Rola *Porphyromonas gingivalis* w miażdżycy tętnic

The role of *Porphyromonas gingivalis* in atherosclerosis

Małgorzata Szulc[1], Małgorzata Radwan-Oczko[2]

[1]Katedra i Zakład Periodontologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
[2]Zakład Patologii Jamy Ustnej Katedry Periodontologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2012; 1: 100–105

Streszczenie

Badania ostatnich lat dostarczają wielu informacji na temat związku przyczynowego między zapaleniem przyzębia a miażdżycą tętnic, która jest czynnikiem ryzyka wielu chorób. Zapalenie przyzębia związane z obecnością bakterii, wywołując bądź nasilając przewlekły, ogólny stan zapalny organizmu, może zarówno inicjować dysfunkcję śródbłonka naczyniowego, co jest podstawowym etapem powstawania wczesnych stadiów miażdżycy, jak i przyspieszać poszczególne fazy zmian prowadzących do rozwoju blaszki miażdżycowej oraz jej destabilizacji.

Bezpośrednim dowodem na istnienie wyżej opisanego związku jest wykrycie obecności klasycznych periopatogenów w blaszce miażdżycowej. Przedostają się one do krwiobiegu z kieszonki przyzębnej poprzez jej nabłonek uszkodzony zapaleniem. Najczęściej izolowanym szczepem bakteryjnym jest Gram-ujemny beztlenowiec – *Porphyromonas gingivalis*.

Celem pracy było przedstawienie mechanizmów, poprzez które *Porphyromonas gingivalis* wpływa na uszkodzenie śródbłonka naczyń, powstawanie płytki miażdżycowej oraz utrzymanie w organizmie przewlekłego stanu zapalnego.

Słowa kluczowe: zapalenie przyzębia, miażdżyca, lipopolisacharyd.

Summary

In recent years there have been a lot of studies on the link between periodontitis and atherosclerosis, which is a risk factor for many diseases. Periodontitis is connected with bacteria existence and as such can magnify the scale of general inflammation. It can either cause endothelium dysfunction leading to early stages of arteriosclerosis or accelerate the creation of atheromatous plaque and its destabilization.

The direct evidence for the above-mentioned relation is the existence of classic periopathogens in the atheromatous plaque. They get to the circulation system from the periodontal pocket through its epithelium which is damaged with inflammation. The most commonly isolated bacteria is the Gram-negative anaerobe *Porphyromonas gingivalis.*

The aim of this study was to present the mechanisms how *Porphyromonas gingivalis* causes the damage of endothelium and initiates atheromatous plaque formation as well as sustains chronic inflammation of the organism.

Key words: periodontitis, atherosclerosis, lipopolysaccharide.

Badania ostatnich dwóch dziesięcioleci wykazały, że poza klasycznymi czynnikami ryzyka na powstawanie blaszki miażdżycowej mogą mieć wpływ: drobnoustroje, zwiększony poziom fibrynogenu oraz liczba leukocytów we krwi, białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein* – CRP), przeciwciała skierowane przeciwko białkom szoku termicznego HSP 60. Na tej podstawie przyjęto teorię immunologiczno-zapalną miażdżycy, wg której proces miażdżycowy ma charakter przewlekłej, fibroproliferacyjnej odpowiedzi immunologiczno-zapalnej na czynniki uszkadzające komórki śródbłonka naczyń. Liczne dowody świadczące o udziale przewlekłego stanu zapalnego w patogenezie miażdżycy i destabilizacji istniejących już w tętnicach blaszek miażdżycowych skłoniły wielu badaczy do poszukiwania przyczyn obecności zapalenia.

Badano różne drobnoustroje potencjalnie przyczyniające się do powstawania miażdżycy. Potwierdzono obecność w blaszkach miażdżycowych DNA *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* oraz cytomegalowirusów (CMV) i wirusów z rodziny *Herpes* [1].

Zainteresowanie zapaleniem przyzębia jako potencjalnym czynnikiem ryzyka dla powstania i powikłań miażdżycy

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Szulc, Katedra i Zakład Periodontologii, ul. Krakowska 26, 50-425 Wrocław, tel. +48 71 784 03 83, e-mail: malgorzata.szulc@am.wroc.pl

wynikało z tego, iż *periodontitis* jest jedną z najczęściej występujących na świecie chorób przewlekłych, która wywołuje i podtrzymuje w organizmie przewlekły stan zapalny. Schorzenia tkanek przyzębia, w tym zapalenia dziąseł, mogą dotyczyć nawet 70% populacji. Natomiast zaawansowane formy *periodontitis* mogą występować u ok. 15% społeczeństwa.

