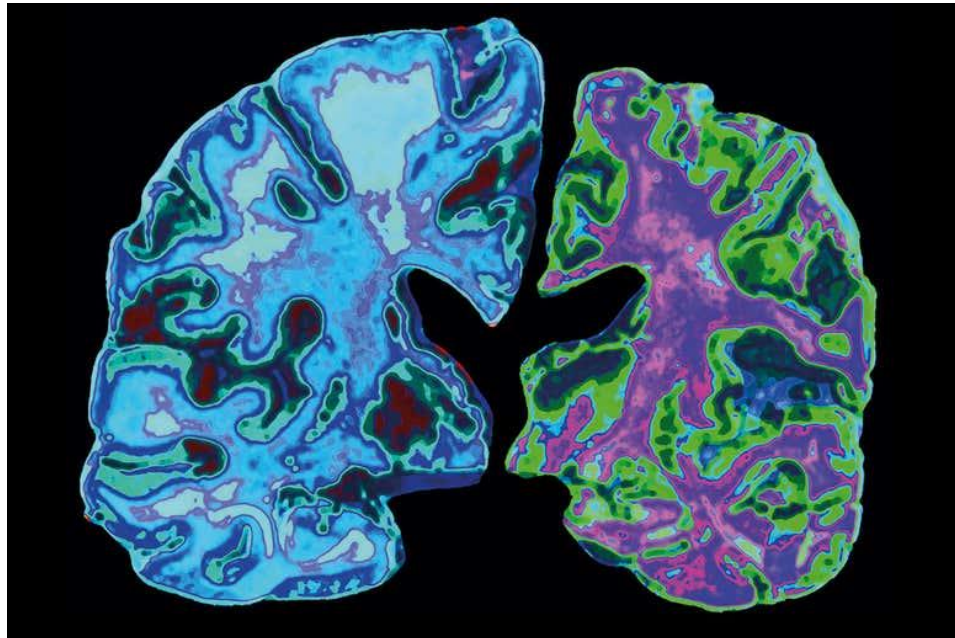




Porphyromonas gingivalis - posibila implicare în etiologia multifactorială a demenței Alzheimer

Tupicica Elena, med.
rezident an II
**Coordonator: Dr.
Brândușa Vornicu**

- Pe măsură ce populația a îmbătrânit, incidența demenței a crescut până a devenit a cincea cea mai mare cauză de deces la nivel mondial.
- Există multe tipuri și cauze ale demenței, însă boala Alzheimer este cea mai frecventă formă, reprezentând între 60 și 70% din toate cazurile [32].

