

Posible papel de *Porphyromonas gingivalis* en el desarrollo de la artritis reumatoide.

Possible role of Porphyromonas gingivalis in the development of rheumatoid arthritis.

José Iván Martínez Rivera,* Daniel Xavier Xibillé Friedmann,** José Luis Montiel Hernández***

RESUMEN

Varios estudios han sugerido una asociación entre la periodontitis severa, la prevalencia de la bacteria *Porphyromonas gingivalis* y el desarrollo de artritis reumatoide. Como fundamento de esta relación, se ha observado que esta bacteria secreta una enzima, peptidil-arginina deiminasa, que es capaz de citrulinar proteínas del hospedero y así favorecer una respuesta autoinmune. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de diseños experimentales, selección de pacientes y valoración de los desenlaces, los resultados no han mostrado la reproducibilidad deseada. Asimismo, observaciones recientes apuntan a que la actividad enzimática podría ser generada por otras especies bacterianas, lo que hace más compleja su relación. Sin embargo, por otro lado, algunos estudios sugieren que el tratamiento periodontal puede limitar el desarrollo de la artritis reumatoide.

Palabras clave: Periodontitis, *P. gingivalis*, artritis reumatoide, peptidil-arginina deiminasa bacteriana.

ABSTRACT

Various studies have suggested a link between severe periodontitis, the prevalence of *Porphyromonas gingivalis*, and the development of rheumatoid arthritis. As evidence of this relationship, *P. gingivalis* has been found to secrete an enzyme, peptidyl arginine deiminase, which is able to citrullinate host proteins and thus help activate an autoimmune response. However, due to the heterogeneity of experimental designs, patient selection, and assessment of clinical outcomes, the results have not shown the desired reproducibility. Furthermore, recent findings indicate that the enzymatic activity may be produced by other species of bacteria, which suggests the relationship is more complex. However, a number of studies have shown that periodontal treatment could inhibit the development of rheumatoid arthritis.

Key words: Periodontitis, *P. gingivalis*, rheumatoid arthritis, bacterial peptidyl arginine deiminase.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR), a semejanza de la periodontitis severa, es una enfermedad inflamatoria crónica que de no tratarse apropiada y oportunamente, deriva en la pérdida de tejido conectivo de soporte y discapacidad. Por otro lado y de manera particular, la AR es una enfermedad autoinmune, lo cual implica la pérdida del control de la respuesta inmune autóloga (tolerancia), lo

que conduce a elementos efectores (humorales y celulares) que generarán una respuesta inmune específica en contra de autoantígenos o tejidos propios del paciente. Aunque actualmente se cuenta con una amplia gama de medicamentos para limitar la inflamación y el daño articular, es notable el hecho de que no existen hasta la fecha estrategias para revertir el proceso autoinmune, por lo que en términos terapéuticos sólo se puede decir que el paciente se mantiene en remisión o ausencia de síntomas, pero no se impide completamente la reactivación de la enfermedad.

Debido a la similitud fisiopatológica entre la periodontitis y la AR, estudios de hace varios años sugirieron una relación entre ambos desórdenes inflamatorios,^{1,2} potencialmente como efecto de presentar factores de riesgo similares. Algunos años después, en estudios de cohorte, se reportó que era mayor la probabilidad de

* Odontólogo. Estudiante del Doctorado de Salud Pública, CISEI-Instituto de Salud Pública.

** Reumatología. Hospital General de Cuernavaca «Dr. José G. Parres».

*** Inmunología.

Laboratorio de Citocinas y Autoinmunidad. Facultad de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, Morelos. México.

Recibido: Marzo 2016. Aceptado para publicación: Junio 2016.

periodontitis moderada a severa, la profundidad de bolsa y la pérdida dentaria en sujetos con AR en comparación con individuos sin ella.^{3,4} Estas observaciones clínicas fueron posteriormente ampliadas y corroboradas en diversas investigaciones con enfermos reumáticos.⁵⁻¹³ Sin embargo, en algunos otros trabajos, la asociación entre periodontitis y AR no fue confirmada^{14,15} o mostró asociaciones débiles.¹³