Badania epidemiologiczne mające na celu znalezienie zależności między zapaleniem przyzębia i miażdżycą tętnic prowadzono od 1989 r. U osób z chorobami sercowo-naczyniowymi zauważono statystycznie znamiennie gorszy stan narządu żucia. Holmlund i wsp. [2] przebadali grupę 4254 pacjentów i wykazali powiązanie pomiędzy stopniem zaawansowania zapalenia przyzębia [mierzonego wskaźnikami: krwawienia dziąseł po zgłębnikowaniu (ang. *bleeding on probing* – BOP), płytki PI (ang. *plaque index*), liczbą zębów, głębokością kieszonek, rozchwianiem zębów, obecnością otwartych furkacji), a występowaniem nadciśnienia tętniczego oraz zawału serca. Desvarieux i wsp. [3] zauważyli u osób ogólnie zdrowych (które w wywiadzie nie podawały zawału serca, udaru mózgu ani innych przewlekłych chorób zapalnych), dodatnią korelację między liczbą utraconych zębów a występowaniem blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych. Obecność miażdżycy subklinicznej była oceniana badaniem ultradźwiękowym. Autorzy ci zasugerowali, że utrata zębów może służyć jako wskaźnik przebytej choroby przyzębia. DeStefano i wsp. w badaniach opublikowanych w 1993 r. [4] udowodnili, że aktywna przewlekła choroba przyzębia zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej o 25% w porównaniu do osób zdrowych. Wnioski te potwierdzili Meurman i wsp. [5] na podstawie przeprowadzonej metaanalizy. U osób chorujących na zapalenie przyzębia ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej wzrastało o 20% w porównaniu z grupą kontrolną osób ze zdrowym przyzębiem. Z tych samych badań wynika, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu wśród osób z periodontopatią wzrasta nawet 2,85 razy w porównaniu do grupy kontrolnej.

We wszystkich zapaleniach przyzębia kluczową rolę odgrywają obecne w kieszonkach przyzębnych bakterie beztlenowe, głównie Gram-ujemne. Bakterie należące do tzw. kompleksu czerwonego (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola, Tannerella forsythia*) oraz *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* powodują destrukcję tkanek aparatu zawieszeniowego zębów, ozębnej i kości wyrostka zębodołowego, co w ostateczności prowadzi do utraty zębów. Działanie periopatogenów można podzielić na bezpośrednie, do którego zalicza się wydzielanie enzymów, toksyn, metabolitów uszkadzających tkanki gospodarza, oraz pośrednie – polegające na indukowaniu odpowiedzi immunologiczno-zapalnej organizmu.

Już w latach 90. XX w. zwrócono uwagę na *Porphyromonas gingivalis* – główny patogen przyzębia – jako na potencjalnie niebezpieczny czynnik dla ogólnego stanu zdrowia organizmu. Badania epidemiologiczne skupiły się na udowodnieniu tej zależności. Zaobserwowano obecność bakterii związanej ściśle z jamą ustną w lokalizacjach odległych. U osób chorujących na zapalenie przyzębia, na skutek uszkodzonego nabłonka kieszonki przyzębnej, bakteriemia występuje nie tylko w trakcie i po zabiegach leczniczych na przyzębiu, takich jak skaling czy wygładzenie korzeni (ang. *root planing*), lecz może być powodowana szczotkowaniem zębów i żuciem pokarmów [6]. *Porphyromonas gingivalis* ma wiele czynników wirulencji, dzięki którym staje się patogenny dla tkanek przyzębia, lecz może również indukować i wzmacniać ogólny stan zapalny. Należą do nich m.in. kapsuła, czynniki przylegania, lipopolisacharyd (LPS), bioaktywne produkty metabolizmu i cały szereg enzymów proteolitycznych.

Obecność kapsuły sprawia, że bakterie stają się bardziej oporne na fagocytozę, więc zwiększa się ich przeżywalność. Na modelu zwierzęcym udowodniono, że szczepy bakteryjne mające kapsułę są odpowiedzialne za wywołanie rozległych owrzodzeń tkanek, podczas gdy szczepy bez kapsuły były w stanie wywołać jedynie niewielkie lokalne ropnie [7].