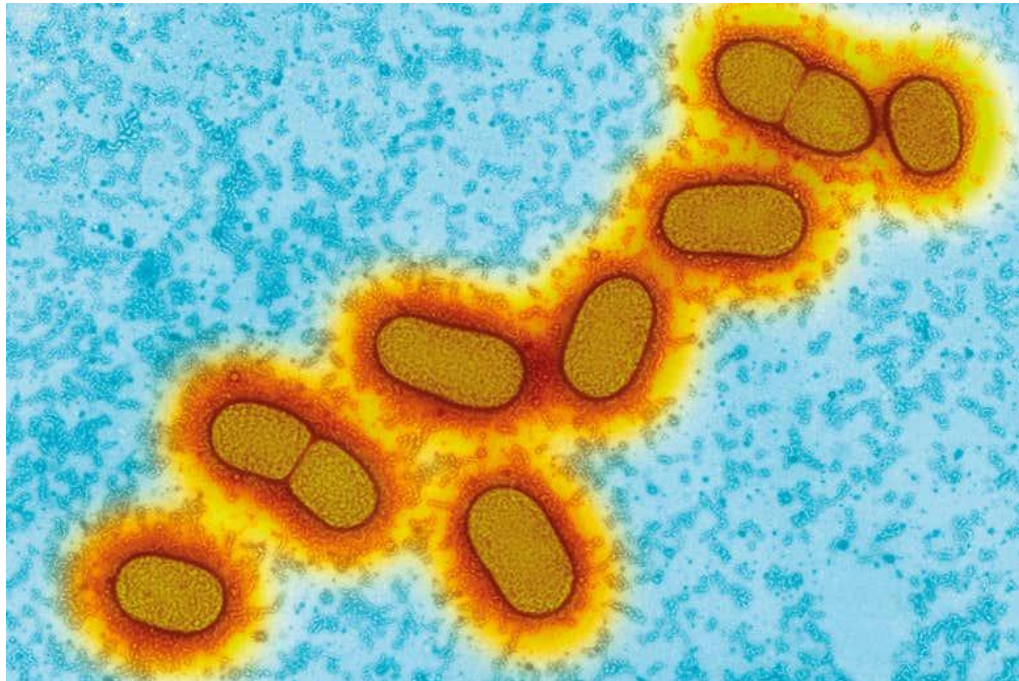


- Simptomele obișnuite timpurii ale bolii Alzheimer includ pierderea de memorie pe termen scurt, apatia și dispoziția depresivă, dar aceste simptome sunt adesea văzute ca făcând parte din îmbătrânirea normală, ceea ce face dificil diagnosticul precoce [32].
- După decenii de cercetare, este posibil să avem un nou concept în combaterea bolii Alzheimer.

Porphyromonas gingivalis

- Porphyromonas gingivalis, agentul patogen cheie în parodontita cronică, a fost identificat în creierul bolnavilor de Alzheimer [32].
- Porphyromonas gingivalis aparține încregăturii Bacteroidetes și este o bacterie patogenă imobilă, Gram-negativă, în formă de tijă, anaerobă. Formează colonii negre pe agar de sânge [33].

Porphyromonas gingivalis



Regn	<i>Bacteria</i>
Încrângătură	<i>Bacteroidetes</i>
Clasă	<i>Bacteroidetes</i>
Ordin	<i>Bacteroidales</i>
Familie	<i>Porphyromonadaceae</i>
Gen	<i>Porphyromonas</i>
Specie	<i>P. gingivalis</i>

Porphyromonas gingivalis

- Se găsește în cavitatea bucală, unde este implicată în boala parodontală [1], precum și în tractul gastrointestinal superior, colon și căile respiratorii. A fost izolată și din vaginita bacteriană [2].
- Arg-gingipain (RgpA și RgpB) și lys-gingipain (Kgp) sunt enzime endopeptidaze secretate de *P. gingivalis*. Acestea contribuie la supraviețuirea și virulența bacteriei [3].

Gingipains

- **Funcții:**

- Arg-gingipain colectează substanțe nutritive necesare supraviețuirii *P. gingivalis*;
- Rgp - degradează peptide mari ale organismului gazdă (albumina serică) => azot și carbon [4];
- degradează transferina celulelor gazdă => fier [5];
- Rgp prelucrează proteinele precursorale ale fimbrii lungi => adeziune și invazie [5];
- Kgp se pot lega la proteinele immobilizate ale matricei, fibrinogen și fibronectină - rolul de colonizare a gazdei [6].

Gingipains

- **Funcții:**

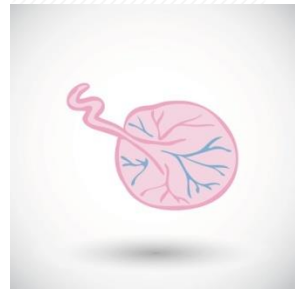
- clivează anticorpilor IgG subclasa 1 și 3 [7], precum și citokinele proinflamatorii, cum ar fi IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α și IL-8 în zonele cu concentrație ridicată de *P. gingivalis*, afectând răspunsul imun al gazdei [8];
- Rgp poate inhiba acumularea IL-2 în celulele T => modularea proliferării celulelor T => perturbarea răspunsului imun adaptativ al gazdei [9].

- Pacienții cu boală Alzheimer prezintă fenomene neuroinflamatorii în concordanță cu infecția, incluzând activarea microglială, activarea inflamasonului, activarea complementului și alterarea profilurilor de citokine [10, 11].
- S-au găsit agenți infecțioși în creier și s-a acceptat ideea că ar fi implicați în boala Alzheimer, dar nu s-au stabilit dovezi certe de cauzalitate [12].
- Caracterizarea recentă a amiloid- β ($A\beta$) ca peptidă antimicrobiană a reînnoit interesul de a identifica o posibilă cauză infecțioasă a bolii Alzheimer.

