

14

Fecha de presentación: julio, 2021
Fecha de aceptación: septiembre, 2021
Fecha de publicación: octubre, 2021

PORPHYROMONA GINGIVALIS Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER **PORPHYROMONA GINGIVALIS AND ITS RELATIONSHIP WITH ALZHEIMER'S DISEASE**

Gabriela Vaca Altamirano¹
E-mail: ua.gabrielavaca@uniandes.edu.ec
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4707-7147>
Ana Belén Manzano Flores¹
E-mail: oa.anabmf99@uniandes.edu.ec
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1745-5389>
Fernando Marcelo Armijos Briones¹
E-mail: ua.fernandoarmijos@uniandes.edu.ec
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5500-4768>

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Vaca Altamirano, G., Manzano Flores, A. B., & Armijos Briones, F. M. (2021). Porphyromona gingivalis y su relación con la enfermedad de Alzheimer. *Revista Universidad y Sociedad*, 13(S2), 109-116.

RESUMEN

Varios estudios sugieren que la enfermedad del Alzheimer (EA) posiblemente es causada por periodontitis crónica, específicamente por los subproductos citotóxicos como gingipaínas y lipopolisacáridos de su agente causal predominante, la bacteria Porphyromona gingivalis (P.g). En esta revisión bibliográfica de estudios en animales, in-vitro y observacionales se evidencian la presencia de ADN de P. g en tejidos y estructuras del sistema nervioso central; determinando que las gingipaínas provocan el aumento de beta-amiloide y de proteína Tau moléculas desencadenantes de EA; y además que los lipopolisacáridos protegen a P. gingivalis, en la supervivencia y compromete las defensas innatas del huésped. Sin embargo, los inhibidores de gingipainas COR286 y COR271 pueden bloquear los daños neuronales disminuyendo los efectos neurotóxicos en los tejidos del cerebro.

Palabras clave: Alzheimer, Porphyromona gingivalis; patogenicia, lipopolisacáridos, gingipaínas.

ABSTRACT

Several studies suggest that Alzheimer's disease (AD) is possibly caused by chronic periodontitis, specifically by cytotoxic by-products such as gingipains and lipopolysaccharides of its predominant causative agent, the bacterium Porphyromona gingivalis (P.g). In this bibliographic review of studies in animals, in-vitro and observational, the presence of P.g DNA is evidenced in tissues and structures of the central nervous system; determining that gingipains cause an increase in beta-amyloid and Tau protein, AD triggering molecules; and also that lipopolysaccharides protect P. gingivalis, in survival and compromise the innate defenses of the host. However, gingipain inhibitors COR286 and COR271 can block neuronal damage by decreasing neurotoxic effects in brain tissues.

Keywords: Alzheimer, Porphyromona gingivalis, pathogeny, lipopolysaccharides, gingipains.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Alzheimer (EA) es una patología neuroinflamatoria progresiva y neurodegenerativa que afecta frecuentemente al cerebro del adulto mayor, "se estima que 50 millones de personas en el mundo la padecen y que cada 3 segundos surge un nuevo caso y cada año aumenta más de 9,9 millones de casos nuevos lo que representa entre el 75% de los casos de demencia en personas mayores de 65 años"(OMS), lo que representa según (Bohm et al., 2015) un problema público de salud en poblaciones seniles de todos los países del mundo.

En los últimos 15 años, estudios observacionales, in vitro y en animales demuestran una posible asociación de la EA con la periodontitis crónica debido al hallazgo en cerebros humanos de gingipainas y lipopolisacáridos del patógeno *Porphyromona gingivalis*, lo que promueve la premisa que la infección por esta bacteria gramnegativa en el cerebro posee un papel de agente causal de la Enfermedad del Alzheimer. Varios investigadores en los que se destaca (Ishida et al., 2017); (Wu et al., 2017); (Ilievski et al., 2018) y (Dominy et al., 2019) han llevado a cabo estudios experimentales en animales utilizando ratones transgénicos que sobre expresan la proteína precursora amiloide humana mutada implicada en EA; estos estudios demuestran una relación estrecha entre la infección oral de la *Porphyromona gingivalis* y la EA, ya que la presencia de esta proteína altera notoriamente la función cognitiva, aumenta la deposición de las placas A β otra proteína característica de la enfermedad de Alzheimer y además en estos animales se produce la pérdida del hueso alveolar.