Fimbrie są kluczowe dla kolonizacji kieszonek przyzębnych przez *Porphyromonas gingivalis*, gdyż sprzyjają adhezji bakterii do docelowych struktur oraz umożliwiają inwazję bakterii do wnętrza komórek (np. nabłonka, fibroblastów, makrofagów). W procesie adhezji *Porphyromonas gingivalis* wykorzystuje białka komórek gospodarza (np. integryny $\alpha5\beta1$ oraz $\beta2$), które łączą się z fimbriami, a następnie przez mostki lipidowe bakteria wnika do wnętrza komórki, zaburzając jej homeostazę [8]. Fimbrie wywołują również odpowiedź zapalną gospodarza poprzez ekspresję komórkowych molekuł adhezyjnych czy indukcję wydzielania cytokin prozapalnych przez uaktywnienie receptora *toll-like 2* (TLR2) [9]. Najnowsze badania przeprowadzone przez duńskich naukowców sugerują, że dzięki zdolności adherencji, komórki *Porphyromonas gingivalis* mogą przyłączać się do krwinek czerwonych i w ten sposób pokonywać duże odległości w naczyniach krwionośnych, a także chronić się przed fagocytami krążącymi we krwi [10].

Lipopolisacharyd, główny składnik błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych, uwalniany w wyniku rozpadu tych bakterii, jest jednym z silniejszych związków aktywujących układ immunologiczny i proces zapalny. Ma zdolność reagowania z cząsteczkami o charakterze receptorów na powierzchni komórek gospodarza. Do cząsteczek tych należą receptory CD14, które rozpoznają kompleksy LPS–białko LBP (ang. *lipopolysaccharide binding protein*), receptory *toll-like* (TLR2 i TLR4), receptory wymiatające (ang. *scavenger receptors*), $\beta2$-integryny, selektyny. Związanie LPS bakterii z receptorami gospodarza prowadzi do wyzwolenia kaskady wewnątrzkomórkowych sygnałów i w konsekwencji do aktywacji komórek i uwalniania przez nie interleukin (IL) IL-1β, IL-8, czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. *tumor necrosis factor* – TNF-α), prostaglandyny E2 (PGE2), białka chemotaktycznego monocytów (ang. *monocyte chemotactic protein-1* – MCP-1) oraz enzymów proteolitycznych – metaloproteinaz (ang. *matrix metalloproteinase* – MMP) [11].

Proteazy cysteinowe – gingipainy, są odpowiedzialne za 85% aktywności proteolitycznej *Porphyromonas gingivalis*. Ponadto wpływają na adherencję bakterii, gdyż umożliwiają dojrzewanie fimbryliny, a więc odpowiadają za funkcjonowanie fimbrii. Wykazują także powinowactwo do niektórych białek macierzy zewnątrzkomórkowej, mogą wiązać się

np. z fibronektyną, lamininami, fibrynogenem, kolagenem typu V, a nawet z komórkami nabłonka i fibroblastami, co warunkuje najprawdopodobniej przyleganie *Porphyromonas gingivalis* do powierzchni tych komórek [12]. Każdy patogen wnikający do organizmu wywołuje jego odpowiedź immunologiczną. Właśnie dzięki gingipainom *Porphyromonas gingivalis* skutecznie unika wielu mechanizmów obrony gospodarza, co umożliwia systematyczny postęp infekcji. Gingipainy, niszcząc składnik C3 dopełniacza, uniemożliwiają bakteriolizę, zaburzają opsonizację patogenów, upośledzają chemotaksję granulocytów obojętnochłonnych do miejsc zaatakowanych przez *Porphyromonas gingivalis*. Natomiast poprzez niszczenie receptora dla C5a gingipainy chronią bakterię przed fagocytozą przez leukocyty, które są stymulowane właśnie przez składnik C5a dopełniacza [12].