- Un studiu observațional prospectiv la pacienții cu boală Alzheimer, cu PC activă, a raportat o scădere notabilă a funcțiilor cognitive (ADAS-Cog și MMSE) pe o perioadă de 6 luni, comparativ cu pacienții cu boală Alzheimer fără PC activă, ridicând întrebări despre posibilele mecanisme care stau la baza acestor constatări [13].



- *P. gingivalis* se găsește preponderent în infecțiile gingivale și parodontale; cu toate acestea, se poate găsi și la 25% dintre persoanele sănătoase, fără boală orală, dar în concentrație mai mică [14].
- Bacteriemia tranzitorie a *P. gingivalis* poate apărea în timpul activităților comune, cum ar fi periajul, precum și în timpul procedurilor stomatologice [15], ceea ce duce la translocarea bacteriei la o varietate de țesuturi, inclusiv artere coronare [16], placentă [17] și ficat [18].
- Un studiu recent a descoperit că 100% dintre pacienții cu afecțiuni cardiovasculare aveau colonizare arterială *P. gingivalis* [19].



Diagnosticul Bolii Alzheimer (BA) se corelează cu încărcarea gingipain în creier

- Studii imunohistochimice (IHC)

S-a utilizat țesut cerebral (microarray – TMA)
(girus temporal mediu – MTG)

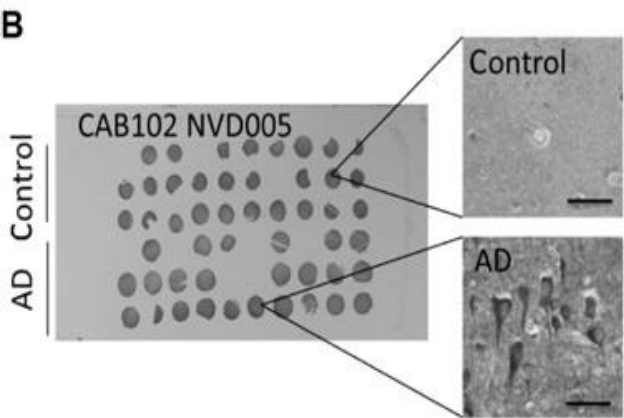
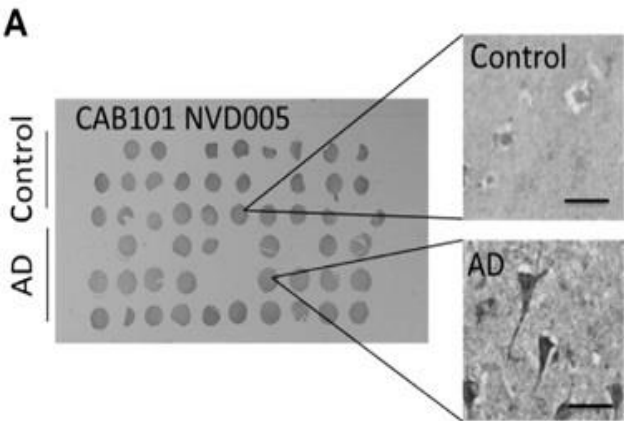
- boală Alzheimer
- non-boală Alzheimer

- Anticorpi:

