

Porphyromonas gingivalis, patógeno de relevancia en la enfermedad periodontal

María R. Britos¹, Cynthia S. Sin^{1,2}, Silvia M. Ortega^{1,2}

RESUMEN

Porphyromonas gingivalis (*P.Gingivalis*) es un microorganismo comprometido en el inicio y progresión de la enfermedad periodontal crónica y agresiva, y es considerado su principal agente etiológico. Esta bacteria cuenta con una serie de factores de virulencia que le permiten, iniciar el proceso infeccioso, perpetuar la infección y también transformar la placa dental benigna en una comunidad microbiana patógena. Estudiar sus factores de virulencia y su capacidad de modular la respuesta inmunológica del huésped es muy importante para comprender el papel de este patógeno en el desarrollo y establecimiento de la enfermedad. Esta revisión proporciona una visión actual sobre los factores de virulencia y su impacto sobre la respuesta inmunológica en relación con la patogénesis de la enfermedad periodontal.

Palabras clave: Enfermedad Periodontal, *Porphyromonas gingivalis*, factores de virulencia, respuesta inmunológica.

-
1. Facultad de Odontología. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes – Argentina.
 2. Biotecnología Microbiana para la Innovación Alimentaria (BiMIA) – (IMIT) Instituto de Modelado e Innovación Tecnológica – CONICET. Facultad de Odontología. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes – Argentina.
San Martín 435 CP: 3400. Tel.: 379 4424230 / Cel.: 379 4336215 e-mail: mariarosendab@gmail.com

ABSTRACT

Porphyromonas gingivalis (*P. Gingivalis*) is a microorganism involved in the onset and progression of chronic and aggressive periodontal disease, and is considered its main etiological agent. This bacterium has a number of virulence factors that allow it to initiate the infectious process, perpetuate the infection and also transform the benign dental plaque into a pathogenic microbial community. Studying their virulence factors and their ability to modulate the host's immune response is very important in understanding the role of this pathogen in the development and establishment of the disease. This review provides a current view on virulence factors and the impact to the immune response in relation to the pathogenesis of periodontal disease.

Key words: *Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis, virulence factors, immunological response.*

INTRODUCCION

La periodontitis es una patología de “*naturaleza inflamatoria*” y de “*etiología infecciosa*” producida por las bacterias que componen el “*biofilm dental subgingival*” ubicado en el surco gingivo-dentario. La patogenia de la enfermedad periodontal se caracteriza por la destrucción del soporte periodontal, conformado por el ligamento periodontal, el cemento radicular y el hueso alveolar. Este proceso puede eventualmente provocar la pérdida de las piezas dentarias.^{1,2} Es una entidad patológica de origen multifactorial que se desarrolla en presencia de tres factores dependientes: la existencia de un huésped susceptible, la presencia de especies microbianas patógenas y un ambiente propicio. Las especies bacterianas que forman la placa periodontal patógena interactúan con los tejidos y las células del huésped causando la liberación de una amplia variedad de citocinas, quimiocinas y mediadores inflamatorios.^{2,3} En la variada ecología microbiana subgingival, algunas especies bacterianas se asocian al desarrollo y progreso de la enfermedad periodontal: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella spp*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythensis*.⁴

Porphyromonas gingivalis, es considerada uno de los agentes etiológicos más importantes en la

periodontitis crónica. Esta bacteria posee factores de virulencia que causan la destrucción de los tejidos periodontales, ya sea directa o indirectamente mediante la modulación de la respuesta inflamatoria.⁵ Poseen gran potencial para colonizar e invadir tejidos periodontales y es considerada una pieza clave en la transformación de la placa dental benigna en una comunidad microbiana patógena al perturbar o trastornar la inmunidad del huésped y prosperar en condiciones disbióticas.^{6,7} Favorece el desarrollo de una respuesta inflamatoria crónica y contribuye con los procesos de destrucción de tejido periodontal y hueso alveolar⁸ es un patobionte (Hajishengallis et al., 2012) mejor documentados y el conocimiento actual sobre su mecanismo de infección y factores de virulencia, afirman su papel como un componente clave en la periodontitis crónica.⁹

Subversión de la respuesta inmune del huésped:

