

Received: 2014.02.07
Accepted: 2014.06.11
Published: 2014.09.17

Rola *Porphyromonas gingivalis* w reumatoidalnym zapaleniu stawów i spondyloartropatiach zapalnych

Role of *Porphyromonas gingivalis* in rheumatoid arthritis and inflammatory spondyloarthropathies

Authors' Contribution:

- A** Study Design
- B** Data Collection
- C** Statistical Analysis
- D** Data Interpretation
- E** Manuscript Preparation
- F** Literature Search
- G** Funds Collection

Katarzyna Białowąs^{1, A, B, E, F}, Jerzy Świerkot^{1, A, B, E, F},
Małgorzata Radwan-Oczko^{2, A, B, E, F}

¹ Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

² Zakład Patologii Jamy Ustnej Katedry Periodontologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Najnowsze badania potwierdzają związek reumatoidalnego zapalenia stawów z chorobą zapalną przyzębia. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) częściej występuje przewlekłe zapalenie przyzębia i częściej o bardziej nasilonym przebiegu. Zarówno RZS jak i choroba zapalna przyzębia wykazują podobny patomechanizm i czynniki ryzyka. Odpowiedź immunologiczna przeciwko cytrulinowanym białkom jest podstawowym elementem w patogenezie RZS, niespotykanym w innych chorobach. *Porphyromonas gingivalis*, główny periopatogen związany z etiologią przewlekłego zapalenia przyzębia, jako jedyna poznana dotychczas bakteria wytwarza enzym, deiminazę peptydyloargininową, który umożliwia cytrulinację białek. Ten drobnoustrój prawdopodobnie pełni istotną rolę w patogenezie RZS ze względu na zdolność do cytrulinacji białek własnych i gospodarza, co może spowodować utratę tolerancji immunologicznej. Kilka badań epidemiologicznych wskazuje również na możliwy związek choroby zapalnej przyzębia ze spondyloartropatiami.

Słowa kluczowe:

Porphyromonas gingivalis • reumatoidalne zapalenie stawów • zapalenie przyzębia • spondyloartropatie • cytrulinacja

Summary

The most recent studies confirm the link between rheumatoid arthritis (RA) and periodontal disease. RA patients have higher prevalence of chronic periodontitis and periodontal disease is often more severe in these patients. Both RA and PD show similar pathophysiological mechanisms and risk factors. Autoimmunity to citrullinated peptides is the primary element in the pathogenesis of RA, not found in other diseases. *Porphyromonas gingivalis*, the major periodontal pathogen associated with the etiology of chronic periodontitis, is the only bacterium currently known to produce the enzyme peptidylarginine deiminase (PAD) allowing protein citrullination. This bacterium likely fulfils a significant role in the pathogenesis of RA due to its capacity for citrullination of its own protein and host peptides, which may result in a loss of immune tolerance. A few epidemiological studies also indicate the potential link between spondyloarthropathies and periodontal disease.

Keywords:

Porphyromonas gingivalis • rheumatoid arthritis • periodontitis • spondyloarthropathies • citrullination

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1121846>

Word count: 2756

Tables: 1

Figures: 1

References: 70

Adres autorki: lek.med. Katarzyna Białowas, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; e-mail: katarzyna.bialowas@interia.pl

REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) należy do grupy przewlekłych układowych chorób tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Częstość występowania RZS wynosi 0,5-1%. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem stawów, najczęściej symetrycznym, zmianami pozastawowymi z częstymi powikłaniami układowymi. W wyniku toczącego się stanu zapalnego dochodzi do destrukcji struktur stawów i nieodwracalnych deformacji, co w konsekwencji prowadzi do niepełnosprawności, kalectwa i obniżenia jakości życia chorych. Obecnie, mimo znacznego postępu jaki się dokonał w leczeniu RZS (stosowanie klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby i leków biologicznych), tylko części chorym udaje się zahamować progresję zmian strukturalnych stawów i uzyskać remisję choroby.

ETIOPATOGENEZA REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Przyczyna RZS pozostaje nieznana. Przypuszcza się, że w rozwoju choroby biorą udział czynniki genetyczne i środowiskowe. Udział czynników genetycznych w ogólnym ryzyku zachorowania na RZS wynosi około 60%, przy czym podkreśla się wpływ wielu genów. Najlepiej poznany czynnikiem genetycznym związanym z etiologią RZS jest polimorfizm regionu HLA-DRB1 głównego układu zgodności tkankowej MHC. Różne podtypy HLA-DRB1 zawierają powtarzającą się sekwencję aminokwasów w trzecim regionie hiperzmiennym łańcucha, określaną mianem wspólnego epitopu (shared epitop - SE) [64]. Istnieje kilka teorii tłumaczących wpływ wspólnego epitopu na zwiększone ryzyko rozwoju RZS. Jedną z nich wskazuje na możliwą rolę zjawiska molekularnej mimikry – podobieństwo między wspólnym epitopem a antygenami wirusowymi lub bakteryjnymi może spowodować powstawanie nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko własnym białkom. Sugeruje się również, że jedynie cząsteczki HLA-DR zawierające wspólny epitop mogą prezentować antygeny komórkom układu immunologicznego. Co więcej badania potwierdzają, że u chorych na RZS cytrulinowane białka są prezentowane limfocytom T przez cząsteczki DRSE* [20]. Wspólny epitop odpowiada za predyspozycję genetyczną do zachorowania na RZS w 30-50%. Do innych poznanych czynników genetycznych ryzyka rozwoju RZS zalicza się m.in. polimorfizm genu PTPN22 ko-

dującego niereceptorowe białko fosfatazy tyrozynowej 22 (protein tyrosine phosphatase non receptor-type 22), które uczestniczy w regulacji aktywacji limfocytów T, polimorfizm genu STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4 - przewodnik i aktywator transkrypcji 4) kodującego czynnik transkrypcyjny odgrywający istotną rolę w rozwoju odpowiedzi Th1-komórkowej oraz polimorfizm regionu genów C5/TRAF1 kodujących dwa białka: czynnik 1 związany z receptorem TNF (TNF receptor - associated factor 1 - TRAF1) i komponent 5 dopełniacza (complement component 5 - C5) [12]. W etiopatogenezie RZS mogą również być istotne geny kodujące deiminazy peptydyloargininowe (peptidylarginine deiminase - PAD) PAD 2 i PAD 4 odpowiedzialne za potranslacyjną cytrulinację białek w błonie maziowej i tworzenie autoantygenów [15,23].