- Ac. specifici: - CAB101 -> vizează RgpB
- CAB102 -> vizează Kgp

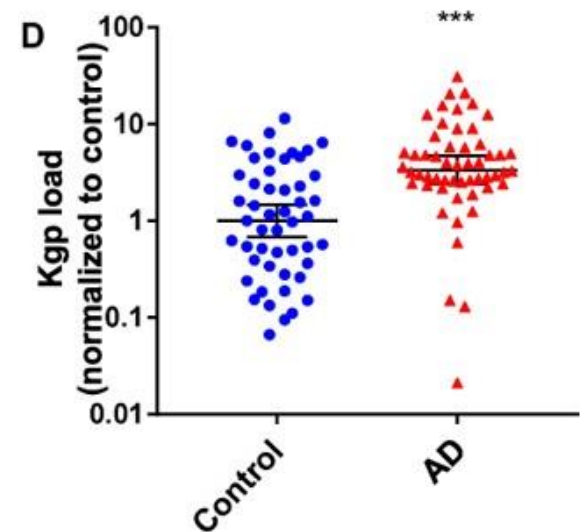
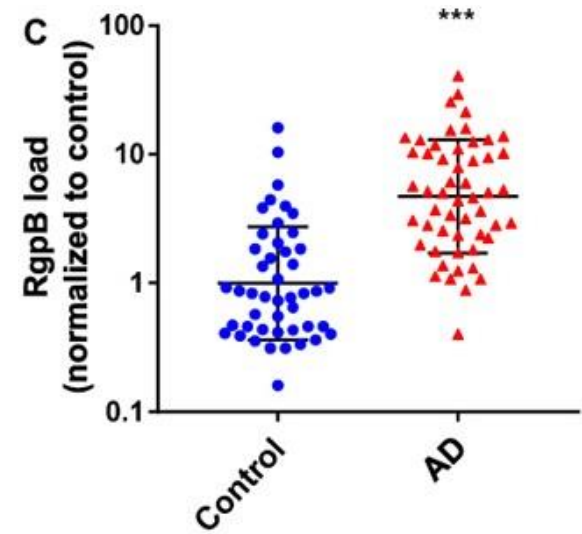
(utilizați pentru a determina încărcarea cu gingipain a nucleului neuronal din TMA)

- Ac. DAKO A0024 -> recunoaște tau: - fosforilat
- nefosforilat



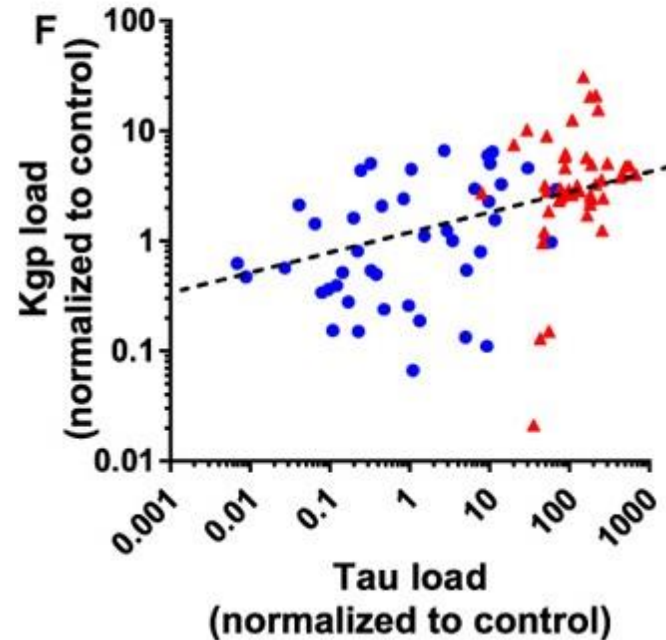
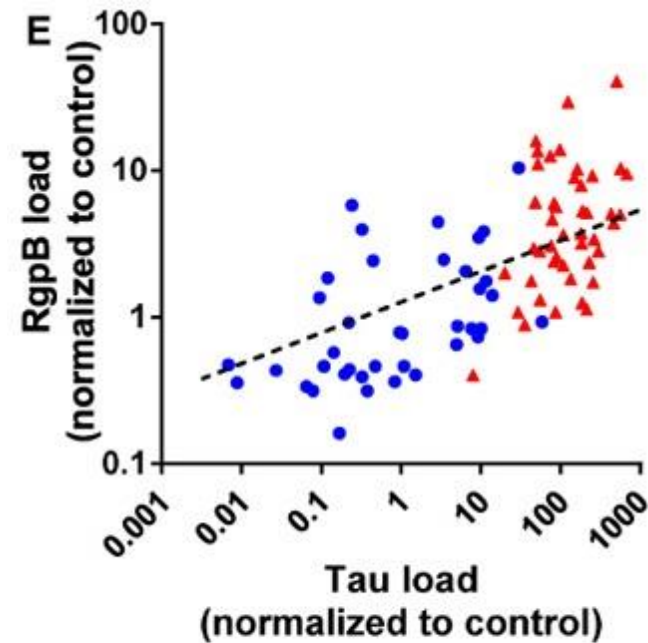
• Rezultate:

