

La *Porphyromonas gingivalis* como vínculo entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer. Revisión narrativa de literatura

Porphyromonas gingivalis as a link between periodontitis and Alzheimer's disease. Narrative literature review

Porphyromonas gingivalis como um elo entre a periodontite e a doença de Alzheimer. Revisão narrativa da literatura

Recibido: 02/05/2023 | Revisado: 10/05/2023 | Aceptado: 11/05/2023 | Publicado: 16/05/2023

Andrea Nicole Peralta Avila

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5958-3058>

Facultad de Odontología de la Universidad de Cuenca, Ecuador

E-mail: andrea.peralta@ucuenca.edu.ec

Andrea Soledad Carvajal Endara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-6864>

Facultad de Odontología de la Universidad de Cuenca, Ecuador

E-mail: andrea.carvajal@ucuenca.edu.ec

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes en el mundo y ha sido catalogada como una prioridad de salud pública mundial por la OMS. Actualmente no existe un tratamiento efectivo para la enfermedad y su causa aún se desconoce. En los últimos años, se ha tratado de explicar los mecanismos etiológicos de la EA y se ha propuesto la hipótesis de la propagación de microorganismos orales como la *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) hacia el tejido cerebral en pacientes con periodontitis. Sin embargo, esta posible relación causal sigue sin estar clara. Objetivo: presentar el papel de la *Pg* como vínculo entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer a partir de una revisión de literatura de publicaciones de los últimos 5 años. Materiales y métodos: búsqueda de publicaciones en las bases de datos: PubMed, SpringerLink, Scientific Direct, Scielo. Resultados: se incluyeron 19 artículos científicos de los cuales los estudios en animales y moleculares determinan que, la infección por *Pg* aumentó la producción de los mediadores inflamatorios, provocando así un aumento en la producción de A β (beta amiloide) y posteriormente, neurodegeneración compatible con la EA; sin embargo, no se ha establecido una relación clara en los estudios realizados en humanos. Conclusión: se ha demostrado el efecto de la *Pg* en el desarrollo de neuroinflamación; sin embargo, se necesitan estudios adicionales a gran escala y seguimiento longitudinal en humanos para establecer de mejor manera la relación entre la periodontitis y la EA.

Palabras clave: Enfermedad periodontal; Enfermedad de Alzheimer; Periodontitis; *Porphyromonas gingivalis*.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative disorders in the world and has been listed as a global public health priority by the WHO. There is currently no effective treatment for the disease and its cause is still unknown. In recent years, attempts have been made to explain the etiological mechanisms of AD, one proposed hypothesis is the spread of oral microorganisms such as *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) to brain tissue in patients with periodontitis. However, this possible causal relationship remains unclear. Objective: to present the role of *Pg* as a link between periodontitis and Alzheimer's disease based on a literature review of publications from the last 5 years. Materials and methods: search of publications in the following databases: PubMed, SpringerLink, Scientific Direct, Scielo. Results: 19 scientific articles were included of which animal and molecular studies determine that, *Pg* infection increased the production of inflammatory mediators, thus causing an increase in the production of A β (beta amyloid) and subsequently, neurodegeneration compatible with AD; however, no clear relationship has been established in human studies. Conclusion: the effect of *Pg* on the development of neuroinflammation has been demonstrated; however, further large-scale studies and longitudinal follow-up in humans are needed to better establish the relationship between periodontitis and AD.

Keywords: Periodontal disease; Alzheimer's disease; Periodontitis; *Porphyromonas gingivalis*.

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é um dos distúrbios neurodegenerativos mais comuns no mundo e foi listada como uma prioridade de saúde pública global pela OMS. Atualmente, não há tratamento eficaz para a doença e sua causa ainda é desconhecida. Nos últimos anos, foram feitas tentativas para explicar os mecanismos etiológicos da DA e foi proposta

a hipótese da disseminação de microrganismos orais, como a *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*), para o tecido cerebral em pacientes com periodontite. Entretanto, essa possível relação causal ainda não está clara. Objetivo: apresentar o papel da *Pg* como um elo entre a periodontite e a doença de Alzheimer com base em uma revisão da literatura de publicações dos últimos 5 anos. Materiais e métodos: pesquisa de publicações nos seguintes bancos de dados: PubMed, SpringerLink, Scientific Direct, Scielo. Resultados: foram incluídos 19 artigos científicos dos quais os estudos em animais e moleculares determinaram que a infecção por *Pg* aumentava a produção de mediadores inflamatórios, causando assim, um aumento na produção de A β (beta amiloide) e, subsequentemente, neurodegeneração compatível com a DA; no entanto, nenhuma relação clara foi estabelecida em estudos em humanos. Conclusão: o efeito da *Pg* no desenvolvimento da neuroinflamação foi demonstrado; entretanto, são necessários mais estudos em larga escala e com o acompanhamento longitudinal em humanos.

Palavras-chave: Doença periodontal; Doença de Alzheimer; Periodontite; *Porphyromonas gingivalis*.

1. Introdução

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica causada por la infección de los tejidos de soporte de los dientes; su diagnóstico clínico se basa en la presencia y extensión de las bolsas periodontales, la pérdida de inserción clínica, el patrón y la extensión de la pérdida de hueso alveolar, o una combinación de estos parámetros (Haffajee & Socransky, 1994). La periodontitis es una enfermedad oral altamente prevalente, que afecta a casi el 50% de la población estadounidense (Eke et al., 2015); siendo considerada la sexta enfermedad crónica más común en el mundo (Kassebaum et al., 2014).