La bacteriemia transitoria por *Porphyromona gingivalis*, según (Long & Holtzman, 2019) está implicada en actividades comunes como procedimientos dentales, cepillado dental y el masticar ya que puede traslocarse a tejidos sanguíneos como arterias, placenta e hígado y de estos al tejido cerebral. Además, (Díaz et al., 2012) indica en los hallazgos de su estudio que pacientes con enfermedad cardiovascular tenían una colonización de *Porphyromona gingivalis* del 100%, lo que demuestra que no solo afecta a personas con enfermedad de Alzheimer, sino está relacionada a enfermedades sistémicas que se desarrollan en la tercera edad, lo que constituye la población senil en riesgo.

Por otra parte, Ramos et al (Ramos, Nakata, & Martinez, 2014) indican a la bacteria *Porphyromona gingivalis* como un patógeno anaerobio gramnegativo asacarolítico, es decir, no fermentador y su metabolismo produce subproductos citotóxicos que son las gingipainas a las que se le conoce también como cisteínas y proteinasas

cisteinproteasas, estas a su vez son tres: lisina-gingipaina (Kgp), arginina-gingipaina A (RgpA) y arginina-gingipaina B (Rgp). Estas gingipainas anteriormente mencionadas, producen el 85 % de la actividad proteolítica dotan de supervivencia porque proporcionan nutrientes para el crecimiento bacteriano y patogenicidad ya que inactivan las defensas del huésped al degradar IL8 y destruir los tejidos. Adicionalmente, (Abusleme, Blanc, Léon, Gamonal, & Silva, 2012) dentro de los que destacan las gingipainas, debido a sus múltiples acciones relacionadas con la destrucción de la matriz extracelular del tejido conectivo periodontal, la modulación del sistema inmune del hospedero y la estimulación de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias. Estas proteinasas tienen afinidades específicas siendo Arg-gingipainas (RgpA y RgpB, codificadas por los genes rgpA y rgpB, respectivamente en su estudio in vitro realizado en cultivos manifiesta que las gingipainas a la par con lipopolisacáridos son patógenos de la enfermedad Alzheimer debido al daño neuronal resultante.

Adicionalmente, como menciona (Ding, Ren, Yu, Yu, & Zhou, 2018) la membrana externa de *Porphyromona gingivalis* contiene lipopolisacáridos (LPS) ó también denominados endotoxinas, que son los principales causantes de la patogenicidad de la periodontitis crónica dado que interrumpen la homeostasis inmunológica del huésped, ocasiona inflamación gingival, destrucción del tejido conectivo, reabsorción del hueso alveolar por activación de osteoclastos y causa la liberación de prostaglandinas. En los estudios observacionales y los realizados en animales, realizados por (Ishikawa et al., 2013) específicamente en ratones se evidencia lo anteriormente dicho, y además se demuestra la presencia de LPS en los cerebros y se atribuye que durante el envejecimiento la microglía cuya función normal es reconocer bacterias en los tejidos cerebrales sufren defectos funcionales por la gran cantidad de LPS (lipopolisacárido) lo que da lugar a infecciones microbianas por la generación de moléculas proinflamatorias y proamiloidogénicas que conducen a la demencia.

Por las razones explicadas como antecedentes de la enfermedad de Alzheimer y enfermedad periodontal, se ha generado esta revisión bibliográfica con el objetivo de conocer la relación entre la enfermedad de Alzheimer y el patógeno, *Porphyromona gingivalis* mediante una revisión sistemática a la literatura en la actualidad.

DESARROLLO

Materiales y métodos. Se realizó una investigación de tipo bibliográfica, documental, exploratoria y no experimental, cualitativa mediante una búsqueda de artículos en bases

de datos como: Pubmed, Scielo, Science Direct, Google Scholar.

Estrategia de búsqueda: en primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda de documentos usando los términos "*Porphyromona gingivalis*", "*Porphyromona gingivalis* y enfermedad del alzheimer" "Fisiopatología de la enfermedad del alzheimer", la búsqueda fue limitada por año considerando como periodo las investigaciones desde enero de 2010 a enero 2021

Criterios de inclusión y exclusión: se excluyó de la búsqueda toda la literatura gris, es decir que no posea base científica y no se encuentre dentro del periodo de tiempo establecido.

Extracción de datos: Tras la búsqueda inicial se localizaron 100 artículos que contenían información sobre el tema planteado, sin embargo, fueron utilizados 37 de ellos, ya que contribuyeron a cumplir con el objetivo de esta investigación.

Análisis de datos: la información analizada se construyó a partir de la descripción de estudios experimentales en animales de experimentación, observacionales, y estudios in vitro que demuestran la relación entre el agente causal de la periodontitis crónica y el alzheimer.