1. RgpB și Kgp – colorare intraneuronală punctiformă în BA (Fig. A și B)
2. Încărcarea cu gingipain:
 - ✓ 96% dintre eșantioanele BA -> pozitiv pentru RgpB
 - ✓ 91% dintre eșantioanele BA -> pozitiv pentru Kgp
3. Sarcinile RgpB și Kgp:
 - > eșantioanele BA
 - < eșantioanele non-demență (control)
 (Fig. B și C) [32]

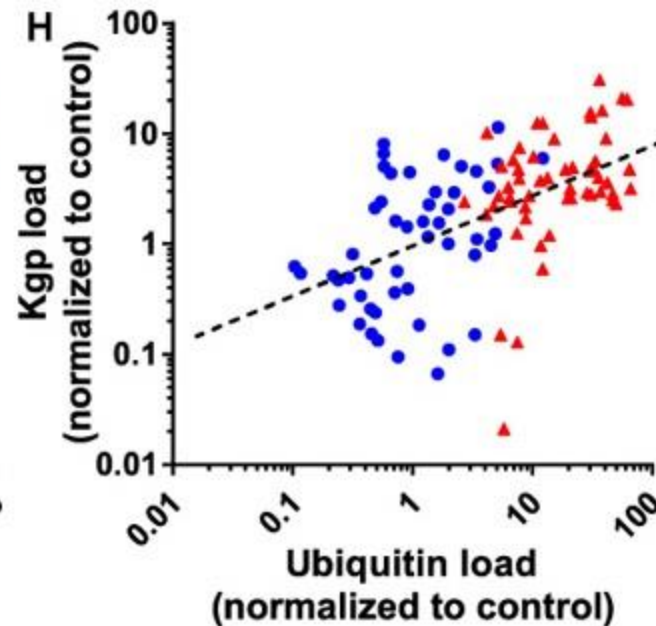
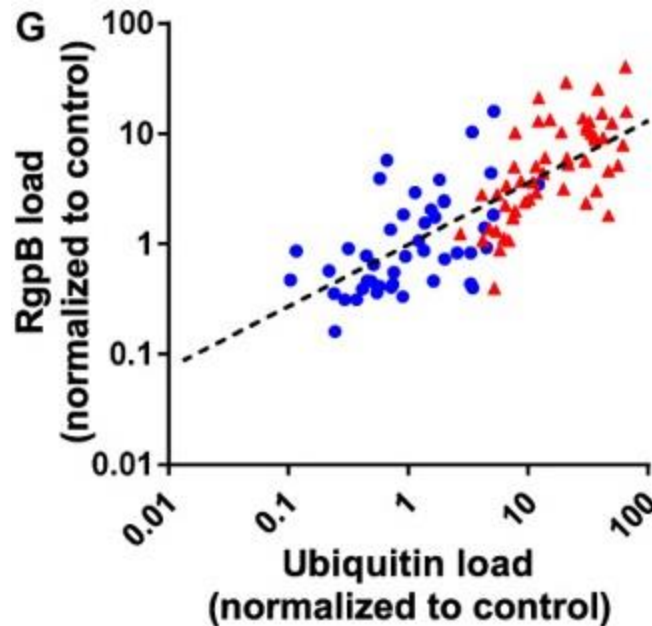


- Ulterior s-a găsit o corelație semnificativă între sarcina RgpB și sarcina tau (Fig. E) și sarcina Kgp și sarcina tau (Fig. F).