En busca de los mecanismos para explicar el vínculo entre ambas enfermedades, varios estudios sugirieron que la alteración en el balance sistémico de citocinas tales como IL-1 β , IL-Ra, IL-4, IL-6, IL-10 y TNF podría favorecer el desarrollo inflamatorio y perpetuación de la inflamación.^{10,16-20} De manera específica, el incremento de TNF circulante se ha asociado con el sangrado gingival^{20,21} y, de forma interesante, el tratamiento de personas con AR mediante antagonistas de TNF coincidió con mejoría periodontal.^{7,22-24} Más recientemente, se ha sugerido la participación de IL-17,²⁵ moléculas adaptadoras intracelulares como APRIL y BAFF²⁶ y catepsina K²⁷ como elementos de modulación de la respuesta inmune inflamatoria tanto a nivel articular como periodontal.

De manera alternativa, otras investigaciones han apuntado a mecanismos alterativos para explicar la asociación entre ambas patologías. Scardina y sus colaboradores²⁸ reportaron que los pacientes con AR presentaban alteraciones tanto en la complejidad como en el calibre de los microcapilares periodontales, lo que favorecía su inflamación. Asimismo, se ha sugerido que la coincidencia de ambas enfermedades potencia el perfil oxidativo de los individuos.²⁹

Un elemento que vino a modificar en los últimos años el paradigma de la regulación de la respuesta inmune inflamatoria en general fue la participación del microbioma humano; en ese sentido, la asociación entre periodontitis crónica y AR no fue la excepción. Algunos trabajos reportaron la presencia de ADN de bacterias periodontales en el espacio sinovial de sujetos con AR,^{30,31} pero más importante, otros estudios exhibieron asociación entre la severidad de la AR y los niveles de anticuerpos con inmunorreactividad en contra de especies como *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*.^{31,32} Sin embargo, investigaciones posteriores han demostrado la utilidad de la medición de anticuerpos anti-*P. gingivalis* como biomarcador de la actividad clínica de personas con AR.³³⁻³⁹ A pesar de ello, la participación de *P. gingivalis* sigue siendo un elemento de controversia debido al hecho de que varios otros trabajos no han hallado una asociación significativa con la actividad clínica de los pacientes^{11,40,41} o su capacidad

para predecir el desarrollo de la AR,^{42,43} contrariamente a lo que sucede con otros autoanticuerpos tales como aquéllos en contra de péptido citrulinado cíclico (aCCP), que actualmente son el biomarcador de referencia para la enfermedad.^{44,45} Es conveniente resaltar que un amplio estudio donde se realizó la descripción total del microbioma periodontal de individuos con AR no relacionó la prevalencia de *P. gingivalis* con la severidad de la AR; sin embargo, sí identificó cierta asociación clínica con *Anaeroglobus geminatus* y los géneros *Prevotella* y *Leptotrichia* en los sujetos con AR de inicio reciente.⁴⁰

Quizás el aspecto más innovador en esta historia fue el descubrir que *P. gingivalis* es capaz de expresar y secretar la enzima peptidil-arginina deiminasa (PAD, PAD_PORGI, Uniprot) de manera casi exclusiva,⁴⁶ la cual puede producir residuos del aminoácido citrulina como consecuencia de la desaminación del aminoácido arginina presente en las proteínas del hospedero.⁴⁷ Con base en sus características estructurales y enzimáticas, se ha agrupado junto con las arginina deiminasas (ADI) y aminotransferasas (AT) como una superfamilia de enzimas capaces de emplear residuos de Arg en la producción de amonio.^{48,49} Con base en esto, se ha sugerido que la producción de amonio podría proteger a la bacteria *P. gingivalis* durante los ciclos de lavado bucal.⁴⁹ También se ha indicado que la PAD de *P. gingivalis* modula el desarrollo del biofilm bacteriano,⁵⁰ al tiempo que puede inhibir la respuesta inmune, ya sea por la inhibición de la proteína de complemento C5a,⁵¹ suprimiendo la activación de células dendríticas o disminuyendo la producción de TNF;⁵² esto último podría explicar la larga estancia de la bacteria a nivel periodontal, lo cual posibilitaría su capacidad para citrulinar proteínas de la matriz extracelular del hospedero. Con base en la composición de aminoácidos, la PAD_PORGI presenta pobre similitud con las proteínas arginina deiminasas expresadas en mamíferos (PAD1-PAD4), lo cual sugiere un origen evolutivo independiente,⁴⁸ aunque su plegamiento tridimensional es cercano a las enzimas del mamífero.⁵³ Recientemente, la PAD_PORGI fue cristalizada y se confirmó que su actividad catalítica depende de los aminoácidos Asp130, His236, Asp238, Asn297 y Cys351 y que es capaz de generar residuos citrulinados a partir de fibrinógeno y α -enolasa humanos.⁵⁴