RESULTADOS

Periodontitis crónica y su patógeno, *Porphyromona gingivalis*

(Duque, 2016) define a la periodontitis crónica como una enfermedad infecciosa de origen bacteriano que destruye los tejidos blandos, encías, y tejidos duros, hueso y dientes, de la cavidad bucal. Las características para ser considerada periodontitis crónica son presentar: inflamación permanente y presencia de bolsas en las encías, también la pérdida de inserción de diente al hueso que genera movimiento en el diente y pérdida de hueso. (Ramos et al. 2014), indica en su estudio que su agente infeccioso predominante es la *Porphyromona gingivalis*, que es una bacteria gramnegativa no fermentadora que controla la composición y tamaño de la microbiota local para estimular el desarrollo de periodontitis en inflamación. Ishikawa et al., (2013) y Fonseca, (2013) manifiestan que *P.gingivalis* puede escabullirse y viajar por el torrente sanguíneo y colonizar tejidos extraorales, como el tejido cerebral y tejido cardiovascular causando severos daños morfofuncionales.

Enfermedad de Alzheimer y su patogenia

Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el alzheimer se considera como una patología, del

tipo demencia más común en la población mundial, con aproximadamente 50 millones de personas que la padecen y miles de casos nuevos que se diagnostican cada día. La Enfermedad del Alzheimer o EA por sus siglas, se conceptualiza como una alteración neurodegenerativa primaria que aparece en el adulto mayor aproximadamente a partir de los 65 años, esta enfermedad según

Précoma, (2020) es causada por la disminución de acetilcolina, un neurotransmisor, que se presenta como una sustancia química vital para el funcionamiento cerebral.

(Niu, Álvarez, Guillén, & Aguinaga, 2017) sostienen que varios en su estudio que existen algunos factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de padecer Alzheimer, entre estas se destaca la edad, ya que suele afectar a mayores de 60 años; en cuanto al sexo, se demuestran que las mujeres padecen con más frecuencia en comparación de los hombres; en lo referente a la herencia familiar, existe una variante de la patogenia se transmite en el ADN; así mismo otras investigaciones como la de (Borrell, 2017) sostiene que el hábito de fumar y consumo de alcohol aumenta la predisposición a desarrollar demencia, y que las enfermedades preexistentes en la persona tales como obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial aumentan la probabilidad de padecer algún tipo de demencia. Además, Pérez et al, (2020) sostiene que otro posible agente causal de la aparición de la enfermedad de alzheimer se vincula a la mutación del gen apolipoproteína E (APOE) específicamente el tipo APOEε4 (Pérez & Puente, 2020). Adicionalmente, estudios realizados en los últimos 15 años han vinculado la enfermedad periodontal y su patógeno, específicamente la *Porphyromona gingivalis* como factor causal y de riesgo para el desarrollo de este tipo de demencia (Pérez & Puente, 2020). Ramos et al.(2014) atribuye este acontecimiento a la producción de gingipaínas (Ramos et al., 2014) y lipopolisacáridos de la *P.gingivalis* debido a que ambos productos son citotóxicos mientras que Dominy et al (2019) manifiesta que dañan el tejido cerebral, neuronas y activa microglías, sosteniendo la hipótesis que puede acelerar y provocar EA (Dominy et al., 2019).

Estudios y resultados de *Porphyromona gingivalis* y EA

- Estudios experimentales in vitro

Los estudios experimentales in vitro de varios investigadores durante esta última década buscan comprobar la relación de los patógenos de periodontitis crónica con la enfermedad de Alzheimer. Uno de los trabajos que se destaca es la investigación llevada a cabo por Ishida et al.(2017) en la cual utilizó cultivos neuronales y células microgliales de ratón; por una parte, a los cultivos neuronales se administró una dosis de 0,1ug hasta 10 ug

(microgramos) de LPS-*P.gingivalis* por un período de 24 horas, como resultado se menciona que se detectó un aumento de la proteína A β (proteína beta-amiloide) es sus dos tipos AB40 y AB42; mientras que las células microgliales fueron inoculadas con una dosis de 10 uM(micromol) de AB42 por un período de 6 horas y después con una dosis de 1,0 ug de LPS de *P.gingivalis* durante 24 horas, se evidenció como resultado un alto nivel de producción de citocinas TNF α e IL-1 β (Ishida et al., 2017).