Poprzez zsynchronizowane działanie wyżej wymienionych czynników wirulencji *Porphyromonas gingivalis* ma wpływ na stan ogólny organizmu. W badaniach z 2003 r. Pussinen i wsp. [13] zaobserwowali zwiększony poziom przeciwciał immunoglobuliny G (IgG) przeciw *Porphyromonas gingivalis* u pacjentów z chorobą wieńcową w porównaniu z pacjentami zdrowymi. Z kolei Amar i wsp. [14] stwierdzili, że bakteriemia w aktywnej chorobie przyzębia lub w czasie jej leczenia, z obecnością *Porphyromonas gingivalis* we krwi, nie jest wystarczającym warunkiem do rozwoju blaszki miażdżycowej. Aby doszło do zmian miażdżycowych w śródbłonku tętnic, konieczna jest bakteriemia oraz inwazja bakterii do komórek endotelium. Deshpande i wsp. już w 1998 r. udowodnili, że *Porphyromonas gingivalis* posiada zdolność inwazji komórek śródbłonka naczyń [15]. Wielu autorów udokumentowało obecność *Porphyromonas gingivalis* w blaszce miażdżycowej [16]. W badaniach przeprowadzonych na hodowlach komórek Dorn i wsp. [17] udowodnili, że patogeny przyzębia, w tym *Porphyromonas gingivalis*, są w stanie wnikać nie tylko do komórek śródbłonka naczyniowego, lecz również do komórek mięśni gładkich budujących ściany naczyń. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano zwiększone wydzielanie IL-6 i IL-8 przez komórki śródbłonka zainfekowane *Porphyromonas gingivalis* [18]. Inni autorzy również podkreślają zwiększone stężenie markerów zapalenia w organizmie, związane z obecnością *Porphyromonas gingivalis*. Pejcic i wsp. [19] stwierdzili dodatnią korelację między zwiększonym stężeniem CRP w surowicy a obecnością periopatogenów *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i *Porphyromonas gingivalis* w kieszonkach przyzębnych. Zwiększony poziom CRP jest wyznacznikiem subklinicznej postaci miażdżycy, lecz również predyktorem przyszłych incydentów zawału serca i udaru mózgu. Ponadto może uszkadzać śródbłonek. Białko CRP aktywuje układ dopełniacza i fagocyty. W obecności CRP może dochodzić do zahamowania uwalniania oraz zmniejszenia dostępności biologicznej zarówno NO, jak i prostacykliny, co umożliwia powstawanie środowiska sprzyjającego zapaleniu i tworzeniu zakrzepów.

Badania populacji miasta Bruneck, oceniające m.in. wpływ bakteryjnego LPS na procesy miażdżycowe, dostarczyły pierwszych epidemiologicznych dowodów, że subkliniczna endotoksemia stanowi silny czynnik ryzyka dla powstania i rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych, szczególnie u osób palących. W tych badaniach prospektywnych (trwających 5 lat) udowodniono, że u 40% osób zdrowych na wstępie rozwinęła się miażdżyca tętnic szyjnych spowodowana przewlekłym stanem zapalnym [20]. Kolejni autorzy zaobserwowali dodatnią korelację między obecnym we krwi LPS a całkowitym cholesterolem, trójglicerydami i troponiną. Ujemną korelację obserwowano natomiast między LPS i lipoproteinami o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein* – HDL) [21]. Ponadto w badaniach laboratoryjnych zauważono, że naczynia ludzkie nieobjęte procesem miażdżycowym i komórki mięśni gładkich budujących ściany naczyń tętniczych odpowiadają nawet na bardzo małe stężenie LPS, wydzielając cytokiny, produkując wolne rodniki tlenowe i prezentując zwiększone przyleganie monocytów [22]. Cytokiny uwalniane z monocytów pobudzonych przez LPS mają zdolność stymulacji komórek mięśni gładkich naczyń, powodując wzrost syntezy enzymów proteolitycznych, destabilizujących blaszkę miażdżycową. Endotoksyny bakteryjne można wykryć w surowicy nawet u pacjentów bez aktywnej choroby przyzębia.

W zaatakowanych przez bakterie komórkach śródbłonka dochodzi do zależnej od fimbrii dysregulacji homeostazy, nadmiernej ekspresji powierzchniowych molekuł adhezyjnych, co powoduje zwiększoną diapedezę monocytów do błony wewnętrznej ściany naczynia [23]. Dodatkowo endotoksyna *Porphyromonas gingivalis* – LPS indukuje na komórkach śródbłonka ekspresję MCP-1, które jest silnym chemoatraktantem dla monocytów i również zwiększa ekspresję molekuł przylegania (ICAM-1 i VCAM-1). Skutkiem tych procesów jest także zwiększone przenikanie monocytów do błony wewnętrznej naczynia [18]. Przy obecności zmodyfikowanych cząsteczek lipoprotein o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein* – LDL) dochodzi do szybkiego powstawania komórek piankowatych i pasm tłuszczowych. W badaniach *in vitro,* przeprowadzonych przez Kuramitsu i wsp. w 2003 r. [24], ludzkie komórki śródbłonka i mysie makrofagi poddano działaniu *Porphyromonas gingivalis* w obecności LDL. Zaobserwowano pojawienie się komórek piankowatych, powstających z makrofagów na skutek oddziaływania LPS bakteryjnego. Lipopolisacharyd stymuluje też makrofagi obecne w błonie wewnętrznej ściany naczynia do wydzielania metaloproteinaz mających zdolność modyfikacji LDL. Zmodyfikowane LDL są rozpoznawane i wychwytywane przez makrofagi.