Wśród czynników środowiskowych wpływających na rozwój RZS najbardziej rozpoznany jest palenie tytoniu [28]. Badania wskazują, że osoby ze wspólnym epitopem, palące papierosy mają dodatkowo większe ryzyko rozwoju RZS [53]. Ponadto palenie tytoniu może predysponować do rozwoju bardziej agresywnej postaci choroby z wczesnym występowaniem nadżerek [60]. Badania potwierdzają również, że u palaczy tytoniu obserwuje się obecność cytrulinowanych białek w popłuczynach oskrzelowych i zwiększoną ekspresję deiminazy peptydyloargininowej typu 2 w komórkach nabłonkowych oskrzeli [35]. W związku z tym sugeruje się, że palenie papierosów przez wpływ na cytrulinację białek i tworzenie nowych antygenów może mieć znaczenie w rozwoju odpowiedzi immunologicznej u chorych predysponowanych do rozwoju RZS.

Niektórzy podkreślają również rolę zakażenia w rozwoju RZS. Wśród potencjalnych czynników infekcyjnych związanych z etiologią choroby wymienia się wirus Epsteina-Barr i bakterie (*Proteus mirabilis*, gatunki *Mycoplasma*) [17,21,27]. W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie wzbudza *Porphyromonas gingivalis*, periopatogen związany z destrukcyjno-zapalną chorobą przyzębia.

Przeciwciała przeciwko cytrulinowanym białkom (anticitrullinated protein antibodies - ACPA) odgrywają bardzo istotną rolę w patomechanizmie RZS. Cytrulinacja, katalizowana przez deiminazę peptydyloargininową, jest potranslacyjną modyfikacją białek, polegającą na prze-

kształceniu dodatniej reszty argininy w obojętną cytrulinę. Przez zmniejszenie całkowitego ładunku cząsteczki cytrulinacja może się przyczynić do zmiany struktury trzeciorzędowej i właściwości cytrulinowanych białek. Dotychczas odkryto pięć izoform deiminazy peptydyl-argininowej u ludzi: PAD1, PAD2, PAD3, PAD4 i PAD6. Szczególnie zainteresowanie wzbudzają PAD2 i PAD4, ulegające ekspresji w zapalnie zmienionej błonie maziowej i płynie stawowym [23,32]. Do białek ulegających cytrulinacji i przeciwko którym są wytwarzane przeciwciała w RZS należą m.in. kolagen typu II, fibrynogen/fibryna, wimentyna oraz α -enolaza. Kolagen typu II jest składnikiem chrząstki stawowej i należy do grupy potencjalnych autoantygenów w RZS. Fibrynogen, inne cytrulinowane białko związane z patogenezą RZS, należy do grupy czynników krzepnięcia krwi. Jest przekształcany w fibrynę (włóknik) w procesie krzepnięcia. Cytrulinacja fibrynogenu hamuje katalizowaną przez trombinę polimeryzację fibryny i tworzenie skrzepu [49]. Przypuszcza się, że cytrulinacja fibryny może również zaburzać proces fibrylizacji ze względu na zastąpienie reszt argininy resztami cytrulinowanymi w miejscu, w którym białko to jest rozcinane przez plazminę [65]. Zaburzenia degradacji włóknika mogą spowodować jego odkładanie się w błonie maziowej, co ma znaczenie w patogenezie RZS [67]. Wimentyna, białko cytoszkieletu wchodzące w skład filamentów pośrednich, to białko ulegające cytrulinacji. Badania wykazują, że wimentyna bierze udział w procesie apoptozy komórki, co może mieć również istotne znaczenie w patogenezie RZS [13,69]. α -Enolaza, enzym o wielorakich funkcjach, katalizuje przemianę 2-fosfoglicerynianu w fosfoenolopirogronian podczas glikolizy. Dzięki występowaniu na powierzchni komórki i zdolności wiązania plazminogenu uczestniczy także w fibrylizacji i migracji komórek zapalnych [54,68]. Obecnie wzbudza coraz większe zainteresowanie ze względu na wykrycie częściej homologii w sekwencji aminokwasów ludzkiej α -enolazy i bakteryjnego enzymu izolowanego z periopatogenu *P. gingivalis* [34]. Sugeruje się również, że cytrulinacja α -enolazy, przez zmianę jej struktury i właściwości może zaburzać proces fibrylizacji i prowadzić do charakterystycznego dla RZS odkładania włóknika w błonie maziowej, podobnie jak w cytrulinacji fibryny [65].