La *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) ha sido objeto de investigación durante muchos años, siendo la bacteria patógena más importante en la periodontitis, formando parte del "complejo rojo", en conjunto con *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* (Haffajee & Socransky, 1994). La colonización por *Pg* conduce a un deterioro de las defensas innatas del huésped y promueve la inflamación (Hajishengallis et al., 2011)(Maekawa et al., 2014); al mismo tiempo, la *Pg* también puede detectarse en otros sitios, como el líquido sinovial y el plasma, lo que sugiere que este microorganismo puede estar asociado a enfermedades sistémicas (Kriauciunas et al., 2019). Los principales factores de virulencia de *Pg* en un contexto neuroinflamatorio son los lipopolisacáridos (LPS) y las gingipaínas (Poole et al., 2013); los LPS son componentes de la membrana celular bacteriana externa permitiendo su mantenimiento y organización, mimetismo molecular, inhibición de anticuerpos, variaciones antigénicas, activador del sistema inmune y mediación en la adherencia a las células y tejidos hospederos (Jacques, 1996), siendo así capaces de estimular una reacción proinflamatoria en las células del huésped mediante la activación de los receptores tipo toll (TLR) 2 y 4 (Poole et al., 2013). Las gingipaínas son esenciales para la agregación y coagregación dentro de la biopelícula dental, pues permiten la invasión en el tejido del huésped y también evaden la reacción inmunitaria al escindir e inactivar citocinas, IgG y factores del sistema complementario (Bao et al., 2014)(Abe et al., 2004).

Considerando que la periodontitis puede generar un aumento de la inflamación sistémica a través de la liberación de toxinas o la fuga de productos microbianos al torrente sanguíneo, se ha venido estudiando la relación entre esta patología y diversas enfermedades sistémicas, incluyendo: diabetes mellitus (DM), enfermedades cardiovasculares (ECV) y trastornos neurológicos como la enfermedad de Alzheimer (EA) (Bui et al., 2019).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que representa el 75% de todos los casos de demencia en el mundo (Qiu et al., 2009). En 2019, la EA y otras formas de demencia se catalogaron como la séptima causa principal de muerte en todo el mundo (Jungbauer et al., 2022). Se estima que 1 de cada 85 personas será diagnosticada con EA para el 2050 (Association, 2014). La EA comienza con cambios sutiles en el cerebro, y cuando las neuronas se dañan o se destruyen parcialmente, progresan a síntomas como pérdida de memoria, deterioro cognitivo y problemas del lenguaje (Tiwari et al., 2019). Las características neuropatológicas son la acumulación de la proteína tau hiperfosforilada, que consiste en ovillos neurofibrilares, y depósitos extracelulares de amiloide beta (A β), llamados placas amiloides, en la neocorteza cerebral (Braak & Braak, 1995; McKhann et al., 2011).

Los depósitos de A β se producen por escisión inapropiada de la proteína precursora de amiloide, el A β 42 es la variante predominante de las placas seniles en los cerebros afectados por EA, los depósitos de A β promueven la hiperfosforilación de la tau en las neuronas y conducen a la degeneración neurítica (Iwatsubo et al., 1994)(Grundke-Iqbal et al., 1986). En un cerebro humano adulto normal, la proteína tau tiene de 2 a 3 moles de fosfato; a diferencia, en un cerebro con EA, la proteína tau está hiperfosforilada, es decir que tiene entre 3 y 4 veces más fósforo, esta condición reduce su actividad biológica, inhibe el ensamblaje y perturba la red de microtúbulos en las células cerebrales, lo que provoca la pérdida de sinapsis y la muerte neuronal (Yadav et al., 2022).

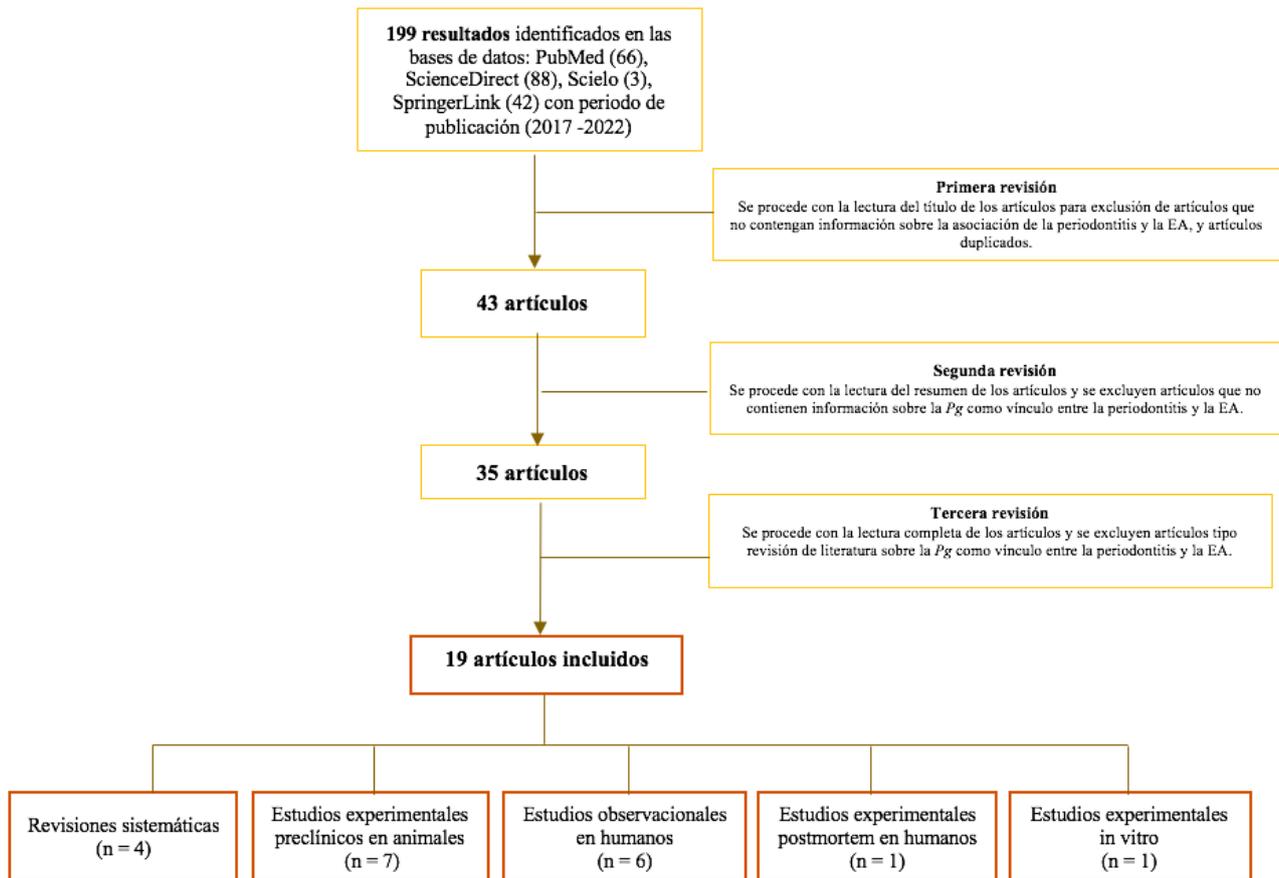
Se espera una duplicación de la población anciana en 30 años, lo cual tendrá implicaciones importantes que el área odontológica debe considerar, ya que la prevalencia de periodontitis y de la enfermedad de Alzheimer aumentan con la edad (Nazir et al., 2020). Por lo tanto, el objetivo de este artículo es presentar los hallazgos de la literatura científica sobre el papel de la Pg como vínculo entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer.