Dodatkowy mechanizm indukcji powstawania komórek piankowatych został opisany przez zespół Miyakawa i wsp. [25], którzy udowodnili, że także gingipainy mają zdolność przekształcania cząsteczek LDL w formę, która jest wychwytywana przez makrofagi. Jednocześnie stwierdzono, że inne patogeny przyzębia nie wywołują takiej metamorfozy cząsteczek LDL. Można więc wysnuć przypuszczenie, że proces powstawania pasm tłuszczowych może być indukowany oddziaływaniem *Porphyromonas gingivalis*.

Badania laboratoryjne wykazały, że proteazy cysteinowe *Porphyromonas gingivalis* są w stanie wywołać dysfunkcję śródbłonka, czyli bezpośrednio przyczynić się do

indukcji zmian miażdżycowych. Poprzez niszczenie molekuł przylegania na powierzchni komórek endotelium gingipainy zwiększają przepuszczalność bariery, jaką stanowią komórki śródbłonka naczyniowego, co powoduje zwiększone przenikanie neutrofilów i zaostrzenie stanu zapalnego [26]. Na skutek działania gingipain dochodzi również do niszczenia α-tubuliny, białka budującego mikrotubule w komórkach śródbłonka. Prowadzi to do zaburzenia morfologii tych komórek i może przyczyniać się do ich apoptozy. Dodatkowo niszczeniu ulegają β1-integryny i kadheryny, białka błonowe odpowiedzialne za przyleganie między komórkami tego samego rodzaju, co sprawia, że komórki endotelium oddzielają się od siebie, jak również od macierzy zewnątrzkomórkowej. Skutkiem tego jest brak odżywiania komórek śródbłonka i ich apoptoza (gr. *anoikis*) [27].

Naukowcy japońscy wykryli, że proteazy cysteinowe *Porphyromonas gingivalis* są odpowiedzialne za niszczenie trombomoduliny – białka obecnego na powierzchni komórek śródbłonka naczyń i odpowiedzialnego za hamowanie krzepnięcia. Może to doprowadzić do pojawienia się w naczyniach ognisk krzepnięcia oraz stanu zapalnego [28]. Co więcej, budowa gingipain umożliwia wywołanie przez *Porphyromonas gingivalis* zjawiska aglutynacji erytrocytów. Udowodniono również zdolność *Porphyromonas gingivalis* do wywoływania agregacji płytek krwi. Odpowiedzialne za nią są pęcherzyki komórkowe bakterii, w których obecne są: LPS, proteazy cysteinowe, hemaglutyniny [12]. Przeprowadzono liczne badania mające na celu znalezienie konkretnego czynnika odpowiedzialnego za agregację płytek i stwierdzono, że dzięki obecnej w cząsteczkach gingipain domeny *hemagglutinin/adhesin*, która jest także obecna w powierzchniowych hemaglutyninach bakterii, *Porphyromonas gingivalis* wywołuje agregację płytek krwi w osoczu bogatopłytkowym [29]. Ponadto w badaniach laboratoryjnych udowodniono, że komórki mięśni gładkich budujących ściany naczyń zainfekowane *Porphyromonas gingivalis* zmniejszają znacznie produkcję inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI), który wykazuje działanie hamujące krzepnięcie [30].