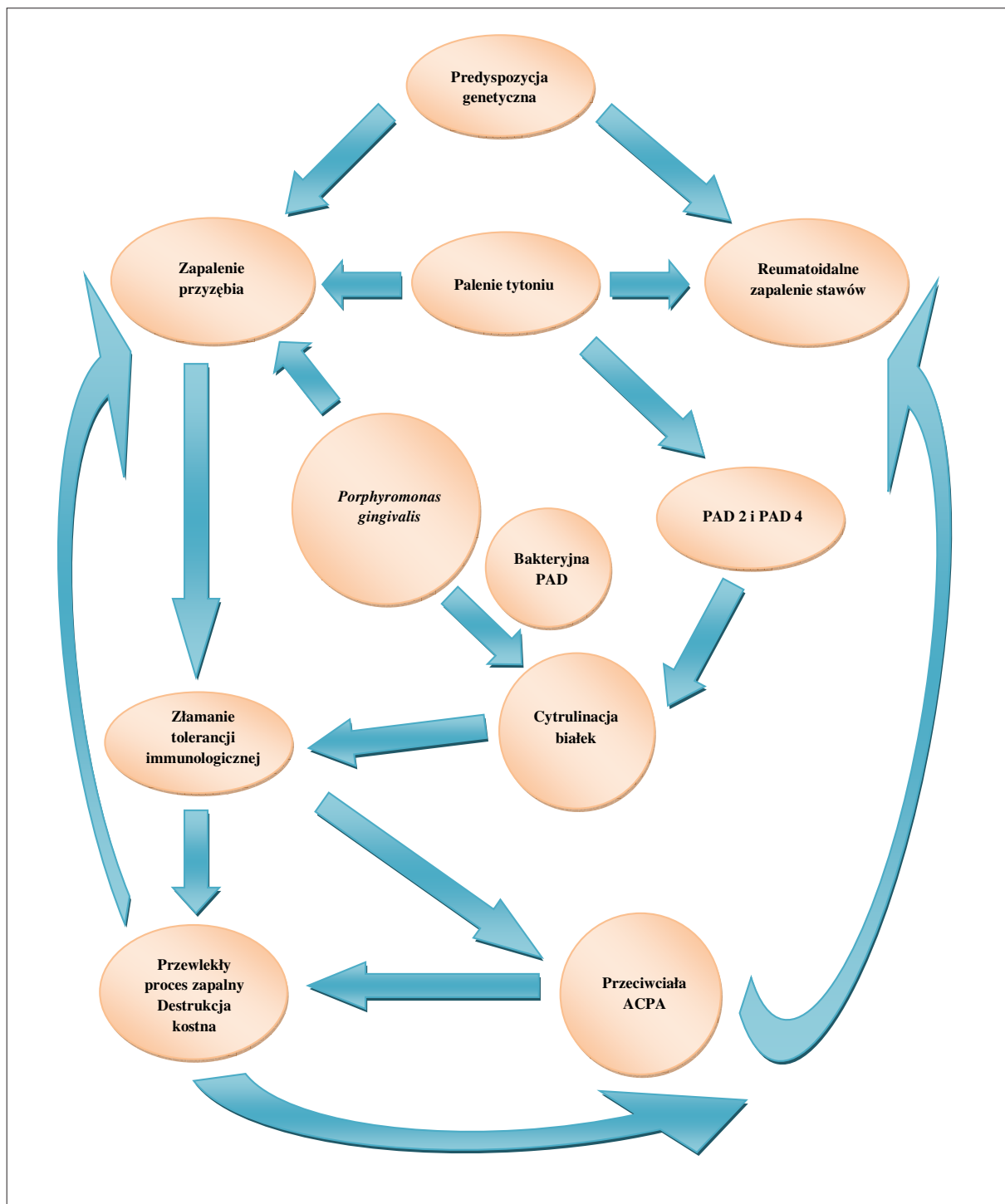
Cytrulinacja białek jest częścią fizjologicznych procesów, takich jak reakcja zapalna czy różnicowanie się komórek naskórka [25,36]. Wzmoczoną cytrulinację wykrywa się również w stwardnieniu rozsianym i chorobie Alzheimera [25]. Jednak odpowiedź immunologiczna przeciwko cytrulinowanym białkom występuje głównie w RZS. Obecnie nie jest pewne dlaczego u chorych na RZS powstają przeciwciała przeciwko cytrulinowanym białkom. Stwierdzenie obecności przeciwciał ACPA może na wiele lat wyprzedzać objawy zapalenia stawów i stanowić czynnik ryzyka rozwoju RZS. Jednocześnie ostatnie badania wykazują również patogenną rolę ACPA w rozwoju RZS. Przeciwciała ACPA pod postacią kompleksów immunologicznych mogą działać prozapalnie aktywując kaskadę dopełniacza lub pobudzając makrofagi w błonie maziowej do wytwarzania cytokin prozapalnych [16,62].

DESTRUKCYJNO-ZAPALNA CHOROBA PRZYŻĘBIA

Płytką bakteryjną nad- i poddziąsłową zawierającą bakterie patogenne tkanek przyzębia jest pierwotnym czynnikiem etiologicznym zapaleń dziąseł i przyzębia. Zapalenie dziąseł jest początkową, odwracalną postacią choroby zapalnej przebiegającą bez utraty tkanek. Zapalenie dziąseł może przejść w zapalenie przyzębia, w którym dochodzi do uszkodzenia i niszczenia tkanek podporowych zęba w tym kości wyrostka zębodołowego. Początkowo w obrazie klinicznym dominuje krwawienie dziąseł związane z zapaleniem, następnie dochodzi do tworzenia kieszonek przyzębnych i ich pogłębiania w wyniku utraty przyczepu nabłonkowego i destrukcji kości. Nielezione przewlekłe zapalenie przyzębia prowadzi do utraty zębów przez zniszczenie struktur przyzębia brzeżnego. Przejście zapalenia dziąseł w zapalenie przyzębia wiąże się ze zmianą flory bakteryjnej w biofilmie: dodatkowo oprócz bakterii Gram-dodatnich zwiększa się liczba beztlenowych bakterii Gram-ujemnych i pojawiają się periopatogeny, takie jak gatunki *Prevotella intermedia* i *P. gingivalis* [18]. Oprócz namnażania się bakterii w płytce poddziąsłowej istotne w patogenezie przewlekłego zapalenia przyzębia są również czynniki środowiskowe i genetyczne predysponujące do rozwoju tej choroby. Wśród czynników sprzyjających wymienia się palenie papierosów, cukrzycę oraz stres emocjonalny [55]. Nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna przeciwko antygenom bakterii rozwijających się w biofilmie przyczynia się do wzmożonej destrukcji kości w wyniku działania enzymów wytwarzanych przez gospodarza [58]. Najnowsze badania wskazują, że w tkankach przyzębia w przebiegu procesu zapalnego stwierdza się obecność cytrulinowanych białek [46]. Wykryto w surowicy u chorych na przewlekłe zapalenie przyzębia przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu białkom (anty-CEP-1) i ich niecytrulinowanemu odpowiednikom (fibrynogen, wimentyna) [51]. Sugeruje się, że niecytrulinowane autoantygeny, takie jak fibrynogen czy wimentyna, mogą obniżyć tolerancję immunologiczną w zapaleniu przyzębia, co prowadzi do powstawania cytrulinowanych autoantygenów, przeciwko którym rozwija się odpowiedź immunologiczna w RZS [51].