Además, este mismo estudio, infieren que la LPS de la bacteria *Porphyromona gingivalis* incita la producción de A β en cultivos neuronales y que las endotoxinas de *P.gingivalis* o LPS-Pg sumado con A β acrecienta la generación de citocinas TNF α e IL-1 β en microglías y esto provoca el aumento de la gravedad de la inflamación cerebral en la enfermedad de alzheimer porque provoca el accionamiento de las microglías activadas induciendo la producción de altos niveles de A β (Ishida et al., 2017).

Wu et al. (2017) coincide en el año de publicación con la investigación de Ishida et al. y también concuerda con los mismos resultados difiriendo en sus métodos aplicados. El estudio utiliza cultivos microgliales primarios de células mixtas del hipocampo de ratones jóvenes y de edad media con deficiencia de CatB (capesina), esta última una proteasa de cisteína forma parte de las gingipaínas de *P.gingivalis* y tiene la función de inducir la conversión de la proteína precursora amiloide (APP) hacia proteína beta-amiloide (A β) y esta a su vez a la formación de placas amiloide causante de la inflamación cerebral en EA.

Estos cultivos utilizados por Wu et al., (2017) fueron estimulados por una dosis de 1 ug de PgLPS durante 24 horas, después de este periodo se realizó la prueba de inmunohistoquímica y transferencia por Western blot para evaluar la proteína precursora amiloide (APP), capesina B (CatB) y receptores tipo toll de la respuesta inmune innata (TLR2 e IL-1 β). Como resultados se evidencia un aumento de ARNm de TLR2 e IL-1 β , CaptB y APP en las microglías de ratones salvajes adultos y ratones de edad madura inducidos con capesina B, a diferencia de los cultivos de ratones jóvenes donde se detectó ínfimos niveles (Wu et al., 2017).

Estudios en animales

Por otra parte, varios estudios experimentales en animales, específicamente sobre ratones transgénicos en los cuales fueron inoculados por vía oral con la bacteria *Porphyromona gingivalis* con el fin de simular un cuadro de periodontitis experimental, luego de un periodo de 5 meses en los ratones, se obtuvo como resultado la pérdida de hueso alveolar en la cavidad oral y altos niveles de

la proteína A β (Beta-amiloide) del tipo AB 40 y AB 42 presentes en el tejido cerebral lo que conduce la inflamación intracerebral causada por la formación de placas amiloides sobre el hipocampo y paulatinamente en la corteza cerebral (Ishida et al., 2017).

Además, en este mismo estudio se encontró que los niveles de citoquinas proinflamatorias como TNF α e IL-1 β causales de la progresión de la inflamación, así como también ADN de P.g y una gran concentración de ARNm de LPS en el cerebro y suero de los ratones respectivamente (Ishida et al., 2017).

Por lo que según Poole et al., (2015) los LPS o endotoxinas protegen al periodontopatógeno (*P.gingivalis*) debido a que pueden modificar algunas proteínas superficiales que conducen a una reactividad de anticuerpos y a un exponencial aumento de células presentadoras de antígenos lo que compromete las defensas innatas del huésped (Poole et al., 2015).

Por otra parte, (Wu et al., 2017) realizó un estudio similar al antes mencionado, en el cual utilizó ratones heterocigotos con Captesina B y también ratones salvajes de diferentes edades, estos animales fueron inducidos por vía intraperitoneal Pg-LPS (Lipopolisacárido de *Porphyromona gingivalis*), durante un mes y medio, después de la inoculación se evaluó la memoria a corto y a largo plazo, el cual consiste en inducir a los roedores dentro de un conflicto entre la preferencia innata por las zonas oscuras y claras y su relación con un estímulo aversivo, el resultado de esta prueba demuestra que la exposición sistémica a Pg-LPS provoca deficiencias en el aprendizaje y memoria en ratones adultos jóvenes con CatB, que demuestra que la estructura del hipocampo fue lesionado, en ratones adultos jóvenes con CatB. Además, se identificó que los ratones adultos presentan altos valores de A (proteína beta-amiloide) en neuronas, inflamación controlada levemente por microglías en el hipocampo, y se evidencia altos niveles de gingipaínas RgpB y Kpg. Así mismo, se identificó el aumento de niveles CatB en las neuronas y microglías del hipocampo por la exposición prolongada y grave a Pg-LPS. (Wu et al., 2017)