[32]



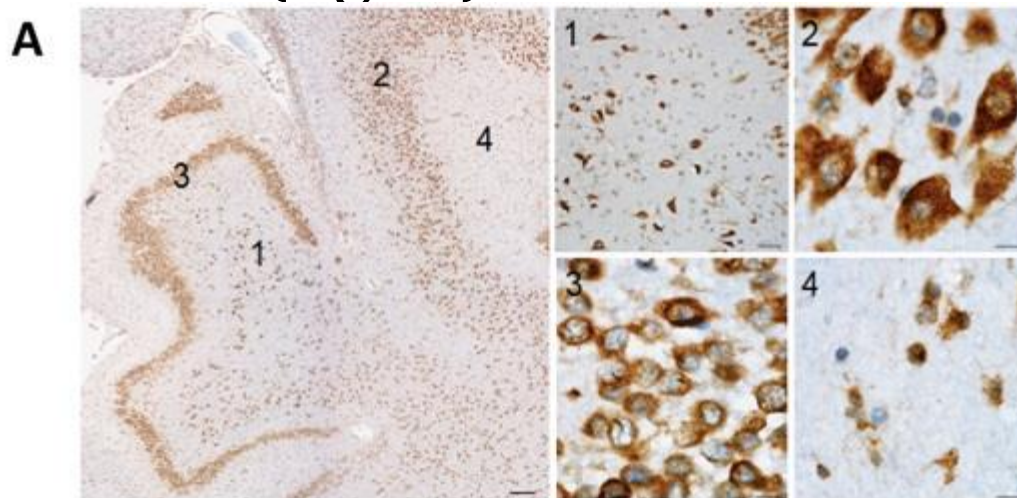
- Colorarea TMA pentru ubiquitină (proteină care marchează alte proteine deteriorate pentru degradarea de către proteozomi [20]; se acumulează în fibrele tau și pe plăcile A β [21]) => corelație semnificativă cu RgpB și Kgp (Fig. G și H). [32]



RgpB localizat în neuroni și astrocite

❖ Microscopie în câmp luminos:

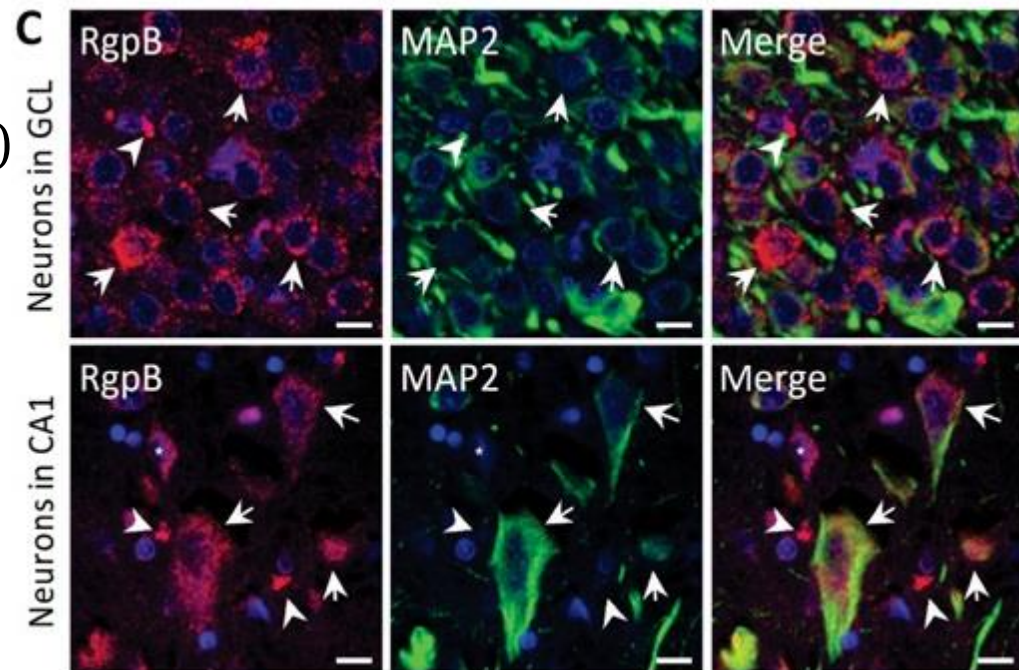
- Ac care vizează RgpB (monoclonal 18E6) -> RgpB-IR -> confirmat în neuronii girusului dințat și CA3, CA2, Ca1 din hipocampul creierului BA (fig. A).