PORPHYROMONAS GINGIVALIS

Znanych jest kilkadziesiąt gatunków bakterii wchodzących w skład biofilmu związanych z infekcyjną etiologią przewlekłego zapalenia przyzębia (m.in. *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) [45]. Jednak najlepiej poznanym periopatogেনem jest bakteria *P. gingivalis*, beztlenowa Gram-ujemna pałeczka, która ma wiele cech decydujących o jej zjadliwości [10]. Dzięki fimbriom bakteria może się przyczepiać i wnikać do komórek nabłonka gospodarza [70]. Rzęski bakteryjne mogą pobudzać wytwarzanie cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) i metaloproteinaz (MMP-9) przez komórki gospodarza [4]. Lipopolisacharyd, składnik zewnętrznej błony bakterii uczestniczy w mechanizmach niszczenia struktur przyzębia i pobudza reakcję zapalną [47]. Kapsuła



Ryc. 1. Schemat zależności między reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorobą zapalną przyzębia; ACPA – przeciwiła przeciwko cytrulinowanym białkom, PAD – deiminaza peptydyloargininowa

P. gingivalis spełnia rolę ochronną; szczepy wytwarzające kapsułę są mniej podatne na fagocytozę [61]. *P. gingivalis* syntetyzuje różne rodzaje proteaz cysteinowych (gingipainy), które degradują składniki macierzy zewnątrzkomórkowej. Gingipainy są również odpowiedzialne za wywołanie reakcji prozapalnej i za adhezję do komórek gospodarza [5].

ZWIĄZEK REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW Z CHOROBA ZAPALNĄ PRZYŻĘBIA

Od kilku lat związek RZS z przewlekłą chorobą zapalną przyzębia wzbudza szczególne zainteresowanie (tabela 1, ryc. 1). Większość badań wykazuje, że wśród chorych na RZS częściej niż w zdrowej populacji stwierdza się zapa-

Tabela 1. Cechy wspólne w reumatoidalnym zapaleniu stawów i zapalnej chorobie przyzębia

Cecha wspólna	Choroba	Reumatoidalne zapalenie stawów	Zapalna choroba przyzębia
Wytwarzanie cytokin prozapalnych i metaloproteinaz		+	+
Zwiększenie stosunku RANKL/osteoprotegeryna		+	+
Palenie tytoniu jako czynnik ryzyka		+	+
Wspólny epitop jako czynnik ryzyka		+	+
Cytrulinacja białek		+	+
Powstawanie przeciwciał ACPA		+	+

lenie przyzębia, natomiast u chorych z zapaleniem przyzębia częściej rozwija się RZS [52,57]. U chorych na RZS z długotrwałym przebiegiem choroby jest obserwowany również większy stopień zaawansowania zmian zapalnych w przyzębiu: większe nasilenie krwawienia dziąseł i utrata tkanek przyzębia, w tym kości wyrostka zębodołowego [1,29]. Większa aktywność RZS wyrażona wskaźnikiem DAS28 (Disease Activity Score – DAS28) wiąże się z większą liczbą miejsc objętych zapaleniem przyzębia [33]. Ponadto stopień zaawansowania przewlekłej choroby przyzębia koreluje z obecnością czynnika reumatoidalnego (rheumatoid factor - RF) i przeciwciał przeciwko białkom cytrulinowanym [19]. W niektórych pracach nie potwierdzono zależności między RZS, a chorobą zapalną przyzębia [6]. Te rozbieżności mogą wynikać z różnic w ocenie nasilenia i rozległości choroby przyzębia, stopnia destrukcji tkanek oraz definiowaniu choroby przyzębia na podstawie różnych kryteriów [9]. Na RZS choruje więcej kobiet, a przewlekłą zapalną chorobę przyzębia obserwuje się częściej u mężczyzn, wśród palaczy papierosów dominują mężczyźni.

Zwraca się również uwagę na podobieństwa w patomechanizmie obu chorób. Zarówno w RZS jak i w przewlekłej zapalnej chorobie przyzębia odgrywają istotną rolę prozapalne cytokiny (interleukiny 1, 6, 8, 15, 17, czynnik martwicy nowotworów), białka uczestniczące w metabolizmie kości (ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B pobudzający aktywność osteoklastów i osteoprotegeryna hamująca aktywność osteoklastów) oraz metaloproteinazy rozkładające składniki tkanki łącznej, których wytwarzanie stymulują cytokiny [7,26].

Czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor α - TNF- α), jedna z głównych cytokin zapalnych biorących udział w etiopatogenezie RZS, jest odpowiedzialna za proliferację limfocytów T i B, wytwarzanie metaloproteinaz i prostaglandyn oraz wytwarzanie interleukiny 1. Interleukina 1 (IL-1) pobudza wydzielanie wielu cytokin oraz metaloproteinaz wywołujących destrukcję chrząstki. Leki blokujące działanie czynnika martwicy nowotworów są obecnie stosowane z powodzeniem w terapii RZS. U chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF- α obserwuje się zmniejszenie aktywności choroby, spowolnienie progresji zmian radiologicznych i u 20-30% uzyskuje się remisję

choroby. Zmniejszona miejscowa resorpcja kości może wynikać z wpływu terapii inhibitorem TNF- α na czynniki modulujące metabolizm osteoklastów – osteoprotegerynę i ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (receptor activator for nuclear factor κ B ligand – RANKL) - u chorych leczonych inhibitorami TNF- α wykazano w komórkach synowocytów zwiększoną ekspresję osteoprotegeryny chroniącej przed resorpcją kości [14].