Kolejnym mechanizmem mogącym doprowadzić do uszkodzenia śródbłonka naczyniowego jest reakcja immunologiczna skierowana przeciwko bakteryjnym białkom szoku termicznego o masie cząsteczkowej 65 kDa, które są homologiczne z ludzkim mitochondrialnym HSP o masie cząsteczkowej 60 kDa. Udowodniono, że komórki śródbłonka narażone na kontakt z endotoksynami lub niekorzystnymi siłami mechanicznymi, takimi jak zwiększone ciśnienie krwi, produkują białko HSP 60. Również bakterie, które muszą zmierzyć się z mechanizmami obronnymi organizmu gospodarza, produkują białko podobne do ludzkiego HSP 60 [31]. Prawdopodobne jest, że przeciwciała wytworzone przeciw białku bakterii reagują krzyżowo i wiążą się również z ludzkim białkiem HSP 60, a powstałe w ten sposób kompleksy immunologiczne aktywują układ dopełniacza, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia komórek endotelium [32].

Zależność między periopatogenami a ryzykiem miażdżycy i jej powikłań potwierdzają badania na zwierzętach. Li i wsp., w badaniach opublikowanych w 2002 r. [33], wszczepili dożylnie bakterie *Porphyromonas gingivalis* myszom o małej skłonności do miażdżycy. U zwierząt tych obserwowano znaczne nasilenie aterogenezy w porównaniu z grupą kontrolną. Podobne wyniki uzyskał zespół Lalla i wsp. [34], którzy podawali *Porphyromonas gingivalis* doustnie myszom o niewielkiej skłonności do miażdżycy. U zwierząt tych obserwowano najpierw wystąpienie choroby przyzębia, a w dalszej kolejności pojawienie się we krwi markerów zapalenia i zmian miażdżycowych w tętnicach. Podobne badania wykonali Gibson i wsp. [35], jednak poza inwazyjnymi szczepami *Porphyromonas gingivalis* myszom podano doustnie także bakterie pozbawione fimbrii. Zauważono, że tylko u osobników, którym podano w pełni inwazyjne bakterie mające fimbrie, pojawiły się w aorcie blaszki miażdżycowe. Zwiększoną aterogenezę i akumulację lipidów zaobserwowano także u królików karmionych dietą wysokotłuszczową i zakażonych *Porphyromonas gingivalis*

Tab. I. Działanie *Porphyromonas gingivalis* na śródbłonek naczyń i proces miażdżycowy (według Chun i wsp. [39], zmodyfikowane)

Etapy choroby miażdżycowej	Działanie *Porphyromonas gingivalis*	Piśmiennictwo
bezpośrednie działanie	inwazja komórek śródbłonka naczyniowego	15
zapoczątkowanie powstania blaszki miażdżycowej	aktywacja komórek fagocytujących	40
	wpływ na zwiększone stężenie lipidów w surowicy, upośledzenie funkcji fagocytów jednojądrzastych	41
	indukcja ekspresji białka chemotaktycznego monocytów typu 1 (MCP-1)	18
indukcja cytokin prozapalnych	PGE2, IL-1β, TNF-α obecne podczas zapalenia przyzębia osiągają stężenia znaczące ogólnie	42
		43
zwiększenie stężenia CRP	zwiększone stężenia w surowicy i w blaszkach miażdżycowych	19
akumulacja lipidów, powstawanie pasm tłuszczowych	złogi lipidów w aorcie królików po podaniu *Porphyromonas gingivalis*	36
odpowiedź immunologiczna na białko HSP 60, homologiczne z białkiem ludzkim	reakcja krzyżowa przeciwciał skierowanych przeciw bakteryjnemu białku HSP 60	32
destabilizacja blaszki miażdżycowej	wywołanie agregacji płytek krwi	12
produkcja metaloproteinaz macierzy (MMPs)	wzmożenie stanu zapalnego wewnątrz blaszki miażdżycowej i osłabienie pokrywy włóknistej	44

doustnie [36]. Poziom lipidów był znacząco większy u zwierząt z indukowanym *periodontitis* w porównaniu z królikami karmionymi pokarmem wysokotłuszczowym, bez zapalenia przyzębia. Pozwala to przypuszczać, że toczący się proces zapalny przyzębia wpływa na gospodarkę tłuszczową organizmu. Natomiast w badaniach przeprowadzonych w 2005 r. przez Brodala i wsp. [37] zaobserwowano, że powtarzająca się bakteriemia z udziałem *Porphyromonas gingivalis* wpływa na pojawienie się blaszek miażdżycowych u świń karmionych pokarmem z niską zawartością cholesterolu, natomiast u zwierząt na diecie wysokotłuszczowej nasila już istniejące zmiany miażdżycowe. W badaniach przeprowadzonych na szczurach Kubota i wsp. [38], po podskórnym wszczepieniu bakterii *Porphyromonas gingivalis* nie zaobserwowano zmian w ścianach naczyń. Jednakże 2 tygodnie po zakończeniu infuzji bakterii u 33% osobników, a 4 tygodnie po zakończeniu u 55% szczurów zaobserwowano tworzenie się zakrzepów w próbkach naczyń pobranych do badania. W grupie kontrolnej szczurów skrzepliny nie występowały.

