S295-302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23327517/>



# Antecedentes



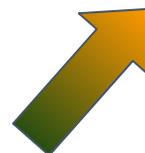
2011

- Citrullination of autoantigens: Upstream of TNF $\alpha$  in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Quirke A-M et al
- *Porphyromonas gingivalis*: patógeno predominante en la periodontitis crónica. Ramos et al



2013

Facultad de odontología sede Bogotá.  
Guía de Atención en Periodoncia.  
Universidad Nacional



2021

Molecular Strategies Underlying  
*Porphyromonas gingivalis* Virulence.  
Lunar I y Cascales



# Marco Teórico

*Porphyromonas gingivalis*

- Nutrición específicamente relacionada con el hierro
- Invade la cavidad oral

*Factores de Virulencia*

- Fimbrias
- Gingipainas
- LPS
- PPAD

*Enfermedad periodontal*

- ¿Qué es?
- Patogénesis

*Anticuerpos anti-péptido citrulinado y Artritis reumatoid*

- ¿Qué son?
- Formación
- Manifestaciones clínicas

33. Baka Z, György B, Géher P, Buzás EI, Falus A, Nagy G. Citrullination under physiological and pathological conditions. Jt Bone Spine. [Internet] 2012 Oct [cited 2019 Jun 20];79(5):431–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366145/>(7)

35. Bascones A, Figuero E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. [Internet] 2005 [citado 2020 Sep 20]; 17(3): 92-107. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/peri/v17n3/147enfermedades.pdf>

15. Botoreo J, Bedoya E. Determinantes del Diagnóstico Periodontal. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral. [Internet] 2010 [Citado 2020 Sep 18]; 3(2): 94- 99. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v3n2/art07.pdf>

36. Gómez A. Anticuerpos anti-PCC. Rev. Española de Reumatología. [Internet] 2005 [Consultado 9 de septiembre de 2020]. 32(3): 85-87. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-anticuerpos-anti-pcc-13073663>

28. Correa P, Tobón G, Citera G, Cadena J, Schneeberger E, Camargo J, Et al. Anticuerpos anti-CCP en artritis reumatoidea: relación con características clínicas, citocinas Th1/Th2 y HLA-DRB1. Biomédica [Internet] 2004 [Consultado 9 de septiembre de 2020]; 24:140-152 Disponible en:

<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1260> 68.



# Metodología

## Palabras Clave

- Anticuerpos,
- periodontitis,
- autoinmunidad,
- inflamación,
- bacteria,
- enzima.

91 referentes bibliográficos en español e inglés de las últimas 4 décadas

Artículos de revisión, experimentales hasta manuales creados en instituciones educativas.

## Criterios de inclusión:

Referentes bibliográficos encontrados en bases de datos con alto impacto en la comunidad científica, año de publicación no inferior a 1980 con excepción a documentos con un alto nivel de información y que sea decisivo en el desarrollo de la investigación, el idioma debe ser español o inglés.

## Criterios de exclusión:

Artículos científicos, trabajos de grado, guías o manuales, en idiomas diferentes al español o inglés, publicaciones inferiores al año 1980 con excepción a documentos que sean relevantes para la investigación, que su información sea de dudosa procedencia.