W przewlekłej zapalnej chorobie przyzębia stwierdza się również wytwarzanie prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α i IL-1 odpowiedzialnych za podtrzymywanie stanu zapalnego i resorpcję kości [7,24]. W zapaleniu przyzębia ekspresja w tkankach przyzębia liganda RANKL jest podwyższona, a ekspresja osteoprotegeryny zmniejszona, co może tłumaczyć proces resorpcji tkanki kostnej, podobnie jak w RZS [11]. Udowodniono również, że periopatogeny, takie jak *P. gingivalis* zwiększają ekspresję białka RANKL [8].

Na ryzyko rozwoju obu chorób wpływa występowanie wspólnego epitopu [38]. Palenie papierosów jest znanym czynnikiem środowiskowym predysponującym do rozwoju zarówno RZS, jak i zapalnej choroby przyzębia [2,22].

Związek RZS i choroby zapalnej przyzębia może potwierdzać również to, że leczenie periodontologiczne zapalenia przyzębia u chorych na RZS zmniejsza aktywność choroby wyrażoną DAS 28, obserwuje się również spadek wskaźników zapalenia [3]. Sugeruje się, że zmniejszenie aktywności RZS można wiązać z eliminacją bakteryjnej płytki nazębnej i wyeliminowaniem patogenu potencjalnie odpowiedzialnego za zaburzenia immunologiczne. Ponadto leki biologiczne stosowane w RZS - inhibitory TNF- α - wykazują korzystny wpływ na stopień zaawansowania zmian w przewlekłym zapaleniu przyzębia [40,50]. Niektóre badania wskazują również, że antybiotyki działające na bakterie Gram-ujemne, do których należą bakterie związane z zapaleniem przyzębia, są skuteczne w terapii chorych na RZS odporne na leki modyfikujące przebieg choroby [48].

PORPHYROMONAS GINGIVALIS A REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

W ostatnich latach zwrócono uwagę na możliwą rolę tej bakterii w etiopatogenezie RZS. Niektóre doniesienia

wskazują, że u chorych na RZS można wykryć w płynie stawowym DNA *P. gingivalis*, a w surowicy przeciwciała przeciwko tej bakterii [39,42,44]. Co więcej odpowiedź immunologiczna przeciwko *P. gingivalis* występuje również u osób predysponowanych genetycznie do rozwoju RZS i u których są obecne w surowicy przeciwciała przeciwko cytrulinowanym białkom i czynnik reumatoidalny [43]. Nie wykazano u tych chorych odpowiedzi immunologicznej przeciwko innym periopatogenom związanym z infekcyjną etiologią przewlekłego zapalenia przyzębia [43]. *P. gingivalis*, jako jedyny dotychczas poznany drobno-ustrój, wytwarza deiminazę peptydylo-argininową i wpływa na cytrulinację białek, co może mieć istotne znaczenie w rozwoju odpowiedzi immunologicznej przeciwko cytrulinowanym białkom u chorych na RZS [41,66]. W przeciwieństwie do ludzkiej deiminazy peptydyloargininowej, która przekształca wyłącznie wewnętrzne reszty argininy, enzym tego periopatogenu katalizuje preferencyjnie cytrulinację C-końcowych reszt argininy [41]. *P. gingivalis* wytwarza również gingipainy – proteazy cysteinowe, które hydrolizują wiązania peptydowe od strony argininy i eksponują C-końcowe reszty argininy umożliwiając cytrulinację z udziałem bakteryjnej deiminazy peptydyloargininowej [66]. Dzięki tym enzymom *P. gingivalis* może przeprowadzać cytrulinację zarówno endogennych peptydów, jak i obcych białek. Przypuszcza się, że odmienny mechanizm cytrulinacji białek gospodarza może wywołać powstanie nowych, nieznanych antygenów i obniżyć tolerancję immunologiczną u osób predysponowanych genetycznie [66]. Początkowa odpowiedź immunologiczna może zachodzić w jamie ustnej w przebiegu infekcji *P. gingivalis*, a następnie ulegać wzmocnieniu w zapalnej błonie maziowej stawów, gdzie cytrulinacji mogą ulegać endogenne białka na skutek aktywności ludzkiej deiminazy peptydyloargininowej PAD2 i PAD4 [32]. W wyniku zjawiska rozprzestrzeniania się epitopów może dochodzić do podtrzymywania odpowiedzi układu odpornościowego przeciwko cytrulinowanym autoantygenom. Zwraca się uwagę również na homologię między sekwencją immunodominującego peptydu CEP-1 występującego w cytrulinowanej ludzkiej α -enolazie i α -enolazie wytwarzanej przez *P. gingivalis* [34]. Wskazuje się, że krzyżowa reaktywność przeciwciał wiążących się z tym epitopem może mieć znaczenie w podtrzymywaniu procesu zapalnego toczącego się w stawach [34]. Zważywszy na wcześniejsze badania potwierdzające wybiórczą aktywność bakteryjnej deiminazy wobec C-końcowych reszt argininy intrygującym wydaje się to, że enzym tego periopatogenu może ulegać autocytrulinacji [59]. Autocytrulinacja wewnętrznych reszt argininy umiejscowionych w pobliżu centrum aktywnego enzymu prawdopodobnie powoduje utratę jego funkcji [59]. Najnowsze badania wskazują, że autocytrulinowana bakteryjna deiminaza peptydyloargininowa może być nowym antygenem i powodować rozwój odpowiedzi immunologicznej, takiej samej jak przeciwko innym cytrulinowanym białkom u chorych na RZS [59]. W modelach zwierzęcych również wykazano możliwą rolę *P. gingivalis* w patogenezie RZS – immunizacja transgenicznych myszy bakteryjną α -enolazą powodowała immunologiczną reakcję na antygen i prowadziła do rozwoju zapalenia

stawów [31]. Przeciwciała przeciwko bakteryjnej enolazie wytwarzane u immunizowanych myszy reagowały również z ludzką enolazą, co może potwierdzać hipotezę o krzyżowej reaktywności przeciwciał [31].