La inmunidad natural o innata es la primera línea de defensa contra las infecciones microbianas. Involucra la interacción de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), y receptores tipo Toll (TLRs); estos receptores reconocen patrones moleculares asociados a patógenos microbianos (PAMPs). Cuando ocurre el reconocimiento se activa la respuesta inmunológica del huésped. La activación de los PRRs y su señalización post-recep-

tor puede estimular los complejos de “*inflammasoma*” en las células del huésped. Los “*inflammasomas*” surgen en respuesta a la infección celular, estrés o daño tisular; son grandes complejos multiproteicos localizados en el citoplasma de la célula del huésped.^{10,11,12,13,14} Estos complejos son responsables de la maduración de citoquinas pro-inflamatorias como la interleucina-1b (IL-1b) y la IL-18, así como de la activación de la muerte inflamatoria celular, la llamada pirroptosis. Promueven la respuesta inflamatoria y son de gran importancia en la regulación de las enfermedades inflamatorias crónicas como la periodontitis. Además de detectar la integridad celular, los inflammasomas están involucrados en el mutualismo homeostático entre la microbiota indígena y el huésped. Existen varios tipos de inflammasomas de los cuales el inflammasoma NLRP3 (NOD (dominio de oligomerización de nucleosido) Like Receptor) o cryopirina caracteriza mejor la patogénesis microbiana.¹⁵

P. gingivalis puede permanecer latente durante largos períodos de tiempo antes y después de expresar patogenicidad a través de la manipulación de la respuesta del huésped e interrumpe la homeostasis, al modular la vía TLR2 propicia un nicho de disbiosis e inflamación subsecuente.¹⁶ Este microorganismo induce respuesta humoral y celular en el huésped; sus mecanismos de evasión y factores de virulencia demuestran que la destrucción del tejido es consecuencia de la persistente respuesta inmuno-inflamatoria. La respuesta inmune frente a *P. gingivalis* perpetua el estado inflamatorio al interferir con los mecanismos de producción de citoquinas y muerte celular en las células del huésped, lo que resulta finalmente en la destrucción del tejido.

P. gingivalis, manipula la inmunidad innata a través de varios mecanismos¹⁷:

- disminuye su actividad inmuno-estimuladora y sinergia patogénica con otras bacterias periodontales. Esto representa un nuevo mecanismo de inhibición del inflammasoma mediada por patógenos.¹⁸

- sinergismo con *Fusobacterium nucleatum*. *P. gingivalis*, suprime la activación de inflammasoma inducido por *Fusobacterium*.^{19,20}

- Inhibe la apoptosis de células epiteliales infec-

tadas inducidas por ATP a través de la enzima nucleó sido difosfato quinasa (NDK), cooperando con la persistencia intracelular de la bacteria.^{21,22} Recientemente se ha demostrado que *P. gingivalis* puede utilizar el receptor de adenosina A2a (receptor de membrana de adenosina), acoplado a la señalización de adenosina y mediante este mecanismo este microorganismo puede proliferar y sobrevivir en células epiteliales de la mucosa oral probablemente por regulación negativa de la respuesta proinflamatoria.²³

Además de interferir con la respuesta inmune, *P. gingivalis*, posee fimbrias y cápsula y elimina productos como enzimas del tipo de las tripsin-proteasas, colagenasa, gelatinasa, fosfolipasa A, fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida, aminopeptidasas, hialuronidasas, fundamentales en los procesos patogénicos.^{24,25}

Las fimbrias de *P. gingivalis*, codificadas por el gen *fimA* permiten la adhesión a células epiteliales y también coagregación con otras bacterias.^{26, 27} A través de los procesos de conjugación y competencia natural *P.g* tiene la capacidad de intercambiar material genético cromosómico entre distintas cepas. Se demostró que el intercambio de los genes de *fimA* genera cambios fenotípicos que incluyen aumento en la cantidad de fimbrias sintetizadas aumentando su capacidad de adhesión, estos cambios favorecen su patogenicidad.²⁸ Existen seis variantes de genes que codifican la unidad proteica de las fimbrias las que dan origen a 6 genotipos (I, Ib, II, III, IV y V).²⁹ Se ha observado que la progresión de la periodontitis está estrechamente ligada a las cepas que poseen el *fimA* tipo Ib, II y IV. Las cepas tipo *fimA* tipo I y V se detectan mayoritariamente en pacientes adultos sanos.^{30,31}