Como se observa en la figura 1, la presencia crónica de *P. gingivalis* favorecerá la contribución de la PAD bacteriana en la modificación postraduccional de proteínas de matriz extracelular y, por tanto, en la generación de los llamados neoantígenos. A continuación, se sugiere que las proteínas citrulinadas son endocitadas, procesa-

das y presentadas por las células presentadoras de antígeno (macrófagos y células dendríticas) hacia las estirpes de linfocitos T «vírgenes» o no estimuladas. En teoría, este evento permite la selección y proliferación de clonas específicas en contra de estos péptidos citrulinados, lo que lleva a la generación de células autorreactivas. A su vez, con ayuda de los linfocitos T CD4, linfocitos B específicos para los péptidos citrulinados serán activados y podrán diferenciarse en células plasmáticas, lo cual llevará a la síntesis y secreción de anticuerpos contra péptidos citrulinados (α CCP). Esta condición puede man-

tenerse asintomática durante algunos años hasta que se desarrolle un proceso inflamatorio en las articulaciones sinoviales capaz de promover la hipercitrulinación de proteínas de matriz extracelular⁵⁵ que desencadenaría el reclutamiento y activación de células autorreactivas, la producción de anticuerpos α CCP y la formación de complejo antígeno-anticuerpo a nivel del espacio sinovial del paciente con AR.^{56,57} Todo ello llevaría a la perpetuación de la inflamación y la destrucción articular.

En apoyo del papel activo de *P. gingivalis* en el desarrollo de la AR, se ha observado que la inoculación de