Otro estudio llevado a cabo por (Ilievski et al., 2018) utiliza ratones de 3 distintas especies o ratones transgénicos que fueron inyectados con P.g-LPS de forma sistémica u oral, para imitar un cuadro de inflamación periodontal crónica y después se observó la ejecución de diferentes pruebas evaluando la capacidad de aprendizaje y memoria, también se analizó los tejidos cerebrales después de la infección por electrotransferencia para la detección de ADN bacteriano y por la reacción de la cadena de polimerasa. Los resultados que se encontraron son: la

existencia de ADN genómico de la Pg en el tejido cerebral, la presencia de gingipaínas RgpB y Kpg endocelular, perinuclear y extracelular en el hipocampo. A la par, se identificó la proteína Tau fosforilada y la presencia de numerosas microglías activadas y de neuronas anormales; y en las pruebas de memoria se detectó el deterioro del aprendizaje y memoria provocado por la exposición al lipopolisacárido de la Pg. Adicionalmente, se logró establecer que dependiendo de la edad del ratón se manifiesta mayor número de neuronas deterioradas y microglías activadas (Ilievski et al., 2018).

Así mismo, (Poole et al., 2015) en su estudio utilizando el mismo método de (Ishida et al., 2017) encontró *Porphyromona gingivalis* en el tejido cerebral, además la presencia de LPS (lipopolisacáridos), gingipaínas y altos niveles de AB (beta-amiloide) y proteína.

(Folch et al., 2018) así como la elevada carga socioeconómica que conlleva la EA para la sociedad en general, hace que sea considerada un importante problema de salud pública en este siglo xxi. En este trabajo se revisan los tratamientos actuales y en fase de desarrollo que actúan principalmente sobre la proteína β -amiloide.

Discusión

La hipótesis amiloidogénica propone que el péptido β -amiloide tiene un papel clave en esta enfermedad. Se han desarrollado varias estrategias farmacológicas diferentes con el objetivo de inhibir la formación de los péptidos β -amiloides, como son los inhibidores de β -secretasa y γ -secretasa. Además, se han desarrollado los tratamientos antiamiloides, que incluyen inmunoterapias pasivas y activas enfocadas a inhibir la agregación del péptido β -amiloide.

Conclusiones

Los avances en la identificación de las bases moleculares de la EA pueden servir como modelo para comprender las causas de esta enfermedad neurodegenerativa. Sin embargo, los ensayos clínicos más recientes en 2 ensayos de fase iii con solanezumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que promueve el aclaramiento del β -amiloide en el cerebro, indican que este anticuerpo no muestra eficacia en pacientes con EA leve, sugiriendo que hay que replantearse esta hipótesis amiloidogénica de la EA.

Introducción

Alzheimer disease (AD) encontraron que se produce un aumento de inflamación lo cual, estimula la producción de Beta-amiloide 42 (AB42) que es una variante de Beta-amiloide 40 (AB40), que ocurre por la mutación de la proteína precursora amiloide, la cual forma placas extracelulares de amiloide y efectos tóxicos en las neuronas. Seguidamente, Ding et al., (2018) manifiestan que Tau la proteína que estabiliza los microtúbulos sufre una mutación que provoca una fosforilación irreversible lo que impide su función normal y facilita su autoagregación, que resulta en unos agregados intraneuronales que

se denominan ovillos neurofibrilares. Ambos, causantes de la enfermedad de Alzheimer, son estimulados rápidamente por inflamaciones por *Porphyromona gingivalis* y sus productos en el cerebro (Ding et al., 2018).

Estudios observacionales

Paralelamente, entre los estudios observacionales más destacables es el realizado (Dominy et al., 2019) el cual utiliza muestras de diferentes tipos, la primera muestra es de tejidos cerebrales de personas adultas mayores de 65 años con la enfermedad de Alzheimer y otros de cerebros no dementes, denominadas muestras control (tejidos que no tienen antecedentes de anomalías neurológicas); ambos tejidos cerebrales fueron sometidos a microarrays (TMA) con anticuerpos de gingipainas CAB101 y CAB102, correspondientes, y anticuerpos DAKOA0024 para detectar TAU, como resultado se obtuvo un nivel de tinción mayor de los dos tipos predominantes de gingipainas antes mencionados, en los tejidos de personas con EA, a diferencia de los tejidos cerebrales control; y también se observó que el nivel de TAU está correlacionado con el de las gingipaínas, cabe resaltar que TAU provoca deterioro cognitivo. Adicionalmente, se detectó ubiquitina, la cual es una proteína que señala las proteínas anómalas para su eliminación por medio de las proteasas (Dominy et al., 2019).