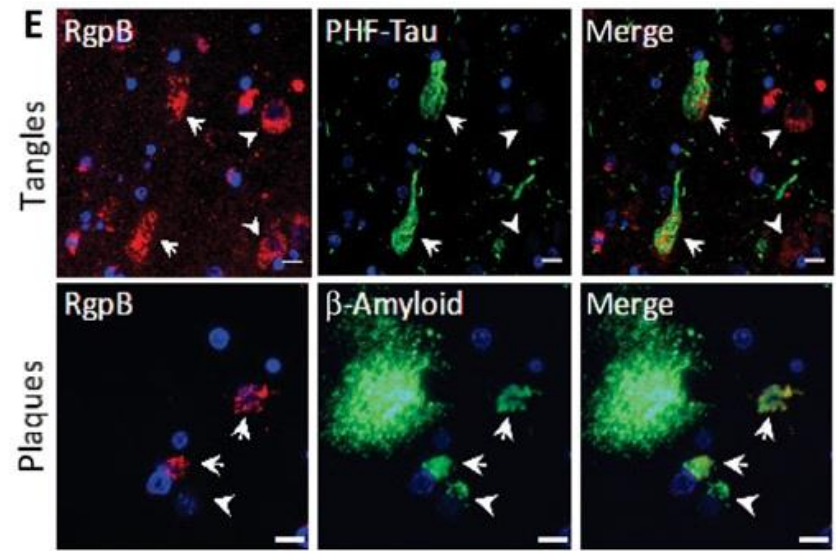
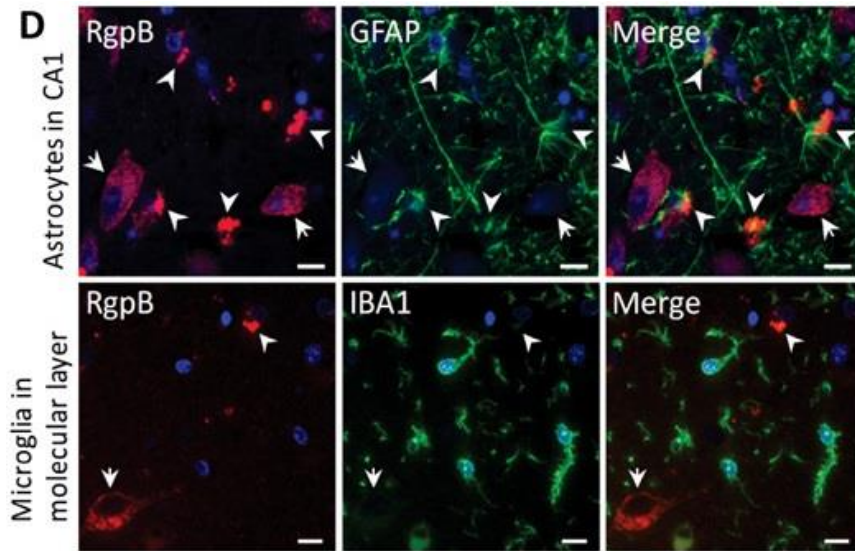
RgpB localizat în neuroni și astrocite

❖ Imunofluorescență:

- Ac care vizează RgpB (CAB101) -> localizat în neuroni [proteina 2 (MAP2) asociată microtubului] (fig. C) și în astrocite ocazionale, dar nu și în microglie (Iba1) (fig. D).
- RgpB a fost identificat la nivelul fibrelor tau și plăcilor A β (fig. E).