# Resultados y Discusión

## TEMA ESPECÍFICO EN LA REVISIÓN DOCUMENTAL

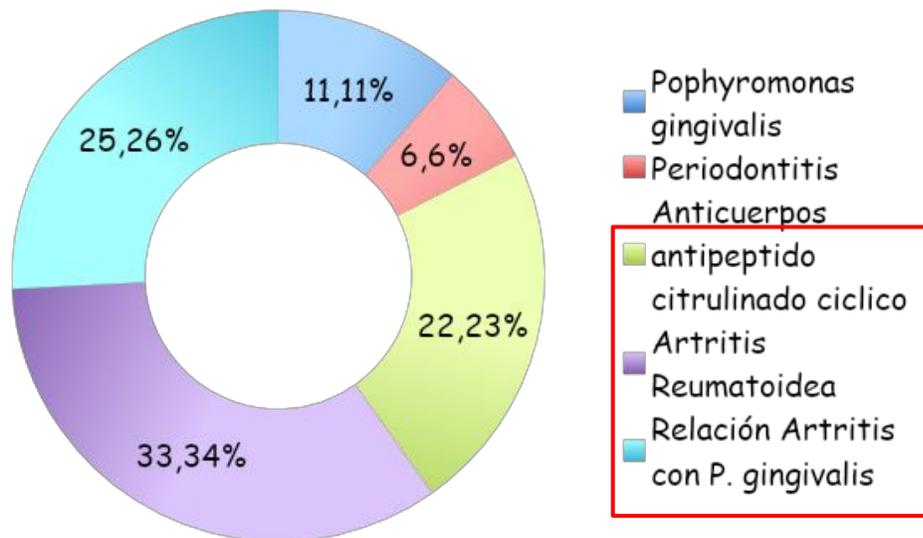


Gráfico 1. Tema específico en la revisión documental. Fuente: elaboración propia

RECOPILACIÓN, CLASIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS REFERENTES BIBLIOGRAFICOS



# Resultados y Discusión

## Bases de Datos

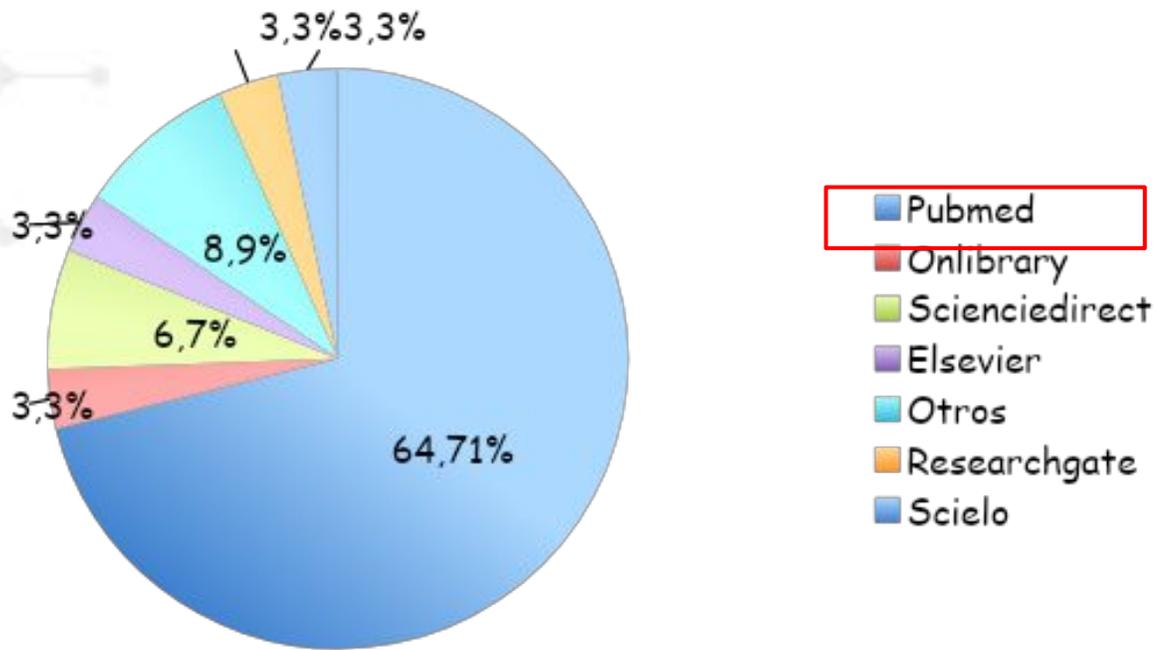


Gráfico 2. Bases de datos utilizadas para la búsqueda de información.  
Fuente: elaboración propia