El polisacárido capsular (PSC), que media la adherencia inter-especies interviene en la evasión del sistema inmune del hospedero y reduce la respuesta pro-inflamatoria. Las cepas que poseen capsula son más resistentes a la fagocitosis, estimulan débilmente la vía alterna del complemento y son invasivas mientras que las no capsuladas causan abscesos localizados. En función a la respuesta serológica inducida por la capsula de *P. gingiva-*

lis se han descrito 6 serotipos capsulares (K) diferentes, denominados K1, K2, K3, K4, K5 y K6, recientemente se ha sugerido un séptimo serotipo (K7) por R. E. Schifferle a través de una comunicación personal.^{32,33} Existen evidencias de que el polisacárido capsular de *P. g.*, serotipo K5 posibilita la coagregación entre *P. gingivalis* y *Fuso bacteriu nucleatum*.³⁴

Sin embargo, el lipopolisacárido de este periodo patógeno, provoca una débil respuesta inmunológica. Además, *P. gingivalis* es capaz de sintetizar una población heterogénea de moléculas de lípido A, con diferencias muy sutiles en su estructura. Estas variables desempeñan un papel importante en la alteración de la homeostasis inmune en la cavidad oral desencadenando la enfermedad periodontal.^{35,36}

En la membrana externa, *P. gingivalis* presenta vesículas con un diámetro que varía entre 30 y 100nm; sirven como factor de coagregación y colonización en células de la cavidad oral. La coagregación parece resultar de la interacción específica entre proteínas o glucoproteínas de las vesículas y componentes proteicos de las otras bacterias.^{37,38} *P. g.* también presenta capacidad de coagregación con *Actinomyces naeslundii* genotipo², *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus. oralis*, *Streptococcus mitis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *Treponema medium*, *T. denticola* y con *A. actinomycetemcomitans* serotipo c.^{39,40}

De los productos extracelulares, *P. gingivalis*, libera proteinasas³⁷ que además de permitirle degradar péptidos para su nutrición, inactiva inmunoglobulinas y permiten la colonización y multiplicación intracelular. Las gingipainas juegan un rol importante en el inicio del proceso inflamatorio, actúan sobre el complemento y las metaloproteinasas de la matriz⁴¹; las proteínas de choque térmico⁴², proteínas de la membrana externa y hemolisinas⁴⁰ proporcionan nutrientes para el crecimiento de la bacteria y la protegen cuando está expuesta a temperaturas elevadas o a factores ambientales.

La dipeptidil proteasa serina peptidasa IV (DPPIV) escinde X-Pro o X-Ala del extremo N-terminal de las cadenas polipeptídicas, conduce a la descomposición de los tejidos periodontales^{43,44}, actividad que se correlaciona fuertemente con la patogenicidad de *P. gingivalis*.⁴⁵

CONCLUSION

La revisión aborda características de la bacteria que nos permite inferir que *Porphyromonas gingivalis* es el patógeno de mayor relevancia en el inicio y progresión de la enfermedad periodontal crónica y agresiva. Esta bacteria tiene capacidad para invadir las células epiteliales, replicarse en forma intracelular, destruir tejidos del huésped tanto de forma directa como indirecta. Conocer sus factores de virulencia y sus estrategias para modular la respuesta inmunológica del huésped es muy importante para comprender el papel de este patógeno en el desarrollo, progresión y tratamiento de la enfermedad periodontal. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Texeira Mattarazo F, Feres M, Figueiredo L, de Faveri M, Simionato M, Mayer M. Quantification of Porphyromonas gingivalis and fimA genotypes in smoker chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2009; 36:482-87. Disponible en: [http://s3.amazonaws.com/academia.edu/documents/](http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/)
2. Hajishengallis G. Porphyromonas gingivalis - host interactions: open war or intelligent guerilla tactics. Microbes and Infection 2009; 11: 637-645. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704251/pdf/nihms103806.pdf>
3. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontology 2000 2005; 38: 135-187. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/>
4. Papone Virginia, Verolo Carolina, Zaffaroni Lourdes, Battlle Alicia, Capó Capó; Bueno Luis, Gamonal Jorge, Silva Nora, Soria Sandra. Detección y prevalencia de patógenos periodontales de una población con periodontitis crónica en Uruguay mediante metodología convencional y metagenómica. ODONTOESTOMATOLOGÍA, Universidad de la República 2015; XVII(25): 23-32. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=479647294004>

Para consultar la bibliografía completa ver nuestra página web: www.fundacioncarraro.org