Las gingipaína RgpB se encuentra en neuronas y astrocitos que conforman el hipocampo debido a que es esta la primera área del cerebro que se daña por la inflamación de bacterias patógenas es este caso de la *Porphyromona gingivalis*. Por este motivo Dominy et al. usó como muestra neuronas y astrocitos del hipocampo que fueron inducidas con el anticuerpo CAB101 detectando RgpB, encontrando la patología de TAU, ubiquitina y ovillos de Tau en las placas $A\beta$ y se identificó una correlación entre la carga de las gingipaínas, la carga de Tau y la carga de ubiquitina, es decir con el diagnóstico preclínico de la enfermedad de Alzheimer (Dominy et al., 2019).

Adicionalmente, en este mismo estudio se identificó la gingipaína Kpg de *P.gingivalis* en la corteza cerebral, específicamente en la sustancia gris del cerebro de pacientes que padecieron de la enfermedad del Alzheimer así como también en el líquido cefalorraquídeo y saliva de pacientes con enfermedad del Alzheimer se detectó ADN de *Porphyromona gingivalis* y sus endotoxinas (LPS), evidenciando que esta infección se conduce al cerebro coincidiendo con (Pérez & Puente, 2020). Así también, coincidiendo con los hallazgos de (Folch et al., 2018) así como la elevada carga socioeconómica que conlleva la EA para la sociedad en general, hace que sea considerada un importante problema de salud pública en este siglo xxi. En

este trabajo se revisan los tratamientos actuales y en fase de desarrollo que actúan principalmente sobre la proteína β -amiloide.

Discusión

La hipótesis amiloidogénica propone que el péptido β -amiloide tiene un papel clave en esta enfermedad. Se han desarrollado varias estrategias farmacológicas diferentes con el objetivo de inhibir la formación de los péptidos β -amiloide, como son los inhibidores de β -secretasa y γ -secretasa. Además, se han desarrollado los tratamientos anti-amiloide, que incluyen inmunoterapias pasivas y activas enfocadas a inhibir la agregación del péptido β -amiloide.

Conclusiones

Los avances en la identificación de las bases moleculares de la EA pueden servir como modelo para comprender las causas de esta enfermedad neurodegenerativa. Sin embargo, los ensayos clínicos más recientes en 2 ensayos de fase iii con solanezumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que promueve el aclaramiento del β -amiloide en el cerebro, indican que este anticuerpo no muestra eficacia en pacientes con EA leve, sugiriendo que hay que replantearse esta hipótesis amiloidogénica de la EA.

Introducción

Alzheimer disease (AD) en el cual, la proteína Tau por acción de las gingipainas es fragmentada por lo que primero se detecta las células que están infectadas con *P.g* y después el anticuerpo Tau.

Neuroprotectores que inhiben las gingipainas de *P. gingivalis*

(Dominy et al., 2019) estudió las gingipainas y creó un método para bloquear su efecto tóxico. Las gingipainas pueden ser inhibidas por neuroprotectores que son COR286 Y COR271, durante este estudio se usó como pretratamiento yodoacetamida la cual inhibe a las cisteínas proteasas, comúnmente denominadas gingipainas, lo que redujo la actividad proteolítica y por ello los cambios morfológicos producidos por Rgp A/B y Kgp en los tejidos cerebrales. La acción de los neuroprotectores sobre las gingipainas es que tienen la capacidad de bloquear la muerte celular dentro del hipocampo, es decir protegen las neuronas disminuyendo los efectos neurotóxicos de estas gingipainas en el cerebro reduciendo así la función anómala de las microglías y astrocitos para la defensa inmune del individuo. Adicionalmente, disminuyó el ADN de *P. gingivalis* en el cerebro así también la beta-amiloide y el factor de necrosis tumoral alfa, además se pudo detectar más neuronas en el hipocampo de los ratones infectados tratados con los inhibidores de las gingipainas. Esto demuestra que el tratamiento con inhibidores puede ser utilizado para periodontitis crónica, así como también para la enfermedad de Alzheimer (Dominy et al., 2019).

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra la posible relación entre *Porphyromona gingivalis* y sus subproductos tóxicos como lipopolisacáridos (LPS) y gingipainas como posibles factores de riesgo y agentes causales de la patología de la enfermedad de Alzheimer, para ello se analizó una serie de estudios de tres diferentes tipos, estudios in-vitro, en animales y observacionales relacionados con la problemática planteada.