2. Metodología

Se realizó una revisión de literatura, aplicando una búsqueda de publicaciones en las bases de datos PubMed, SpringerLink, Scientific Direct, Scielo; con los siguientes términos de búsqueda: “periodontal disease”, “Alzheimer's disease”, “periodontitis”, “*Porphyromonas gingivalis*” empleando el conector “and”. Los criterios de inclusión para esta revisión fueron artículos publicados desde 2017 hasta el 2022 de tipo revisiones sistemáticas, estudios experimentales, estudios observacionales; referentes específicamente a la relación entre periodontitis y enfermedad de Alzheimer, estableciendo como vínculo a la *Porphyromonas gingivalis*. Se excluyeron artículos duplicados en las bases de datos empleadas.

La Figura 1, indica la distribución de artículos obtenidos según base de datos, detallando el procedimiento de selección de la literatura, desarrollado por etapas, y finalmente, registra el tipo de artículos incluidos en esta revisión de literatura.

Figura 1 - Flujo de selección / Documentos seleccionados para la revisión (2017 - 2022).



Fuente: Autores (2023).

3. Resultados

Estudios en animales

Varios estudios realizados en animales confirman similitudes entre microorganismos y/o sus productos encontrados en el tejido cerebral de individuos con neurodegeneración y los encontrados en las infecciones periodontales; sugiriendo que, los factores de virulencia de estos patógenos podrían desempeñar algún papel en el desarrollo de la inflamación cerebral (Singhrao et al., 2017; Ilievski et al., 2018; Zhang et al., 2020; Chi et al., 2021; Hao et al., 2022; Ding et al., 2018; Hayashi et al., 2019).

Se ha verificado que los LPS de *P.g* pueden promover la formación de A β , cuyo depósito resultaría de una respuesta inmune innata a la invasión cerebral de patógenos (Carter et al., 2017). Adicionalmente, una sobreacumulación de péptidos A β , puede provocar la destrucción del tejido neuronal cercano (Giordano-Kelhoff et al., 2022). Por tanto, los inhibidores de los factores virulentos de *P.g* podrían reducir la infección y por ende, la producción de la placa amiloide y la neuroinflamación (Chi et al., 2021). En una reciente revisión sistemática de estudios preclínicos se concluye que existe una asociación entre periodontitis y la EA mediada por el aumento de A β y la expresión de citocinas proinflamatorias que posteriormente generarían neurodegeneración (Costa et al., 2021).

En el estudio de Singhrao et al., analizaron si la infección bacteriana periodontal crónica permite que las bacterias o sus productos se propaguen al cerebro, para ello examinaron cerebros de ratones infectados con *P.g* por vía oral (inoculados oralmente por lavado con 5×10^9 células de *P.g*, por 4 días consecutivos cada tres semanas), en la semana 24 observaron mediante inmunohistoquímica, tinción positiva de anti-gingipaínas en microvasos del hipocampo y en el plexo coroide, además de un aumento significativo en la formación y maduración de gránulos positivos para PAS relacionados con la edad, e IgG. Una posible explicación para la aparición de estas inclusiones en el hipocampo a lo largo del tiempo en ratones infectados,

podría ser su mayor inflamación vascular endógena y el estrés oxidativo, que resulta de una función inmunomoduladora ya deteriorada de los macrófagos; es probable que estos eventos conduzcan al “proceso de envejecimiento”, que contribuye a que las lesiones físicas sean más lentas y superen el umbral de protección, por lo tanto, el efecto neto del proceso de envejecimiento es la desaparición funcional de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), que conduce a una pérdida funcional cerebral o una neurodegeneración (Singhrao et al., 2017).

En otro estudio, se infectó ratones por vía oral (se utilizó una sonda oral 10^9 unidades formadoras de colonias de *Pg* en total, esta suspensión se administró 3 veces por semana durante 4 semanas); para evaluar el aprendizaje y memoria espacial de los ratones; para ello utilizaron la prueba del laberinto de agua de Morris (MWM), conformado por una piscina redonda con una plataforma colocada 1 cm por debajo de la superficie del agua, los ratones fueron entrenados durante 5 días para localizar la plataforma; los ratones a los que se les administró *Pg* presentaron una latencia de escape más prolongada entre el día 2 al día 5, y la distancia que recorrieron para ubicar la plataforma aumentó significativamente, finalmente no recordaron la ubicación de la plataforma, lo que confirmó la presencia de un deterioro cognitivo en ratones a los que se administró *Pg*. Adicionalmente, se utilizó inmunofluorescencia para explorar los cambios histopatológicos inducidos por *Pg*, se observó un aumento de 16,35% del número de microglia y del 39,12% del número de astrocitos en la región del hipocampo, se encontraron depósitos de placa amiloide y se registró una disminución significativa del número de neuronas en el hipocampo y en la corteza cerebral, lo cual sugiere la presencia de neuroinflamación y neurodegeneración producido por *Pg* (Chi et al., 2021).

En una reciente publicación, realizaron pruebas de comportamiento en ratones que fueron infectados a partir de las 6 semanas de edad con *Pg* por vía oral (recibieron 100 μ l de *Pg* por sonda oral 3 veces por semana durante 6 semanas); cuando los ratones tenían 6 meses de edad se observó deterioro del aprendizaje espacial y la memoria al aplicar la prueba MWM; a los 10 meses de edad, se evidenció un deterioro cognitivo aún mayor y el análisis inmunohistoquímico de las secciones del cerebro, a esta edad, demostró un aumento significativo de la deposición de placas de amiloide; finalmente, confirmaron la presencia del gen *hmuY*, en los cerebros de ratones infectados por *Pg*, este gen es altamente específico y esencial para la supervivencia y virulencia de *Pg*, demostrando así que este microorganismo puede atravesar la BHE después de una infección oral (Hao et al., 2022).