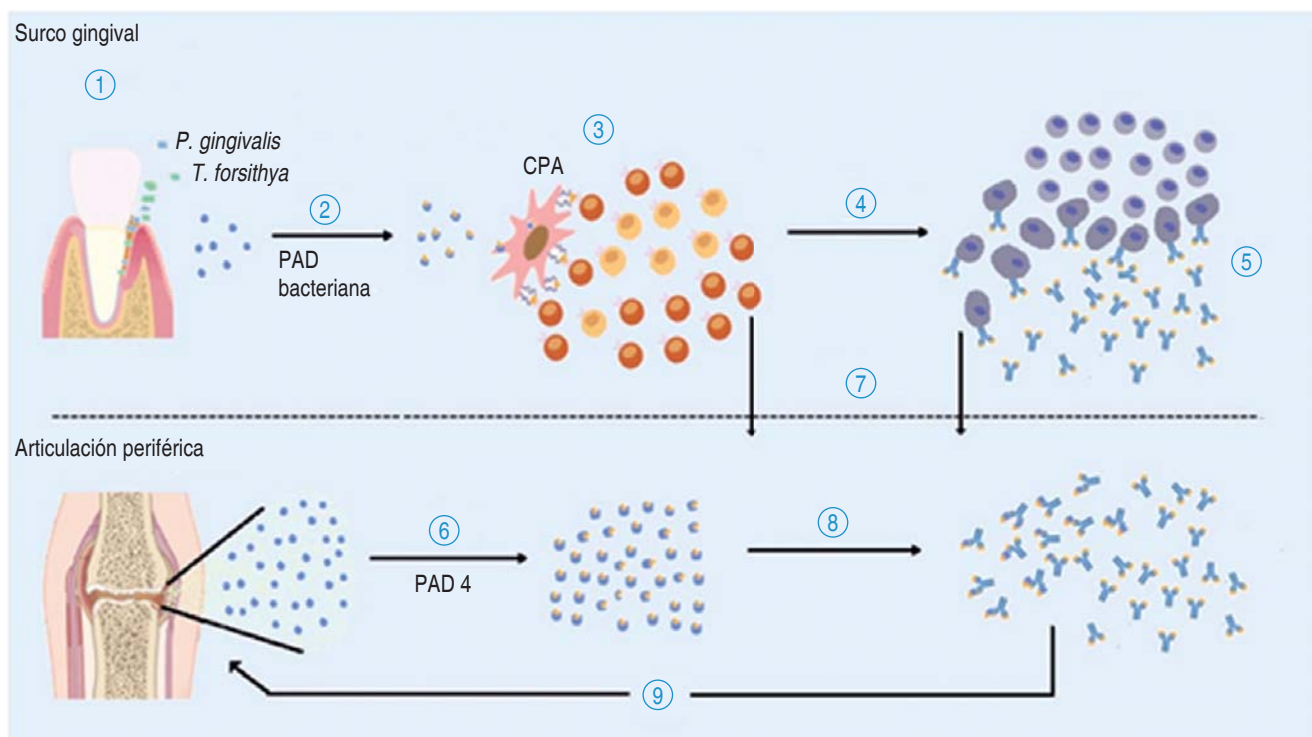


Figura 1. Papel hipotético de bacterias periodontopatogénicas y desarrollo de la artritis reumatoide. Como consecuencia de la periodontitis crónica, se genera un proceso inflamatorio local, caracterizado por la presencia constante de bacterias tales como *P. gingivalis* y *T. forsythia* (1). Se ha confirmado que al menos *P. gingivalis* expresa la enzima Peptidil Arginina Deiminasi (PAD) con capacidad para citrulinar proteínas del hospedero, generando neo-antígenos (2). Posteriormente, se sugiere que las células presentadoras de antígeno (CPA) endocitarán, procesarán y presentarán péptidos derivados de los antígenos citrulinados a clonas de linfocitos T “naive” (3). Eventualmente, en caso de ser reconocidos los péptidos citrulinados, en el contexto del HLA, se activará y proliferará la clona de linfocitos (células autorreactivas, 4); todo esto favorecerá la activación de linfocitos B y su potencial diferenciación de célula plasmática, lo que implicará la síntesis de anticuerpos específicos en contra de péptidos citrulinados (auto-anticuerpo, 5). Por otro lado, se sugiere que la generación de un proceso inflamatorio agudo a nivel de las articulaciones sinoviales puede favorecer el reclutamiento de células sanguíneas como los neutrófilos, los cuales expresan la enzima PAD4 de mamíferos y son capaces de hiper-citrulinar proteínas de la matriz extracelular (6). En estas circunstancias, la abundancia de proteínas citrulinadas podría estimular el reclutamiento de células autorreactivas y la síntesis de autoanticuerpos (7), favoreciendo la formación de complejos antígeno-anticuerpo a nivel de la articulación sinovial (8) y, por tanto, la cronicidad de la inflamación y destrucción articular (9).

la bacteria favorece la generación de autoanticuerpos α CCP en pacientes con AR⁵⁸ o artritis autoinmune en modelos animales.⁵⁹ Derivado de esto, se ha sugerido que la inhibición selectiva de la PAD de *P. gingivalis* reduciría la generación de neoantígenos y disminuiría el proceso autoinmune.⁶⁰ En el mismo sentido, varios estudios han mostrado que el tratamiento periodontal favorece la expresión de varios de los indicadores serológicos y clínicos de la AR.⁶¹⁻⁶⁹ Sin embargo, los resultados no han sido totalmente consistentes entre las investigaciones, posiblemente como resultado de la heterogeneidad en los criterios de desenlace. De esa manera, en un reciente trabajo de metaanálisis que evalúa la relación entre el tratamiento periodontal y el desarrollo de la AR, se concluye que es necesario realizar estudios más amplios, con un seguimiento más largo y criterios clínicos y bioquímicos más rigurosos para confirmar esta hipótesis.⁷⁰

Del mismo modo, los criterios de selección y desenlace usados en estudios con individuos portadores de AR y periodontitis han sido muy heterogéneos, lo cual podría explicar la diversidad de resultados. En ese sentido, es notable que sólo algunas investigaciones excluyen sujetos con posibles alteraciones en la diversidad del microbioma oral, como fumadores⁷¹ y aquéllos con síndrome de Sjögren secundario, por lo que es necesario confirmar los resultados en trabajos mejor diseñados.