## Idioma de los Referentes Bibliográficos

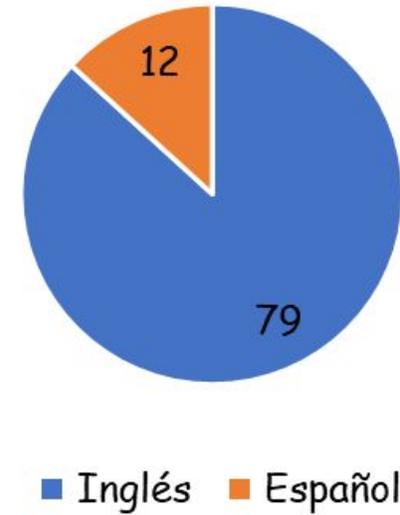


Gráfico 3. Idioma de los referentes bibliográficos. Fuente: elaboración propia



# Resultados y Discusión

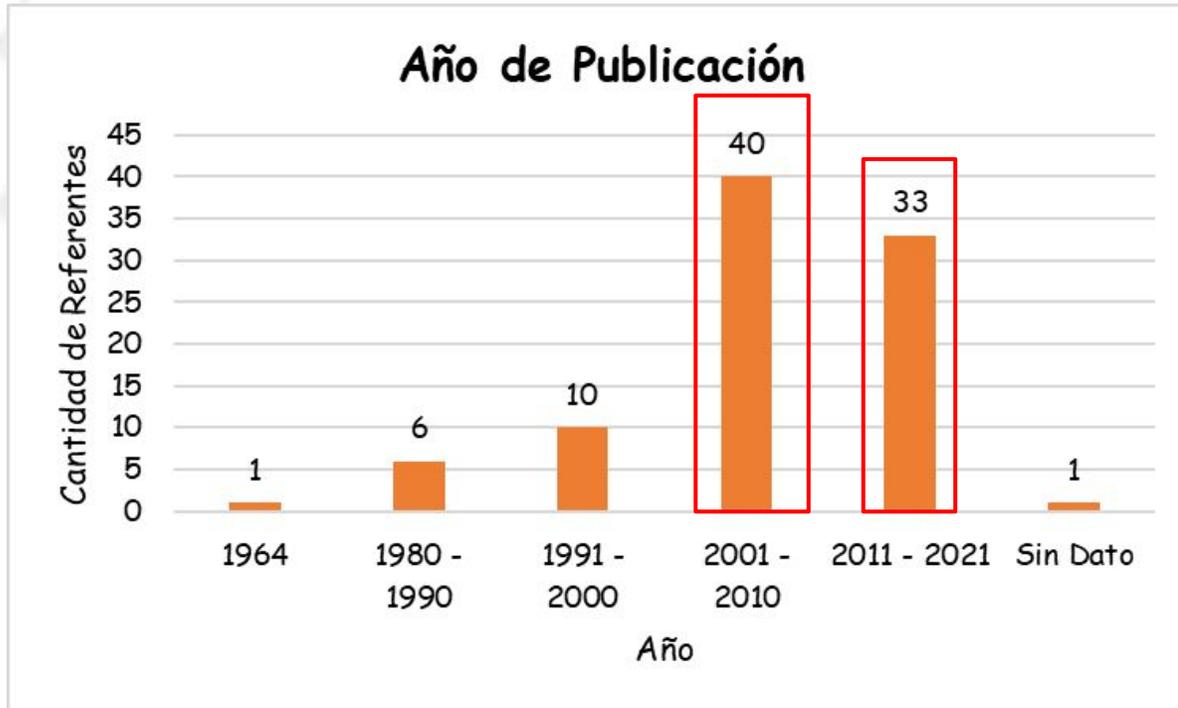


Gráfico 4. Año de publicación Fuente: elaboración propia



Gráfico 5. Tipo de referente bibliográfico Fuente: elaboración propia



# Resultados y Discusión

Describir los mecanismos de acción de *Porphyromonas gingivalis* en el desarrollo de la enfermedad periodontal, reportados en la literatura

## ***P. Gingivalis***

Principal agente infeccioso involucrado en periodontitis crónica



Fimbrias- adhesión, RPR1

PPAD- Citrulinación, ambiente óptimo para crecimiento

Gingipainas - Actividad similar a la tripsina

17. Burska AN, Hunt L, Boissinot M, Strollo R, Ryan BJ, Vital E, et al. Autoantibodies to Posttranslational Modifications in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*. [Internet] 2014 [cited 2019 May 28]; 2014:1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782594/>

68. Bostanci N, Belibasakis G. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiology Letters* [Internet] 2012 Aug [Cited 2022 20 Mar]; 333 (1): 1-9 Available in: <https://academic.oup.com/femsle/article/333/1/1/586464?login=false>