Considerando que el hipocampo es una región cerebral que presenta neurodegeneración en pacientes con deterioro cognitivo leve (EA), indujeron periodontitis crónica en ratones de 8 semanas (adultos jóvenes) mediante aplicaciones orales de *Pg* (100 μ l de *Pg* en carboximetilcelulosa en la cavidad oral los lunes, miércoles y viernes de cada semana durante 22 semanas), y evaluaron los cambios que se producen en el hipocampo; se detectó *Pg*/gingipaina por microscopía inmunofluorescencia (IF) en el hipocampo de todas las muestras del grupo experimental, pero no en el grupo de control; posteriormente, evaluaron la expresión de citoquinas proinflamatorias IL6, IL1 β y TNF α , los ratones experimentales mostraron una mayor expresión de las tres citoquinas en comparación con los ratones de control; además, el número de neuronas en degeneración fue significativamente mayor en el grupo experimental; finalmente, observaron que los ratones experimentales presentaban una mayor acumulación de A β 42 que los ratones de control (Ilievski et al., 2018).

La función de la memoria en ratas con EA y periodontitis, también fue evaluada; donde, se valoró el deterioro cognitivo mediante la prueba MWM, observando que, a partir del tercer día de haber inducido con éxito periodontitis en ratas con EA (se les suministró agua y comida sumergidas durante 8 horas en sacarosa al 10% durante 6 semanas), el tiempo para escapar fue significativamente mayor en el grupo de experimentación (ratas con periodontitis y EA) que en el grupo de control (ratas únicamente con EA), lo que indica problemas de aprendizaje y memoria; además, el número de neuronas degeneradas en el hipocampo fue significativamente mayor, al igual que, las concentraciones de IL-1 e IL-6 en la corteza cerebral de las ratas del grupo con EA en comparación con las del grupo con solo EA (Zhang et al., 2020).

Al examinar el deterioro cognitivo inducido por las respuestas neuroinflamatorias provocadas por la infección por *Pg*

en ratones hembra jóvenes y de mediana edad (infectados mediante sonda oral con agujas de alimentación 0,1 ml de *Pg* en carboximetilcelulosa al 2%, una vez cada 48 h, durante 6 semanas); se encontró que, únicamente los ratones de mediana edad presentaban deterioro cognitivo y sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-6 e IL-1 β ; estas diferencias entre ratones jóvenes y de mediana edad pueden deberse a la inflamación crónica inducida por el envejecimiento, que genera un estrés adicional en las células nerviosas del cerebro de los ratones más viejos y los hace más susceptibles a las infecciones (Ding et al., 2018).

En un estudio diferente, se realizaron 2 experimentos en un mismo período de tiempo; el primer experimento consistía en 40 ratones que recibieron una única inyección intracerebroventricular (ICV) de *Pg*-LPS (infundieron 2 μ g de *Pg*-LPS en 1 μ L de solución salina a una velocidad de 0,2 μ L/min), la aguja se retiró 10 minutos después de la infusión y el orificio fue sellado con cera ósea, los resultados sugieren que la exposición cerebral aguda a 2 μ g de *Pg*-LPS no indujo ningún hallazgo en ratones durante 28 días con respecto a la función cognitiva y la condición física; por lo tanto, decidieron enfocarse en los efectos de la exposición cerebral continua de *Pg*-LPS, por ello, en su segundo experimento utilizaron 40 ratones con 1 ICV de *Pg*-LPS al día durante 28 días (2 μ g *Pg*-LPS/día en solución salina), sin diferencias significativas en la función cognitiva evaluada mediante la prueba del laberinto acuático de Morris, en los dos grupos experimentales; los hallazgos inmunohistoquímicos revelaron que la *Pg*-LPS no aumentó los depósitos de A β en el área periventricular, además, no hubo aumentos significativos en la expresión del factor nuclear κ B (NF- κ B); por lo tanto, los autores sugieren que la exposición cerebral constante de *Pg*-LPS no es perjudicial en sujetos sanos (Hayashi et al., 2019).

Estudios en humanos

En la reciente revisión sistemática y metaanálisis, desarrollada en base a estudios observacionales en humanos (publicados del 2010 al 2020); concluyeron que existe una asociación significativa entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer con un OR agrupado de 1,67 (IC del 95 %: 1,21–2,32), determinando que los pacientes con periodontitis tienen un riesgo mayor a presentar EA (Kaliathoorthy et al., 2022).

En el estudio de casos y controles realizado en Brasil, en el Centro de Enfermedad de Alzheimer del Instituto Psiquiátrico de la Universidad Federal de Río de Janeiro (IPUB UFRJ) (de mayo de 2018 a enero de 2019), los casos representaban una población de 50 pacientes ambulatorios diagnosticados de EA y los controles 52 cuidadores familiares de los pacientes ambulatorios; reportaron que los pacientes con EA presentaban una periodontitis más avanzada, en comparación con los controles; sin embargo, asociaron estos resultados, en parte a la pérdida progresiva de habilidades cognitivas y de la capacidad de autogestión de las necesidades diarias, incluida la higiene bucal durante el curso de la enfermedad, dándole otra mirada a la posible relación entre las dos enfermedades (de Oliveira Araújo et al., 2021).

El primer estudio retrospectivo de cohortes emparejadas de base poblacional a escala nacional en Taiwán, a partir de datos obtenidos del Programa Nacional de Seguro de Salud que brinda atención médica universal e integral a aproximadamente el 99% de los residentes; demuestra que los pacientes expuestos a periodontitis durante 10 años presentaban un mayor riesgo de desarrollar EA (OR ajustado de 1,7, IC 95% 1,152-2,528, $p=0,0077$); en el estudio se incluyeron pacientes ≥ 50 años diagnosticados con periodontitis (9.291) y sin periodontitis (18.672), de los cuales se diagnosticó EA a 115 (1,24%) de los pacientes expuestos y 208 (1,11%) de los pacientes no expuestos; de esta manera observaron que, los pacientes con periodontitis tenían una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares y lesiones cerebrales traumáticas que asociaron con un mayor riesgo a desarrollar EA (Chen et al., 2017).