SPONDYLOARTROPATIE ZAPALNE

Spondyloartropatie zapalne (SpZ) to grupa przewlekłych, reumatycznych chorób, w których zapalenie obejmuje stawy krzyżowo-biodrowe, szkielet osiowy, stawy obwodowe, przyczepy ścięgna i struktury pozastawowe, takie jak skóra, jelita, oczy, układ krążenia. Należą do tej grupy m.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, zapalenia stawów w przebiegu zapalnych chorób jelit. Według najnowszych kryteriów klasyfikacyjnych wyróżniamy spondyloartropatie osiowe i obwodowe. W etiopatogenezie spondyloartropatii zapalnych zwraca się uwagę na rolę antygeny HLA-B27, który występuje u 40-90% chorych. Zapalenie stawów kręgosłupa, które jest objawem wiodącym w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i może występować również w innych spondyloartropatiach, często prowadzi do niepełnosprawności chorych. Współistniejące zmiany narządowe znacznie pogarszają rokowanie.

SPONDYLOARTROPATIE ZAPALNE I ICH ZWIĄZEK Z CHOROBA ZAPALNĄ PRZYŻĘBIA

Obecnie zwraca się również uwagę na możliwy związek spondyloartropatii zapalnych i przewlekłego zapalenia przyzębia. Najnowsze badania wykazują, że u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa częściej występuje choroba zapalna przyzębia, co potwierdzają również badania populacyjne prowadzone na szeroką skalę [30,56]. U chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, stwierdza się większy stopień zaawansowania zapalenia przyzębia [63]. Co więcej u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów odkryto również obecność DNA *P. gingivalis* w płynie stawowym podobnie jak w reumatoidalnym zapaleniu stawów [44].

Potrzebne są dalsze badania, by wyjaśnić zależność między spondyloartropatiami zapalnymi, zapaleniem przyzębia i infekcją *P. gingivalis*.

PODSUMOWANIE

Postęp badań nad patogenezą RZS umożliwił rozwój leków antycytokinowych, jednak nie są one skuteczne u wszystkich chorych. Liczne doniesienia potwierdzają związek RZS i choroby zapalnej przyzębia. Odkrycie deiminazy peptydyloargininowej wytwarzanej przez *P. gingivalis*, mającej zdolność do cytrulinacji własnych białek i białek gospodarza wskazuje na możliwą rolę tego periopatogenu w rozwoju odpowiedzi immunologicznej przeciwko cytrulinowanym białkom – jednego z głównych procesów w etiopatogenezie RZS. Sugeruje się również, że odmienny mechanizm cytrulinacji białek gospodarza przez bakteryjny enzym może spowodować utratę tolerancji immunologicznej,

a następnie podtrzymywanie odpowiedzi immunologicznej i procesu zapalnego przez zjawisko rozprzestrzeniania się epitopów. Ponadto najnowsze doniesienia dotyczące *P. gingivalis* i PAD wskazują nowe kierunki badawcze i możliwość poszukiwania nowych celów terapeutycznych [37]. Na podstawie wyników badań można również sądzić, że współpraca reumatologa z periodontologiem będzie mieć korzystny wpływ na leczenie chorych na RZS.