Por una parte, en los estudios in vitro se identifica que LPS de *Porphyromona gingivalis* provoca la multiplicación elevada de $A\beta$ (proteína amiloide), en consecuencia, de esto se inicia una severa inflamación cerebral y producción de citocinas, $TNF\alpha$ e IL-1B (Ishida et al., 2017). Por otra parte, las inflamaciones en el cerebro estimulan la producción de proteína precursora amiloide (APP), y la captación B componente de las gingipainas estimulando también la proteína APP lo que conlleva a incrementar la producción de beta-amiloide $A\beta$ en sus dos mutaciones deficientes AB40 y AB42, esto se verifica en el estudio realizado por Wu et al., (2017) como resultado estos $A\beta$ pierden la función antibacteriana permitiendo así la fabricación de placas amiloides que produce inflamación cerebral más severa. También se establece que la edad adulta tardía, es el período de vida de alto riesgo, puesto que durante esta etapa *P.gingivalis* refleja los más altos niveles de producción de APP, AB, placas amiloides y citocinas en el cerebro (Wu et al., 2017).

Del mismo modo, en los estudios realizados en animales, usando ratones adultos con periodontitis crónica se encuentra ADN de *P.gingivalis* y de su endotoxina (LPS) en la zona cerebral y líquido cefalorraquídeo LCR; y se identificó que todos los acontecimientos y efectos provocados por *P.gingivalis* inician en el hipocampo (Poole et al., 2015), (Wu et al., 2017) y (Ilievski et al., 2018).

En los estudios in-vitro, se precisa que LPS induce niveles elevados de $A\beta$ en sus dos mutaciones defectuosas AB40 y AB42, así mismo, se encuentran citocinas $TNF\alpha$ e IL-1 β causantes de acelerar la inflamación cerebral (Ishida et al., 2017). Incluso, se establece que Pg-LPS provoca deficiencia en los aspectos cognitivos del aprendizaje y la memoria, y se determina altos niveles de gingipainas RgpB y Kgp que incitan la producción acelerada de Tau fosforilada, irreversiblemente y excesivamente; transmitida de una neurona a otra como un proceso infeccioso, ocasionado por una mutación génica en el gen 17 lo que desequilibra y aumenta la generación de ovillos neurofibrilares que desencadenan efectos negativos en las células neuronales causados por la neurotoxicidad y disminución de la función inmune innata específicamente del

hipocampo; así mismo se encuentra neuronas anormales y microglías activadas (Poole et al., 2015).

Por lo tanto, la presencia de ADN de *P.g* y de sus gingipaínas y lipopolisacáridos asociados a la enfermedad periodontal podrían presentar un factor de riesgo para la función de las células cerebrales. Por lo mismo, teniendo en cuenta la patogenia de Alzheimer, se establece que LPS de *P.gingivalis* desata una reacción en cadena, debido a que puede inducir la proteína Beta-amiloide, y las gingipaínas, la proteína TAU respectivamente; evidenciando así, que la *P.gingivalis* puede producir las dos proteínas causantes de la enfermedad de alzheimer (Wu et al., 2017).

Adicionalmente, el estudio observacional de Dominy et al., (2019) refleja que personas con Alzheimer, poseían altos niveles de gingipaínas RgpB y Kgp, placas amiloides, proteína TAU y sus ovillos, en el hipocampo. Por otra parte, el mismo estudio comprueba que los dos inhibidores de las gingipaínas COR286 Y COR271, logran bloquear el efecto tóxico de las gingipaínas RgpB y Kgp respectivamente, porque protegen a las neuronas y reduce la muerte de las mismas, más aún reducen el ADN de *P.gingivalis*, Beta-amiloide, y TAU. De modo que, el uso de inhibidores puede ser utilizado como tratamiento para reducir la infección por *P.gingivalis* en el cerebro, de modo que evitará una mayor neurodegeneración. Sin embargo, se necesita estudios más profundos para explicar las mutaciones de A β (beta-proteína) y un enfoque en el factor de anti-virulencia de *P.gingivalis*, para así eliminar totalmente el factor de riesgo para una posible enfermedad neurodegenerativa.

CONCLUSIONES

Se logra determinar que las gingipaínas RgpB y Kgp se encuentran en el tejido cerebral, específicamente en el hipocampo y en el líquido cefalorraquídeo de personas que tuvieron alzheimer y en ratones que fueron inducidos con *P.gingivalis*, dado que ambas gingipaínas tienen una acción tóxica para las neuronas y microglías, lo que genera una degradación y anómalo funcionamiento de estas estructuras, y además inducen la producción de A y proteínas Tau que con el paso del tiempo provoca deficiencias en el aprendizaje y la memoria.

Los lipopolisacáridos de la *Porphyromona gingivalis* conducen a la patogenia de alzheimer debido a que LPS tienen la característica de proteger al periodonto patógeno al comprometer las defensas innatas del huésped debido a que posee la capacidad de modificar algunas proteínas de la superficie que conducen a una reactividad en los anticuerpos amiloide y proteína de Tau que está

relacionado al cebado de células presentadoras de antígenos específicos de tejido.