A diferencia, el estudio de cohortes no experimental realizado en Suecia, utilizando el Registro Sueco de Calidad para Caries y Enfermedades Periodontales (SKaPa), determinó que la incidencia de demencia (EA) era similar en ambos grupos con y sin periodontitis; los individuos fueron seguidos desde la fecha índice hasta el diagnóstico de EA, la población total estaba

compuesta por 37.174 participantes (edad promedio 61 años), el tiempo medio de seguimiento fue de 7,6 años; había 7.992 personas en el grupo con periodontitis y 29.182 en el grupo sin periodontitis, los 2 grupos obtuvieron resultados similares; 137 pacientes con periodontitis (1,7%) y 470 sin periodontitis (1,6%) desarrollaron EA a lo largo del seguimiento; por lo tanto, concluyeron que no hay una relación concluyente entre periodontitis y EA (Holmer et al., 2022).

En un estudio de casos y controles realizado en Granada - España, que comparó a pacientes con periodontitis y con EA versus pacientes con periodontitis sin EA; reportaron que los pacientes con deterioro cognitivo (EA) y periodontitis más grave tenían valores más bajos de ciertos biomarcadores inflamatorios (Factor de crecimiento epidérmico (EGF), interleucina 8 (IL-8), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)), en comparación con los controles sin deterioro cognitivo; por ello, concluyeron que no se puede demostrar que la inflamación sistémica inducida por la periodontitis desempeñe un papel significativo en la etiología del deterioro cognitivo (Gil Montoya et al., 2020).

Un estudio transversal evaluó el líquido cefalorraquídeo (LCR) de 48 adultos mayores cognitivamente normales, para determinar el papel de las bacterias periodontales subgingivales; para ello, se definió un índice disbiótico (ID) como la relación de abundancia entre bacterias periodontales nocivas (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* y *Treponema denticola*) versus bacterias no periodontopatógenas; en su estudio observaron un ID mayor en los grupos con A β ⁺; concluyendo que, un mayor ID tiene una probabilidad 4 veces mayor de pertenecer al grupo A β ⁺, el índice disbiótico se puede cambiar con el tratamiento periodontal, lo que podría ofrecer una esperanza frente a la acumulación de A β al prevenirla, ralentizarla o incluso revertirla (Kamer et al., 2021).

El primer estudio de casos y controles emparejados por edad y sexo sobre la asociación entre EA y periodontitis, mediante un examen clínico, análisis de parámetros inflamatorios serológicos y composición del microbioma oral; tuvo como participantes 20 pacientes con EA de leve a moderada y 20 pacientes de control (7 varones y 13 mujeres en cada grupo); se registraron los parámetros periodontales clínicos de ambos grupos, incluida la profundidad de sondaje (PS), el nivel de inserción clínica (NIC), recesión gingival, el índice de placa (IP) y número de dientes residuales; se extrajeron 10cc de sangre de cada participante, para analizar posteriormente las proteínas relacionadas con la EA (A β 42, proteína Tau fosforilada (pTau), Tau), citocinas proinflamatorias, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) y el anticuerpo anti-*P.gingivalis* LPS, además, se recogieron 500ul de saliva no estimulada, para la posterior extracción de ADN; los resultados revelaron niveles de proteína Tau sérica, PCR-as y anticuerpo anti-*P.gingivalis* LPS aumentados notablemente en el grupo de pacientes con EA en comparación con el grupo control ($p = 0,043$, $p=0,004$ y $p=0,046$, respectivamente), los niveles de A β 42 y pTau también fueron mayores en el grupo de EA, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa; sin embargo, el nivel sérico de proteína pTau se correlacionó con una mayor cantidad de anticuerpos anti-*P.gingivalis* LPS, por otro lado, se ha informado que la PCR es un factor de riesgo para la EA la cual se correlacionó positivamente con los niveles de pTau y A β 42 aumentados; de esta manera, los autores concluyeron que la periodontitis se correlaciona positivamente con la patogénesis de la EA (Fu et al., 2022).

Los resultados obtenidos a partir de estudios post-mortem han permitido confirmar la presencia de ADN de *Pg* en el tejido cerebral de los pacientes con EA; informando la presencia de anticuerpos *Pg*/gingipaína y de la expresión del antígeno *Pg* en el tejido cerebral de individuos con EA, pero no en los sujetos de grupo control; para ello se utilizaron micromatrices de tejido (TMA) que contenían núcleos de tejido cerebral del mismo sexo y edad de pacientes con EA e individuos neurológicamente normales, utilizaron anticuerpos específicos de *Pg*/gingipaína (CAB101 y CAB102), dirigidos a arginina-gingipaína B (RgpB) y lisina-gingipaína (Kgp), respectivamente, para determinar la carga de gingipaína en núcleos de tejido cerebral. La carga de la tau en los TMA se midió usando un anticuerpo (DAKO A0024) que reconoce tanto la tau no fosforilada como la fosforilada, la carga de RgpB y Kgp fue significativamente mayor en los cerebros con EA que en los cerebros de control, de manera similar la carga de la tau también fue superior en los cerebros con EA; adicionalmente, se