Obecnie niektórzy naukowcy zwracają również uwagę na częstsze występowanie przewlekłego zapalenia przyzębia u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub łuszczycowe zapalenie stawów. Potrzebne są dalsze badania wyjaśniające związek spondyloartropatii zapalnych z chorobą zapalną przyzębia i potencjalnej roli periopatogenów, takich jak *P. gingivalis* w rozwoju tych chorób.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abou-Raya A., Abou-Raya S., Abu-Elkheir H.: Periodontal disease and rheumatoid arthritis: Is there a link? *Scand J. Rheumatol.*, 2005; 34: 408-410
- [2] Albandar J.M., Streckfus C.F., Adesanya M.R., Winn D.M.: Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J. Periodontol.*, 2000; 71: 1874-1881
- [3] Al-Katma M.K., Bissada N.F., Bordeaux J.M., Sue J., Askari A.D.: Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.*, 2007; 13: 134-137
- [4] Amano A., Nakagawa I., Okahashi N., Hamada N.: Variations of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae in relation to microbial pathogenesis. *J. Periodontal Res.*, 2004; 39: 136-142
- [5] Andrian E., Grenier D., Rouabhia M.: In vitro models of tissue penetration and destruction by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun.*, 2004; 72: 4689-4698
- [6] Arkema E.V., Karlson E.W., Costenbader K.H.: A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2010; 37: 1800-1804
- [7] Bartold P.M., Marshall R.I., Haynes D.R.: Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J. Periodontol.*, 2005; 76: 2066-2074
- [8] Belibasakis G.N., Reddi D., Bostanci N.: *Porphyromonas gingivalis* induces RANKL in T-cells. *Inflammation*, 2011; 34: 133-138
- [9] Bingham C.O., Moni M.: Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2013; 25: 345-353
- [10] Bostanci N., Belibasakis G.N.: *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2012; 333: 1-9
- [11] Bostanci N., Ilgenli T., Emingil G., Afacan B., Han B., Töz H., Berdeli A., Atilla G., McKay I.J., Hughes F.J., Belibasakis G.N.: Differential expression of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. *J. Periodontal Res.*, 2007; 42: 287-293
- [12] Bowes J., Barton A.: Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology*, 2008; 47: 399-402
- [13] Byun Y., Chen F., Chang R., Trivedi M., Green K.J., Cryns V.L.: Caspase cleavage of vimentin disrupts intermediate filaments and promotes apoptosis. *Cell Death Differ.*, 2001; 8: 443-450
- [14] Catrina A.I., af Klint E., Ernestam S., Catrina S.B., Makrygiannakis D., Botusan I.R., Klareskog L., Ulfgren A.K.: Anti-tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 76-81
- [15] Chang X., Yamada R., Suzuki A., Sawada T., Yoshino S., Tokuhiro S., Yamamoto K.: Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PAD14) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2005; 44: 40-50
- [16] Clavel C., Nogueira L., Laurent L., Iobagiu C., Vincent C., Sebbag M., Serre G.: Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor α through Fc γ receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 678-688
- [17] Deighton C.M., Gray J., Bint A.J., Walker D.J.: Specificity of the proteus antibody response in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992; 51: 1206-1207
- [18] Detert J., Pischon N., Burmester G.R., Buttgerit F.: The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res. Ther.*, 2010; 12: 218-224
- [19] Dissick A., Redman R.S., Jones M., Rangan B.V., Reimold A., Griffiths G.R., Mikuls T.R., Amdur R.L., Richards J.S., Kerr G.S.: Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J. Periodontol.*, 2010; 81: 223-230
- [20] Feitsma A.L., van der Voort E.I., Franken K.L., el Bannoudi H., Elferink B.G., Drijfhout J.W., Huizinga T.W., de Vries R.R., Toes R.E., Ioan-Facsinay A.: Identification of citrullinated vimentin peptides as T cell epitopes in HLA-DR4-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 117-125
- [21] Ferrell P.B., Aitchison C.T., Pearson G.R., Tan E.M.: Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.*, 1981; 67: 681-687
- [22] Filoche S.K., Cornford E., Gaudie W., Wong M., Heasman P., Thomson W.M.: Smoking, chronic periodontitis and smoking cessation support: reviewing the role of dental professionals. *N. Z. Dent. J.*, 2010; 106: 74-77
- [23] Foulquier C., Sebbag M., Clavel C., Chapuy-Regaud S., Al Badine R., Méchin M.C., Vincent C., Nachat R., Yamada M., Takahara H., Simon M., Guerrin M., Serre G.: Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 3541-3553
- [24] Graves D.: Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J. Periodontol.*, 2008; 79: 1585-1591
- [25] Gyorgy B., Toth E., Tarcsa E., Falus A., Buzas E.I.: Citrullination: a posttranslational modification in health and disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2006; 38: 1662-1677
- [26] Hernández M., Dutzan N., García-Sesnich J., Abusleme L., Dezelega A., Silva N., González F.E., Vernal R., Sorsa T., Gamonal J.: Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *J. Dent. Res.*, 2011; 90: 1164-1170
- [27] Horowitz S., Evinson B., Borer A., Horowitz J.: *Mycoplasma fermentans* in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *J. Rheumatol.*, 2000; 27: 2747-2753
- [28] Karlson E.W., Lee I.M., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E., Hennekens C.H.: A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum.*, 1999; 42: 910-917
- [29] Kasser U.R., Gleissner C., Dehne F., Michel A., Willershausen-Zonnchen B., Bolten W.: Risk for periodontal disease in patients

with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1997; 40: 2248-2251

[30] Keller J.J., Kang J.H., Lin H.C.: Association between ankylosing spondylitis and chronic periodontitis: a population-based study. *Arthritis Rheum.*, 2013; 65: 167-173

[31] Kinloch A., Alzabin S., Brintnell W., Wilson E., Barra L., Wegner N., Bell D.A., Cairns E., Venables P.J.: Immunization with *Porphyromonas gingivalis* enolase induces autoimmunity to mammalian α -enolase and arthritis in DR4-IE-transgenic mice. *Arthritis Rheum.*, 2011; 63: 3818-3823

[32] Kinloch A., Lundberg K., Wait R., Wegner N., Lim N.H., Zendman A.J., Saxne T., Malmström V., Venables P.J.: Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 2287-2295

[33] Kobayashi T., Murasawa A., Komatsu Y., Yokoyama T., Ishida K., Abe A., Yamamoto K., Yoshie H.: Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J. Periodontol.*, 2010; 81: 650-657

[34] Lundberg K., Kinloch A., Fisher B.A., Wegner N., Wait R., Charles P., Mikuls T.R., Venables P.J.: Antibodies to citrullinated α -enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 3009-3019

[35] Makrygiannakis D., Hermansson M., Ulfgrén A.K., Nicholas A.P., Zendman A.J., Eklund A., Grunewald J., Skold C.M., Klareskog L., Catrina A.I.: Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008; 67: 1488-1492

[36] Makrygiannakis D., af Klint E., Lundberg I.E., Lofberg R., Ulfgrén A.K., Klareskog L., Catrina A.I.: Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006; 65: 1219-1222

[37] Mangat P., Wegner N., Venables P.J., Potempa J.: Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2010; 12: 209-217

[38] Marotte H., Farge P., Gaudin P., Alexandre C., Mougins B., Miossec P.: The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006; 65: 905-909

[39] Martinez-Martinez R.E., Abud-Mendoza C., Patiño-Marin N., Rizo-Rodriguez J.C., Little J.W., Loyola-Rodriguez J.P.: Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J. Clin. Periodontol.*, 2009; 36: 1004-1010

[40] Mayer Y., Elimelech R., Balbir-Gurman A., Braun-Moscovici Y., Machtei E.E.: Periodontal condition of patients with autoimmune diseases and the effect of anti-tumor necrosis factor- α therapy. *J. Periodontol.*, 2013; 84: 136-142

[41] McGraw W.T., Potempa J., Farley D., Travis J.: Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect. Immun.*, 1999; 67: 3248-3256

[42] Mikuls T.R., Payne J.B., Reinhardt R.A., Thiele G.M., Maziarz E., Cannella A.C., Holers V.M., Kuhn K.A., O'Dell J.R.: Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int. Immunopharmacol.*, 2009; 9: 38-42