Por otro lado, aunque se ha sugerido que *P. gingivalis* es la única bacteria periodontal capaz de expresar y sintetizar la enzima PAD,^{53,72} no se ha estudiado si otras enzimas podrían tener actividad de citrulinación a nivel periodontal. Esto se hace más complicado considerando que el *Human Oral Microbiome Database* (HOMD)⁷³ se encuentra en plena fase de desarrollo y, por lo tanto, no se cuenta con los genomas de la mayoría de las especies del microbioma oral. Resultados preliminares de nuestro grupo de investigación sugieren que *Tannerella forsythia*, otra bacteria recurrente en la periodontitis crónica, podría ocasionar modificación química de la arginina, a semejanza de la PAD de *P. gingivalis*. De confirmarse estos efectos, se podría proponer que al menos otra bacteria podría participar en la modificación de proteínas del hospedero, lo que ofrecería una explicación a trabajos donde no se confirmó la asociación entre *P. gingivalis* y el desarrollo de la AR.

A manera de conclusión general, aunque aún faltan varios elementos por confirmarse, la presente hipótesis ofrece una explicación novedosa del impacto del microbioma oral sobre la fisiología humana y permite sugerir que nuevas rutas terapéuticas deberán considerar la salud dental del paciente. Asimismo, es necesario estimular el

estudio de los diversos factores que pudieran estar asociados con el desarrollo de la AR, basados en datos que permitan extender la identificación de más bacterias que pudieran tener actividad de la enzima PAD, demostrar su presencia, función y, de ser así, su relación con patogenia de la AR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yavuzilmaz E et al. Clinical and immunological characteristics of patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Nihon Univ Sch Dent.* 1992; 34 (2): 89-95.
2. Greenwald RA, Kirkwood K. Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis (with emphasis on treatment strategies). *J Rheumatol.* 1999; 26: 1650-1653.
3. Mercado F et al. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol.* 2000; 27: 267-272.
4. Mercado FB et al. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2001; 72: 779-787.
5. Havemose-Poulsen A et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2006; 77: 280-288.
6. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol.* 2008; 35: 70-76.
7. Pers JO et al. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2008; 79: 1645-1651.
8. Pischon N et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol.* 2008; 79: 979-986.
9. Dissick A et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol.* 2010; 81: 223-230.
10. Mirrieles J et al. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 1068-1074.
11. Ziebolz D et al. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2011; 82: 1424-1432.
12. Ranade SB, Doiphode S. Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis? *J Indian Soc Periodontol.* 2012; 16: 22-27.
13. Chen HH et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1206-1211.
14. Ishi-Ede P et al. Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis. *Braz Oral Res.* 2008; 22: 72-77.
15. Demmer RT et al. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 998-1006.
16. Bartold PM, Marshall RJ, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol.* 2005; 76 (11 Suppl): 2066-2074.
17. Havemose-Poulsen A et al. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2005; 76: 2276-2285.
18. Bozkurt FY et al. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine.* 2006; 35: 180-185.