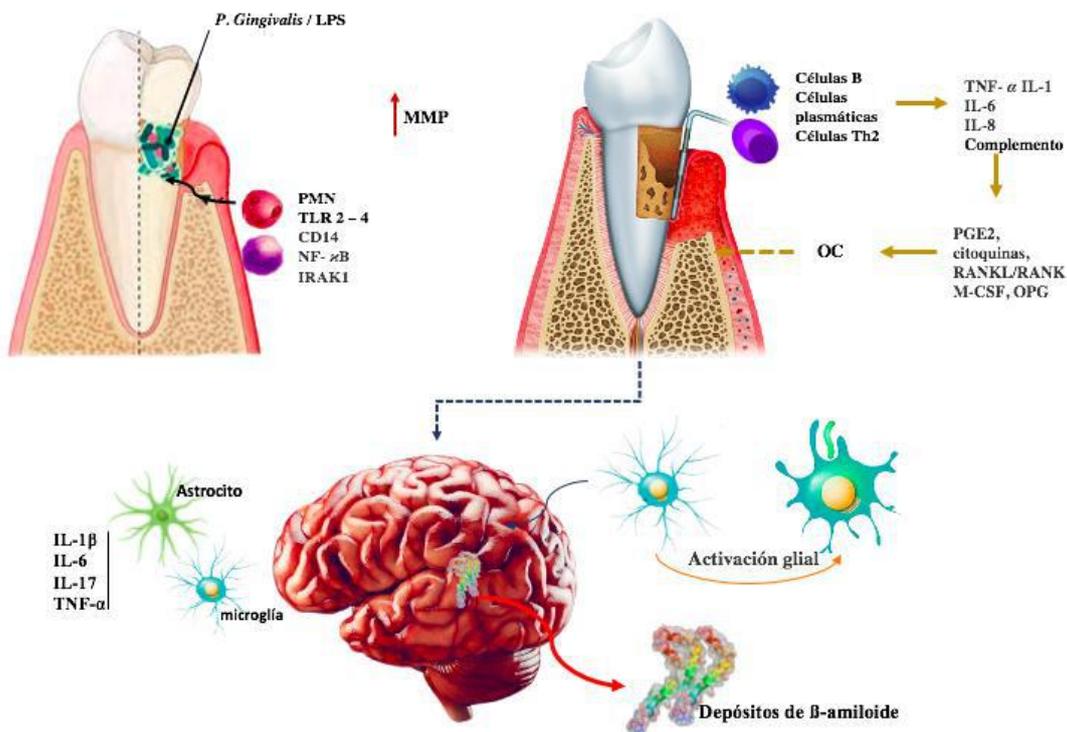
detectó un aumento de la proteína ubiquitina, la cual marca las proteínas dañadas para su degradación por los proteosomas y se acumula tanto en los ovillos de la tau como en las placas de A β ; estos hallazgos son consistentes con el concepto de EA preclínica, donde se sugiere el papel de la *Pg* y sus productos en el desarrollo y/o progresión de la EA (Dominy et al., 2019).

Finalmente, un interesante estudio empleando un cocultivo de *P. gingivalis* y neuronas maduras; observaron que, pasado las 24h las neuronas maduras infectadas mostraron signos de neuropatología similar a la EA (aumento de células muertas, degradación y fosforilación de la proteína tau, disminución de la sinapsis) y detectaron la presencia de *Pg*, que se internaliza en las neuronas y secreta gingipaínas activas hasta 72h después; de esta manera, los autores concluyeron que la *P. gingivalis* puede invadir y persistir en neuronas maduras (Haditsch et al., 2020).

4. Discusión

La periodontitis asociada con *Pg* puede agravar las características patológicas de la EA, siendo el principal mecanismo sugerido la inflamación periodontal local, que puede estimular la inflamación del tejido cerebral (Wu et al., 2022) como se esquematiza en la Fig 2. El mecanismo por el cual las moléculas proinflamatorias periféricas podrían aumentar la reserva inflamatoria molecular del cerebro involucra al menos dos vías, la circulación sistémica y/o las vías neurales; una vez en el cerebro, las moléculas proinflamatorias podrían elevar directamente los niveles de expresión del conjunto de citoquinas proinflamatorias a nivel local, o activar indirectamente las células gliales mediante la regulación de la secreción de citoquinas proinflamatorias adicionales (Ding et al., 2018).

Figura 2 - Periodontitis como fuente de inflamación local que desencadena la inflamación sistémica que podría afectar al cerebro. Neutrófilos polimorfonucleares (PMN), receptor de lipopolisacárido (CD14), receptores tipo toll 2 y 4 (TLR), factor nuclear κ B (NF- κ B), quinasa 1 activada por el receptor de IL-1 (IRAK1), metaloproteinasas de la matriz (MMP), linfocitos T cooperadores (Th2), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), prostaglandina E2 (PGE2), ligando B (RANKL/RANK), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), osteoprotegerina (OPG), metaloproteinasas de la matriz 2 y 9 (MMP2 y MMP9).



Fuente: Autores (2023).

Los estudios preclínicos referenciados en la presente revisión, utilizaron ratones como modelo animal y realizaron pruebas de laboratorio para determinar los niveles de marcadores proinflamatorios y de la propia bacteria en el tejido cerebral de los animales, siendo que, en la mayoría de los estudios se identificó una correlación entre los microorganismos periodontopatógenos y la EA, en la que los animales infectados con *P. gingivalis* presentaban patología cerebral que incluye neuroinflamación, acumulación de amiloide y neurodegeneración compatible con la EA (Singhrao et al., 2017; Ilievski et al., 2018; Zhang et al., 2020; Chi et al., 2021; Hao et al., 2022); a excepción del estudio realizado por Ding et al., donde se estableció únicamente una relación entre periodontitis y EA en ratones de mediana edad mientras que en ratones jóvenes no se detectó ningún deterioro cognitivo, por ello se atribuyó parte de la patología a su relación con el envejecimiento (Ding et al., 2018). Por otro lado, Hayashi et al. en su estudio concluyeron que la exposición a *Pg*-LPS mediante inyección intracerebroventricular no produce cambios cognitivos significativos (Hayashi et al., 2019).

Si bien la relación de la periodontitis está bien establecida en estudios con modelos animales, en los estudios realizados en humanos esta relación no es muy clara debido a diversas limitaciones; siendo una de ellas el tiempo, por ejemplo, en el estudio realizado por Holmer et al. debido a que la periodontitis es una enfermedad de progresión lenta, algunos individuos del grupo de no expuestos quedaban expuestos durante el seguimiento posterior; por otro lado, se cree que debe transcurrir un cierto periodo de tiempo o de “inducción” para que la periodontitis sea un riesgo de EA (Holmer et al., 2022), si bien, todavía no se ha establecido cuánto tiempo sería necesario, algunos estudios epidemiológicos (prospectivos y retrospectivos) sugieren 10 años o más como línea de tiempo, desde el diagnóstico de la periodontitis hasta su impacto en el desarrollo de la EA (Singhrao & Olsen, 2018). Los estudios longitudinales de periodontitis son difíciles de realizar en humanos, principalmente porque no es ética la inducción de periodontitis o la ausencia de tratamiento un vez diagnosticada.; además, no es posible el seguimiento posterior de los cambios en el deterioro cognitivo, y la evaluación simultánea de neuropatologías celulares y moleculares, que no sean muestras post-mortem; a pesar de dichas limitaciones, los estudios postmortem realizados en humanos respaldan la asociación entre periodontitis y EA, mencionando así el estudio de Dominy et al. donde hallaron resultados positivos al confirmar ADN de la *Pg* en los tejidos cerebrales de pacientes con EA (Dominy et al., 2019), coincidiendo así con los resultados obtenidos anteriormente por Poole et al. (Poole et al., 2013).