Przedstawiony powyżej przegląd piśmiennictwa dowodzi, że toczące się zapalenie przyzębia z obecnością *Porphyromonas gingivalis* w kieszonkach przyzębnych może stanowić realne ryzyko dla pacjentów zagrożonych miażdżycą tętnic i chorobami będącymi jej powikłaniami.

Możliwy wpływ *Porphyromonas gingivalis* na wszystkie etapy aterogenezy skrótowo przedstawiono w tabeli I.

Piśmiennictwo

1. Shi Y, Tokunaga O. Herpesvirus (HSV-1, EBV and CMV) infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue. Pathol Int 2002; 52: 31-39.
2. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. J Periodontol 2006; 77: 1173-1178.
3. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Papapanou PN, Sacco RL; Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). Stroke 2003; 34: 2120-2125.
4. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ 1993; 306: 688-691.
5. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. Crit Rev Oral Biol Med 2004; 15: 403-413.
6. Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF, Castillo DM, Aya MR, Barón A, Hurtado PA. Periodontopathic microorganisms in peripheric blood after scaling and root planing. J Clin Periodontol 2007; 34: 873-879.
7. Laine ML, van Winkelhoff AJ. Virulence of six capsular serotypes of Porphyromonas gingivalis in a mouse model. Oral Microbiol Immunol 1998; 13: 322-325.
8. Tsuda K, Furuta N, Inaba H, Kawai S, Hanada K, Yoshimori T, Amano A. Functional analysis of alpha5beta1 integrin and lipid rafts in invasion of epithelial cells by Porphyromonas gingivalis using fluorescent beads coated with bacterial membrane vesicles. Cell Struct Funct 2008; 33: 123-132.
9. Davey M, Liu X, Ukai T, Jain V, Gudino C, Gibson FC 3rd, Golenbock D, Visintin A, Genco CA. Bacterial fimbriae stimulate proinflammatory activation in the endothelium through distinct TLRs. J Immunol 2008; 180: 2187-2195.
10. Belstrøm D, Holmstrup P, Damgaard C, Borch TS, Skjødt MO, Bendtzen K, Nielsen CH. The atherogenic bacterium Porphyromonas gingivalis evades circulating phagocytes by adhering to erythrocytes. Infect Immun 2011; 79: 1559-1565.
11. Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 1433-1439.
12. Guo Y, Nguyen KA, Potempa J. Dichotomy of gingipains action as virulence factors: from cleaving substrates with the precision of a surgeon's knife to a meat chopper-like brutal degradation of proteins. Periodontol 2000 2010; 54: 15-44.
13. Pussinen PJ, Jousilahti P, Alfthan G, Palosuo T, Asikainen S, Salomaa V. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1250-1254.
14. Amar S, Wu SC, Madan M. Is Porphyromonas gingivalis cell invasion required for atherogenesis? Pharmacotherapeutic implications. J Immunol 2009; 182: 1584-1592.
15. Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by Porphyromonas gingivalis. Infect Immun 1998; 66: 5337-5343.
16. Zaremba M, Górska R, Suwalski P, Kowalski J. Evaluation of the incidence of periodontitis-associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. J Periodontol 2007; 78: 322-327.
17. Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. Infect Immun 1999; 67: 5792-5798.
18. Roth GA, Moser B, Roth-Walter F, Giacona MB, Harja E, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E. Infection with a periodontal pathogen increases mononuclear cell adhesion to human aortic endothelial cells. Atherosclerosis 2007; 190: 271-281.
19. Pejcic A, Kesic LJ, Milasin J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 30: 407-414.
20. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, Muggeo M, Xu Q, Wick G, Poewe W, Willeit J. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. Circulation 2001; 103: 1064-1070.
21. Goteiner D, Craig RG, Ashmen R, Janal MN, Eskin B, Lehrman N. Endotoxin levels are associated with high-density lipoprotein, triglycerides, and troponin in patients with acute coronary syndrome and angina: possible contributions from periodontal sources. J Periodontol 2008; 79: 2331-2339.
22. Rice JB, Stoll LL, Li WG, Denning GM, Weydert J, Charipar E, Richenbacher WE, Miller FJ Jr, Weintraub NL. Low-level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1576-1582.
23. Khlgatian M, Nassar H, Chou HH, Gibson FC 3rd, Genco CA. Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in Porphyromonas gingivalis-infected endothelial cells. Infect Immun 2002; 70: 257-267.
24. Kuramitsu HK, Kang IC, Qi M. Interactions of Porphyromonas gingivalis with host cells: implications for cardiovascular diseases. J Periodontol 2003; 74: 85-89.
25. Miyakawa H, Honma K, Qi M, Kuramitsu HK. Interaction of Porphyromonas gingivalis with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. J Periodontal Res 2004; 39: 1-9.
26. Yun PL, Decarlo AA, Chapple CC, Hunter N. Functional implication of the hydrolysis of platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (CD31) by gingipains of Porphyromonas gingivalis for the pathology of periodontal disease. Infect Immun 2005; 73: 1386-1398.
27. Sheets SM, Potempa J, Travis J, Casiano CA, Fletcher HM. Gingipains from Porphyromonas gingivalis W83 induce cell adhesion molecule cleavage and apoptosis in endothelial cells. Infect Immun 2005; 73: 1543-1552.
28. Inomata M, Ishihara Y, Matsuyama T, Imamura T, Maruyama I, Noguchi T, Matsushita K. Degradation of vascular endothelial thrombomodulin by arginine- and lysine-specific cysteine proteases from Porphyromonas gingivalis. J Periodontol 2009; 80: 1511-1517.
29. Naito M, Sakai E, Shi Y, Ideguchi H, Shoji M, Ohara N, Yamamoto K, Nakayama K. Porphyromonas gingivalis-induced platelet aggregation in plasma depends on Hgp44 adhesin but not Rgp proteinase. Mol Microbiol 2006; 59: 152-167.
30. Roth GA, Aumayr K, Giacona MB, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E. Porphyromonas gingivalis infection and prothrombotic effects in human aortic smooth muscle cells. Thromb Res 2009; 123: 780-784.
31. Goulhen F, Grenier D, Mayrand D. Oral microbial heat-shock proteins and their potential contributions to infections. Crit Rev Oral Biol Med 2003; 14: 399-412.
32. Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM, Hasan A, Walker PJ, West MJ, Cullinan MP, Seymour GJ. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. Oral Microbiol Immunol 2005; 20: 296-302.
33. Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. Circulation 2002; 105: 861-867.
34. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papapanou PN, Schmidt AM. Oral infection with a periodontal pathogen

accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1405-1411.
35. Gibson FC 3rd, Hong C, Chou HH, Yumoto H, Chen J, Lien E, Wong J, Genco CA. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation 2004; 109: 2801-2806.
36. Jain A, Batista EL Jr, Serhan C, Stahl GL, Van Dyke TE. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. Infect Immun 2003; 71: 6012-6018.
37. Brodala N, Merricks EP, Bellinger DA, Damrongsri D, Offenbacher S, Beck J, Madianos P, Sotres D, Chang YL, Koch G, Nichols TC. Porphyromonas gingivalis bacteremia induces coronary and aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1446-1451.
38. Kubota T, Inoue Y, Iwai T, Kurihara N, Huang Y, Umeda M. Arterial thrombosis after intravenous infusion of oral bacterium in a rat model. Ann Vasc Surg 2008; 22: 412-416.
39. Chun YH, Chun KR, Olguin D, Wang HL. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. J Periodontal Res 2005; 40: 87-95.
40. Giacona MB, Papapanou PN, Lamster IB, Rong LL, D'Agati VD, Schmidt AM, Lalla E. Porphyromonas gingivalis induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. FEMS Microbiol Lett 2004; 241: 95-101.
41. Cutler CW, Iacopino AM. Periodontal disease: links with serum lipid/ triglyceride levels? Review and new data. J Int Acad Periodontol 2003; 5: 47-51.
42. Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2003; 30: 1046-1052.
43. Andrukhov O, Ulm C, Reischl H, Nguyen PQ, Matejka M, Rausch-Fan X. Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. J Periodontol 2011; 82: 885-892.
44. Kuramitsu HK, Qi M, Kang IC, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. Ann Periodontol 2001; 6: 41-47.