19. Kobayashi T et al. The interleukin-1 and Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2007; 78: 2311-2318.
20. Nilsson M, Kopp S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-α in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2008; 79: 1689-1696.
21. Kobayashi T et al. Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J Periodontol.* 2010; 81: 650-657.
22. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-α therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2009; 80: 1414-1420.
23. Ustun K et al. Host modulation in rheumatoid arthritis patients with TNF blockers significantly decreases biochemical parameters in periodontitis. *Inflammation.* 2013; 36: 1171-1177.
24. Kobayashi T et al. Periodontal and serum protein profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *J Periodontol.* 2014; 85: 1480-1488.
25. Gumus P et al. Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor-κB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease. *J Periodontol.* 2013; 84: 1627-1637.
26. Gumus P et al. Gingival crevicular fluid and serum levels of APRIL, BAFF and TNF-α in rheumatoid arthritis and osteoporosis patients with periodontal disease. *Arch Oral Biol.* 2013; 58: 1302-1308.
27. Hao L et al. Deficiency of cathepsin K prevents inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis and periodontitis and reveals its shared osteoimmune role. *FEBS Lett.* 2015; 589: 1331-1339.
28. Scardina GA, Messina P. Microvascular periodontal alterations: a possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007; 37: 229-235.
29. Sezer U et al. Effect of chronic periodontitis on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2013; 84: 785-792.
30. Moen K et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24: 656-663.
31. Martínez-Martínez RE et al. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 1004-1010.
32. Ogrendik M et al. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *Med Gen Med.* 2005; 7: 2.
33. Mikuls TR et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9: 38-42.
34. Okada M et al. Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J Periodontol.* 2011; 82: 1433-1441.
35. de Smit M et al. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14: R222.
36. Mikuls TR et al. *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 3522-3530.
37. Mikuls TR et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 1090-1100.
38. Kharlamova N et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* indicate interaction between oral infection, smoking and risk genes in rheumatoid arthritis etiology. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 68: 604-608.
39. Lee JY et al. Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti-α-enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 190.
40. Scher JU et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (10): 3083-3094.
41. König MF et al. Defining the role of *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase (PPAD) in rheumatoid arthritis through the study of PPAD biology. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 2054-2061.
42. de Smit M et al. Antibodies against *Porphyromonas gingivalis* in seropositive arthralgia patients do not predict development of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1277-1279.
43. Fisher BA 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.
44. Courvoisier N et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10: R106.
45. Forslund K et al. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 1090-1095.
46. Gabarrini G et al. The peptidylarginine deiminase gene is a conserved feature of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep.* 2015; 5: 13936.
47. Fujimura S, Hirai K, Shibata Y. Dipeptidyl peptidase with strict substrate specificity of an anaerobic periodontopathogen *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Lett.* 2002; 209: 127-131.
48. Shirai H, Blundell TL, Mizuguchi K. A novel superfamily of enzymes that catalyze the modification of guanidino groups. *Trends Biochem Sci.* 2001; 26: 465-468.
49. McGraw WT et al. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun.* 1999; 67: 3248-3256.
50. Cugini C et al. Arginine deiminase inhibits *Porphyromonas gingivalis* surface attachment. *Microbiology.* 2013; 159: 275-285.
51. Bielecka E et al. Peptidyl arginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* abolishes anaphylatoxin C5a activity. *J Biol Chem.* 2014; 289: 32481-32487.
52. Santegoets KC et al. Impaired *Porphyromonas gingivalis* induced TNF α production by dendritic cells typifies patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 795-804.
53. Goulas T et al. Structure and mechanism of a bacterial host-protein citrullinating virulence factor, *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase. *Sci Rep.* 2015; 5: 11969.
54. Montgomery AB et al. Crystal structure of *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (6): 1255-1261.
55. Romero V et al. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2013; 5 (209): 209ra150.
56. Lundberg K et al. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6: 727-730.
57. Sandhya P et al. Does the buck stop with the bugs?: an overview of microbial dysbiosis in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016; 19: 8-20.
58. Quirke AM 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: 263-269.
59. Bartold PM et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 405-411.

60. Mangat P et al. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: 209.
61. Ortiz P et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009; 80: 535-540.
62. Pinho Mde N et al. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J.* 2009; 20: 355-364.
63. Biyikoglu B et al. Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1beta and DAS28 in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2013; 33: 2607-2616.
64. Erciyas K et al. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis.* 2013; 19: 394-400.
65. Monsarrat P et al. Effect of periodontal treatment on the clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial. *Trials.* 2013; 14: 253.
66. Al-Katma MK et al. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007; 13: 134-137.
67. Okada M et al. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2013; 84: e74-e84.
68. Kurgan Ş et al. The effects of periodontal therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, interleukin-6 and prostaglandin E2 levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontal Res.* 2016; 51 (5): 586-595.
69. Roman-Torres CV et al. An evaluation of non-surgical periodontal therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Open Dent J.* 2015; 9: 150-153.
70. Kaur S et al. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44: 113-122.
71. Thomas AM et al. Alcohol and tobacco consumption affects bacterial richness in oral cavity mucosa biofilms. *BMC Microbiol.* 2014; 14: 250.
72. Wegner N et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2662-2672.
73. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013; 69: 137-143.

Correspondencia:

Dr. José Luis Montiel Hernández
Facultad de Farmacia, UAEM
Av. Universidad Núm. 1001,
Col. Chamilpa, 62209,
Cuernavaca, Morelos, México.
E-mail: jlmontiel@uaem.mx