5. Conclusión

En base a lo presentado, principalmente los resultados de los modelos experimentales en animales, podemos concluir que la infección inducida por *Pg* puede ser un factor causal en el desarrollo y/o progresión de la EA en etapas avanzadas de la vida, y a su vez supone una línea de investigación respecto a la etiología de la EA, ya que actualmente es desconocida. Además, dado que la enfermedad periodontal es modificable, se deduce que existe la posibilidad de reducir la carga innecesaria de esta enfermedad neurodegenerativa debilitante en algunas personas a través de un adecuado mantenimiento de la salud oral (incluyendo la prevención y tratamiento periodontal). Finalmente, se sugiere a futuro la realización de estudios longitudinales en grandes poblaciones y a largo plazo que busquen aclarar el posible papel de la *Pg* como vínculo entre la periodontitis y la EA en humanos.

Referencias

- Abe, N., Baba, A., Takii, R., Nakayama, K., Kamaguchi, A., Shibata, Y., Abiko, Y., Okamoto, K., Kadowaki, T., & Yamamoto, K. (2004). Roles of Arg- and Lys-gingipains in coaggregation of *Porphyromonas gingivalis*: Identification of its responsible molecules in translation products of *rgpA*, *kgp*, and *hagA* genes. *Biological Chemistry*, 385(11), 1041-1047. <https://doi.org/10.1515/BC.2004.135>
- Association, A. (2014). 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 10(2), e47-e92. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.02.001>
- Bao, K., Belibasakis, G. N., Thurnheer, T., Aduse-Opoku, J., Curtis, M. A., & Bostanci, N. (2014). Role of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in multi-species biofilm formation. *BMC Microbiology*, 14, 258. <https://doi.org/10.1186/s12866-014-0258-7>

- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3), 271-278; discussion 278-284. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00021-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00021-6)
- Bui, F. Q., Almeida-da-Silva, C. L. C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., Asadi, H., & Ojcius, D. M. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*, 42(1), 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>
- Carter, C. J., France, J., Crean, S., & Singhrao, S. K. (2017). The Porphyromonas gingivalis/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 408. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00408>
- Chen, C.-K., Wu, Y.-T., & Chang, Y.-C. (2017). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9, 56. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6>
- Chi, L., Cheng, X., Lin, L., Yang, T., Sun, J., Feng, Y., Liang, F., Pei, Z., & Teng, W. (2021). Porphyromonas gingivalis-Induced Cognitive Impairment Is Associated With Gut Dysbiosis, Neuroinflammation, and Glymphatic Dysfunction. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 755925. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.755925>
- Costa, M. J. F., de Araújo, I. D. T., da Rocha Alves, L., da Silva, R. L., Dos Santos Calderon, P., Borges, B. C. D., de Aquino Martins, A. R. L., de Vasconcelos Gurgel, B. C., & Lins, R. D. A. U. (2021). Relationship of Porphyromonas gingivalis and Alzheimer's disease: A systematic review of pre-clinical studies. *Clinical Oral Investigations*, 25(3), 797-806. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03764-w>
- de Oliveira Araújo, R., Villoria, G. E. M., Luiz, R. R., Esteves, J. C., Leão, A. T. T., & Feres-Filho, E. J. (2021). Association between periodontitis and Alzheimer's disease and its impact on the self-perceived oral health status: A case-control study. *Clinical Oral Investigations*, 25(2), 555-562. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03489-w>
- Ding, Y., Ren, J., Yu, H., Yu, W., & Zhou, Y. (2018). Porphyromonas gingivalis, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immunity & Ageing: I & A*, 15, 6. <https://doi.org/10.1186/s12979-017-0110-7>
- Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., Nguyen, M., Haditsch, U., Raha, D., Griffin, C., Holsinger, L. J., Arastu-Kapur, S., Kaba, S., Lee, A., Ryder, M. I., Potempa, B., Mydel, P., Hellvard, A., Adamowicz, K., ... Potempa, J. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 5(1). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
- Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Slade, G. D., Thornton-Evans, G. O., Borgnakke, W. S., Taylor, G. W., Page, R. C., Beck, J. D., & Genco, R. J. (2015). Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 – 2012. *Journal of periodontology*, 86(5), 611-622. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140520>
- Fu, K.-L., Chiu, M.-J., Wara-Aswapati, N., Yang, C.-N., Chang, L.-C., Guo, Y. L., Ni, Y.-H., & Chen, Y.-W. (2022). Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer's disease and periodontitis. *Oral Diseases*. <https://doi.org/10.1111/odi.14348>
- Gil Montoya, J. A., Barrios, R., Sanchez-Lara, I., Ramos, P., Carnero, C., Fornieles, F., Montes, J., Santana, S., Luna, J. de D., & Gonzalez-Moles, M. A. (2020). Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology*, 37(1), 11-18. <https://doi.org/10.1111/ger.12431>
- Giordano-Kelhoffer, B., Lorca, C., March Llanes, J., Rábano, A., del Ser, T., Serra, A., & Gallart-Palau, X. (2022). Oral Microbiota, Its Equilibrium and Implications in the Pathophysiology of Human Diseases: A Systematic Review. *Biomedicines*, 10(8), 1803. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081803>
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y. C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., & Binder, L. I. (1986). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(13), 4913-4917.
- Haditsch, U., Roth, T., Rodriguez, L., Hancock, S., Cecere, T., Nguyen, M., Arastu-Kapur, S., Broce, S., Raha, D., Lynch, C. C., Holsinger, L. J., Dominy, S. S., & Ermini, F. (2020). Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in Porphyromonas gingivalis Infected Neurons with Persistent Expression of Active Gingipains. *Journal of Alzheimer's Disease*, 75(4), 1361. <https://doi.org/10.3233/JAD-200393>
- Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5, 78-111. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1994.tb00020.x>
- Hajshengallis, G., Liang, S., Payne, M. A., Hashim, A., Jotwani, R., Eskan, M. A., McIntosh, M. L., Alsam, A., Kirkwood, K. L., Lambris, J. D., Darveau, R. P., & Curtis, M. A. (2011). A Low-Abundance Biofilm Species Orchestrates Inflammatory Periodontal Disease through the Commensal Microbiota and the Complement Pathway. *Cell host & microbe*, 10(5), 497-506. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.006>
- Hao, X., Li, Z., Li, W., Katz, J., Michalek, S. M., Barnum, S. R., Pozzo-Miller, L., Saito, T., Saido, T. C., Wang, Q., Roberson, E. D., & Zhang, P. (2022). Periodontal Infection Aggravates C1q-Mediated Microglial Activation and Synapse Pruning in Alzheimer's Mice. *Frontiers in Immunology*, 13, 816640. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.816640>
- Hayashi, K., Hasegawa, Y., Takemoto, Y., Cao, C., Takeya, H., Komohara, Y., Mukasa, A., & Kim-Mitsuyama, S. (2019). Continuous intracerebroventricular injection of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces systemic organ dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, 120, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.02.007>
- Holmer, J., Eriksdotter, M., Häbel, H., Hed Myrberg, I., Jonsson, A., Pussinen, P. J., Garcia-Ptacek, S., Jansson, L., Sandborgh-Englund, G., & Buhlin, K. (2022). Periodontal conditions and incident dementia: A nationwide Swedish cohort study. *Journal of Periodontology*, 93(9), 1378-1386. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0518>
- Ilievski, V., Zuchowska, P. K., Green, S. J., Toth, P. T., Ragozzino, M. E., Le, K., Aljewari, H. W., O'Brien-Simpson, N. M., Reynolds, E. C., & Watanabe, K. (2018). Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS ONE*, 13(10), e0204941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204941>
- Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., Mizusawa, H., Nukina, N., & Ihara, Y. (1994). Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: Evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron*, 13(1), 45-53. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(94\)90458-8](https://doi.org/10.1016/0896-6273(94)90458-8)