71. Manga P, Wegner N, Venables PJ, Potempa J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):209.



# Resultados y Discusión

Deterioro de la integridad del tejido	Perturbación de las defensas del huésped.	función bacteriana
Degradación de proteínas de la matriz extracelular (fibronectina, laminina)	Degradación de inmunoglobulinas	Liberación de hemina y hierro de las proteínas del huésped
Hidrólisis de colágenos I, III, IV y V	Inactivación o activación de los componentes del complemento	Exposición de criptótopos bacterianos y del huésped
Degradación del fibrinógeno	Destrucción de citoquinas y quimioquinas	Procesamiento postraducciona de proteasas, fimbriina y proteínas de membrana externa
Inactivación de inhibidores de proteinasa tisular y plasmática	Escisión de los receptores de superficie de los leucocitos	Participación en la invasión intracelular
Activación de metaloproteinasas de matriz	Degradación de péptidos antimicrobianos	
Activación de la cascada caliceína/cinina		

**Tabla 1.** *Función de las gingipainas* Fuente: Lamont RJ, et al



# Resultados y Discusión

Reportar el estado del arte de la respuesta inmunológica de Porphyromonas gingivalis y su relación con la formación de los anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos.

FACTORES DE VIRULENCIA	MECANISMO DE ACCIÓN	RESPUESTA INMUNE
<b>Fimbrias</b>	Están implicadas en la adhesión celular la cual se puede dar por dos formas, la primera por medio de coadherencia a bacterias orales que con anterioridad hayan colonizado la cavidad bucal como streptococcus y en segundo lugar con sustancias como, proteínas ricas en prolina (RPR), gracias a receptores de unión con la fimbriolina en este caso RPR1 salival (70)	Ayudan a expresar el factor de quimiotaxis de neutrófilos KC en macrófagos Regulación de IL-8 Resorción ósea de osteoclastos por medio de la producción de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ e IL-6 (3)
<b>LPS</b>	Estimula la respuesta inflamatoria y la resorción ósea por medio de receptores tipo TLR y con CD14 (68)	Respuesta inmune innata Producción de citoquinas proinflamatorias (68)
<b>Gingipainas</b>	Enzimas proteolíticas similares a la tripsina, degradación de diferentes proteínas como fibrinógeno, colágeno (70)	Aumento de concentraciones de calcio lo que estimula la producción de Anti CCP por medio de las PAD humanas Aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias Activación del complemento(10,71)
<b>PPAD</b>	Citrulina arginina, teniendo mayor afinidad con la carboxil-terminal, no depende de ningún cofactor específico hasta el momento, la liberación de amoníaco optimiza su función e inactiva neutrófilos (71)	Respuesta inmune humoral Producción de citoquinas proinflamatorias Posible producción de Anti CCP desde la cavidad oral (10,71)

**Tabla 2.** Principales factores de virulencia de *P. gingivalis* y su respuesta inmune Fuente: elaboración propia



# Resultados y Discusión

Relacionar la presencia de *Porphyromonas gingivalis* en el desarrollo de artritis reumatoide

PPAD homología con PAD humanas  
pH de activación  
Cofactores  
Catalización de arginina libre  
Isoformas relevantes

Producción de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico  
Respuesta inflamatoria exacerbada

72. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Mar;16(3):408

80. Rodríguez SB, Stitt BL, Ash DE. Cysteine 351 is an essential nucleophile in catalysis by *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase. *Arch Biochem Biophys*. 2010 Dec;504(2):190–6.

81. Farquharson D, Butcher JP, Culshaw S. Periodontitis, *Porphyromonas*, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2012;5(2):112–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2011.66>

82. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* (80- ). 2004 Mar;303(5663):1532–5.



# Conclusiones

Es necesario realizar investigaciones epidemiológicas en Colombia para hacer una comparación y relación entre la periodontitis crónica causada por *P. gingivalis* y la AR.

Existen bases teóricas que expresan la formación de anticuerpos anti-péptido citrulinado por parte de *P. gingivalis* teniendo en cuenta el mecanismo de acción de las PPAD, uno de sus principales factores de virulencia, además de crear ambientes para la producción de dichos anticuerpos por parte de la PAD humana.



# Conclusiones

 *P. gingivalis* dispone de de gran variedad de factores de virulencia para colonizar la cavidad bucal hasta llegar a desencadenar cronicidad.

 Padecer de periodontitis crónica causada por *P. gingivalis*, crean ambientes optimos para establecer relación con el desarrollo y/o progresión de AR