La *Porphyromona gingivalis* debido a los sus productos citotóxicos, LPS y las gingipaínas RgpB y Kgp provocan inflamación en todo el tejido cerebral que incitan a producir APP que deriva en el aumento de AB42 que es un péptido anómalo que forma placas extracelulares de amiloide. A la par, en el interior de las neuronas la proteína Tau es alterada generando así ovillos neurofibrilares, ambos siendo factores de riesgo y características histológicas de la enfermedad alzheimer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abusleme, L., Blanc, V., Léon, R., Gamonal, J., & Silva, N. (2012). Genotipificación de los genes rgpA y kgp que codifican para las gingipaínas de Porphyromonas gingivalis. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 5(3), 135–138. [https://doi.org/10.1016/S0718-5391\(12\)70108-8](https://doi.org/10.1016/S0718-5391(12)70108-8)
- Bohm, C., Chen, F., Sevalle, J., Qamar, S., Dodd, R., Li, Y., ... St George-Hyslop, P. H. (2015). Current and future implications of basic and translational research on amyloid- peptide production and removal pathways. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 66, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.02.016>
- Borrell, F. M. A. (2017). Enfermedad de Alzheimer y factores de riesgo ambientales. *Revista cubana de Enfermería*, 33(1), 159-172.
- Díaz, J., Yáñez Figueroa, J., Melgar Rodríguez, S., Álvarez Rivas, C., Rojas Lagos, C., & Vernal Astudillo, R. (2012). Virulencia y variabilidad de Porphyromonas gingivalis y Aggregatibacter actinomycetemcomitans y su asociación a la periodontitis. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 5(1), 40–45. [https://doi.org/10.1016/S0718-5391\(12\)70090-3](https://doi.org/10.1016/S0718-5391(12)70090-3)
- 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 and Ageing*, 15(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12979-017-0110-7>
- Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., ... Potempa, J. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 5(1), eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>

- Duque, A. (2016). Prevalencia de periodontitis crónica en Iberoamérica. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 9(2), 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.piro.2016.07.005>
- Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedrós, I., Marín, M., ... Camins, A. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: Estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurología*, 33(1), 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>
- Fonseca, S. (2013). Periodontitis crónica: ¿un factor de riesgo cardiovascular? *Medicina Interna de México*, 29(5), 495–503. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=45787>
- Ilievski, V., Zuchowska, P. K., Green, S. J., Toth, P. T., Ragazzino, M. E., Le, K., ... 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>
- Ishida, N., Ishihara, Y., Ishida, K., Tada, H., Funaki-Kato, Y., Hagiwara, M., ... Matsushita, K. (2017). Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *Npj Aging and Mechanisms of Disease*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41514-017-0015-x>
- Ishikawa, M., Yoshida, K., Okamura, H., Ochiai, K., Takamura, H., Fujiwara, N., & Ozaki, K. (2013). Oral *Porphyromonas gingivalis* translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1832(12), 2035–2043. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.07.012>
- Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, 179(2), 312–339. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>
- Niu, H., Álvarez, I., Guillén, F., & Aguinaga, I. (2017). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: Metaanálisis. *Neurología*, 32(8), 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
- Pérez, D. A., & Puente, A. I. (2020). Bacterias, Endotoxinas Y Neuro inflamación Crónica: ¿Una Etiopatogenia Para Las Enfermedad De Alzheimer? *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 29(1), 137–144. http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2631-25812020000100137&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Poole, S., Singhrao, S. K., Chukkapalli, S., Rivera, M., Velsko, I., Kesavalu, L., & Crean, S. (2015). Active Invasion of *Porphyromonas gingivalis* and Infection-Induced Complement Activation in ApoE $-/-$ Mice Brains. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(1), 67–80. <https://doi.org/10.3233/JAD-140315>
- Précoma, J. C. M. (2020). Mecanismos involucrados en el efecto neuroprotector de teobromina en un modelo murino de Enfermedad de Alzheimer de tipo esporádico. (Tesis doctoral). Universidad Autónoma De Querétaro.
- Ramos, D., Nakata, H., & Martinez, E. (2014). *Porphyromonas gingivalis*: patógeno predominante en la periodontitis crónica. *Odontología Sanmarquina*, 14, 34. <https://doi.org/10.15381/os.v14i1.2907>
- Wu, Z., Ni, J., Liu, Y., Teeling, J. L., Takayama, F., Collcutt, A., ... Nakanishi, H. (2017). Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 65, 350–361. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.002>