- Jacques, M. (1996). Role of lipo-oligosaccharides and lipopolysaccharides in bacterial adherence. *Trends in Microbiology*, 4(10), 408-410. [https://doi.org/10.1016/0966-842X\(96\)10054-8](https://doi.org/10.1016/0966-842X(96)10054-8)
- Jungbauer, G., Stähli, A., Zhu, X., Auber Alberi, L., Sculean, A., & Eick, S. (2022). Periodontal microorganisms and Alzheimer disease – A causative relationship? *Periodontology 2000*, 89(1), 59-82. <https://doi.org/10.1111/prd.12429>
- Kaliamoorthy, S., Nagarajan, M., Sethuraman, V., Jayavel, K., Lakshmanan, V., & Palla, S. (2022). Association of Alzheimer's disease and periodontitis—A systematic review and meta-analysis of evidence from observational studies. *Medicine and Pharmacy Reports*, 95(2), 144-151. <https://doi.org/10.15386/mpr-2278>
- Kamer, A. R., Pushalkar, S., Gulivindala, D., Butler, T., Li, Y., Annam, K. R. C., Glodzik, L., Ballman, K. V., Corby, P. M., Blennow, K., Zetterberg, H., Saxena, D., & Leon, M. J. de. (2021). Periodontal dysbiosis associates with reduced CSF A β 42 in cognitively normal elderly. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 13(1). <https://doi.org/10.1002/dad2.12172>
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., & Marcenes, W. (2014). Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1045-1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
- Kriauciunas, A., Gleiznys, A., Gleiznys, D., & Janužis, G. (2019). The Influence of Porphyromonas Gingivalis Bacterium Causing Periodontal Disease on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Systematic Review of Literature. *Cureus*, 11(5). <https://doi.org/10.7759/cureus.4775>
- Maekawa, T., Krauss, J. L., Abe, T., Jotwani, R., Triantafilou, M., Triantafilou, K., Hashim, A., Hoch, S., Curtis, M. A., Nussbaum, G., Lambiris, J. D., & Hajishengallis, G. (2014). Porphyromonas gingivalis manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis. *Cell host & microbe*, 15(6), 768-778. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.05.012>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., & Almas, K. (2020). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *The Scientific World Journal*, 2020, 2146160. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>
- Poole, S., Singhrao, S. K., Kesavalu, L., Curtis, M. A., & Crean, S. (2013). Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 36(4), 665-677. <https://doi.org/10.3233/JAD-121918>
- Qiu, C., Kivipelto, M., & von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(2), 111-128.
- Singhrao, S. K., Chukkapalli, S., Poole, S., Velsko, I., Crean, S. J., & Kesavalu, L. (2017). Chronic Porphyromonas gingivalis infection accelerates the occurrence of age-related granules in ApoE $^{-/-}$ mice brains. *Journal of Oral Microbiology*, 9(1), 1270602. <https://doi.org/10.1080/20002297.2016.1270602>
- Singhrao, S. K., & Olsen, I. (2018). Are Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Microbullets for Sporadic Alzheimer's Disease Manifestation? *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 2(1), 219. <https://doi.org/10.3233/ADR-180080>
- Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5541-5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- Wu, H., Qiu, W., Zhu, X., Li, X., Xie, Z., Carreras, I., Dedeoglu, A., Van Dyke, T., Han, Y. W., Karimbux, N., Tu, Q., Cheng, L., & Chen, J. (2022). The Periodontal Pathogen Fusobacterium nucleatum Exacerbates Alzheimer's Pathogenesis via Specific Pathways. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 912709. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.912709>
- Yadav, P., Lee, Y.-H., Panday, H., Kant, S., Bajwa, N., Parashar, R., Jha, S. K., Jha, N. K., Nand, P., Lee, S.-S., & Jha, A. K. (2022). Implications of Microorganisms in Alzheimer's Disease. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(10), 4584-4615. <https://doi.org/10.3390/cimb44100314>
- Zhang, S., Yang, F., Wang, Z., Qian, X., Ji, Y., Gong, L., Ge, S., & Yan, F. (2020). Poor oral health conditions and cognitive decline: Studies in humans and rats. *PLoS ONE*, 15(7), e0234659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234659>