[43] Mikuls T.R., Thiele G.M., Deane K.D., Payne J.B., O'Dell J.R., Yu F., Sayles H., Weisman M.H., Gregersen P.K., Buckner J.H., Keating R.M., Derber L.A., Robinson W.H., Holers V.M., Norris J.M.: *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2012; 64: 3522-3530

[44] Moen K., Brun J.G., Valen M., Skartveit L., Eribe E.K., Olsen I., Jonsson R.: 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

[45] Moore W.E., Moore L.V.: The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol.* 2000, 1994; 5: 66-77

[46] Nesse W., Westra J., van der Wal J.E., Abbas F., Nicholas A.P., Vissink A., Brouwer E.: The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *J. Clin. Periodontol.*, 2012; 39: 599-607

[47] Nishida E., Hara Y., Kaneko T., Ikeda Y., Ukai T., Kato I.: Bone resorption and local interleukin- 1α and interleukin- 1β synthesis induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *J. Periodontol. Res.*, 2001; 36: 1-8

[48] Ogrendik M.: Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease caused by periodontal pathogens. *Int. J. Gen. Med.*, 2013; 6: 383-386

[49] Okumura N., Haneishi A., Terasawa F.: Citrullinated fibrinogen shows defects in FPA and FPB release and fibrin polymerization catalyzed by thrombin. *Clin. Chim. Acta*, 2009; 401: 119-123

[50] Ortiz P., Bissada N.F., Palomo L., Han Y.W., Al-Zahrani M.S., Panneerselvam A., Askari A.: 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

[51] Pablo P., Dietrich T., Chapple I.L., Milward M., Chowdhury M., Charles P.J., Buckley C.D., Venables P.J.: The autoantibody repertoire in periodontitis: a role in the induction of autoimmunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.*, 2014; 73: 580-586

[52] Pablo P., Dietrich T., McAlindon T.E.: Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J. Rheumatol.*, 2008; 35: 70-76

[53] Padyukov L., Silva C., Stolt P., Alfredsson L., Klareskog L.: A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 3085-3092

[54] Pancholi V.: Multifunctional α -enolase: its role in diseases. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2001; 58: 902-920

[55] Pihlstrom B.L., Michalowicz B.S., Johnson N.W.: Periodontal diseases. *Lancet*, 2005; 366: 1809-1820

[56] Pischon N., Pischon T., Gülmuez E., Kröger J., Purucker P., Kleber B.M., Landau H., Jost-Brinkmann P.G., Schlattmann P., Zernicke J., Burmester G.R., Bernimoulin J.P., Buttgeriet F., Detert J.: Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 34-38

[57] Potikuri D., Dannana K.C., Kanchinadam S., Agrawal S., Kancharla A., Rajasekhar L., Pothuraju S., Gumdal N.: Periodontal disease is significantly higher in non-smoking treatment-naive rheumatoid arthritis patients: results from a case-control study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012; 71: 1541-1544

[58] Preshaw P.M., Seymour R.A., Heasman P.A.: Current concepts in periodontal pathogenesis. *Dent. Update*, 2004; 31: 570-572, 574-578

[59] Quirke A.M., Lugli E.B., Wegner N., Hamilton B.C., Charles P., Chowdhury M., Ytterberg A.J., Zubarev R.A., Potempa J., Culshaw S., Guo Y., Fisher B.A., Thiele G., Mikuls T.R., Venables P.J.: 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

[60] Saag K.G., Cerhan J.R., Kolluri S., Ohashi K., Hunninghake G.W., Schwartz D.A.: Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997; 56: 463-469

[61] Sundqvist G., Figdor D., Hanstrom L., Sorlin S., Sandstrom G.: Phagocytosis and virulence of different strains of *Porphyromonas gingivalis*. *Scand. J. Dent. Res.*, 1991; 99: 117-129

- [62] Trouw L.A., Haisma E.M., Levarht E.W., van der Woude D., Ioan-Facsinay A., Daha M.R., Huizinga T.W., Toes R.E.: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum.*, 2009; 60: 1923-1931
- [63] Üstün K., Sezer U., Kısacık B., Şenyurt S.Z., Özdemir E.Ç., Kimyon G., Pehlivan Y., Erciyas K., Onat A.M.: Periodontal disease in patients with psoriatic arthritis. *Inflammation*, 2013; 36: 665-669
- [64] Vries N., Tijssen H., van Riel P.L., van de Putte L.B.: Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum.*, 2002; 46: 921-928
- [65] Wegner N., Lundberg K., Kinloch A., Fisher B., Malmström V., Feldmann M., Venables P.J.: Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol. Rev.*, 2010; 233: 34-54
- [66] Wegner N., Wait R., Sroka A., Eick S., Nguyen K.A., Lundberg K., Kinloch A., Culshaw S., Potempa J., Venables P.J.: Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 2662-2672
- [67] Weinberg J.B., Phippen A.M., Greenberg C.S.: Extravascular fibrin formation and dissolution in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1991; 34: 996-1005
- [68] Wygrecka M., Marsh L.M., Morty R.E., Henneke I., Guenther A., Lohmeyer J., Markart P., Preissner K.T.: Enolase-1 promotes plasminogen-mediated recruitment of monocytes to the acutely inflamed lung. *Blood*, 2009; 113: 5588-5598
- [69] Yang X., Wang J., Liu C., Grizzle W.E., Yu S., Zhang S., Barnes S., Koopman W.J., Mountz J.D., Kimberly R.P., Zhang H.G.: Cleavage of p53-vimentin complex enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Am. J. Pathol.*, 2005; 167: 705-719
- [70] Yilmaz O., Watanabe K., Lamont R.J.: Involvement of integrins in fimbriae-mediated binding and invasion by *Porphyromonas gingivalis*. *Cell. Microbiol.*, 2002; 4: 305-314

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.