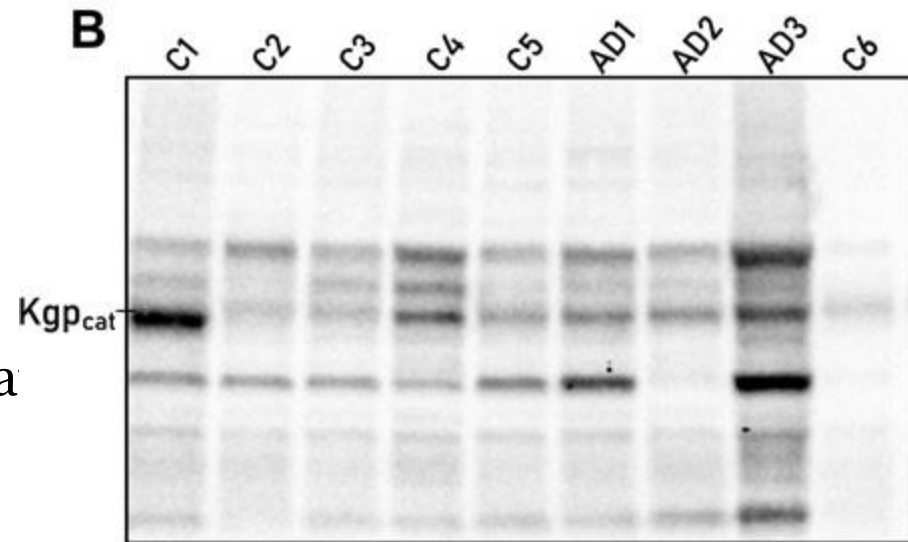


RgpB localizat în neuroni și astrocite



Detectarea Kgp în cortexul cerebral în BA

- Au fost prelevate eșantioane din cortexul cerebral: trei exemplare pentru BA și șase creiere non-demență de control;
- **Imunoprecipitarea** s-a efectuat cu CAB102 (fig. B).
- **Rezultate:**
 1. Domeniul catalitic Kgp -> identifica în toate probele pentru BA (fig. B);
 2. 5 din 6 probe de control (C1-C5) -> modele de benzi Kgp similare cu cele din BA;
 3. C6 -> benzi Kgp foarte slabe => aproape absența Kgp (fig. B). [32]



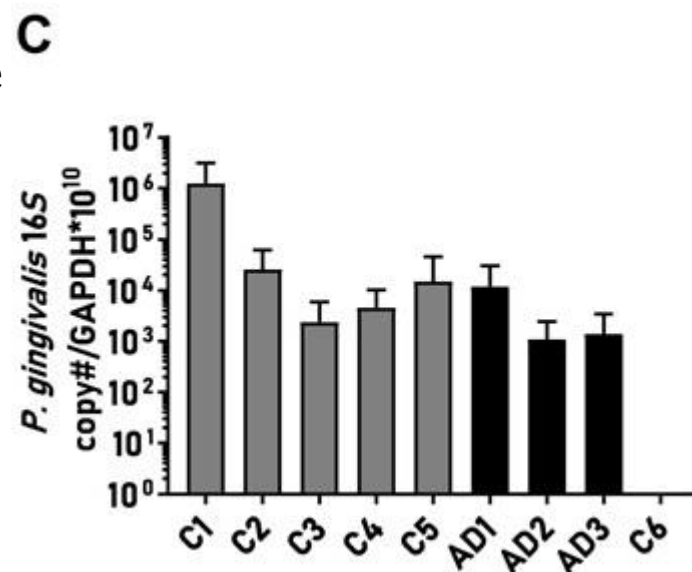
Identificarea genelor 16S ARNr și hmuY ale *P. Gingivalis* în cortexul cerebral în boala Alzheimer

❖ qPCR

- Au fost prelevate eșantioane din cortexul cerebral: trei exemplare pentru BA și șase creiere non-demență de control;
- Primeri: 1. pentru gena 16S ARNr a *P. gingivalis*;
2. pentru gena hmuY.

• Rezultate:

1. Prezența genelor 16S ARNr și hmuY în eșantioanele BA și în eșantioanele C1-C5 (control) (fig. C);
2. C6 -> negativ pentru genele 16S ARNr și hmuY (fig. C).



ADN-ul *P.gingivalis* este prezent în lichidul cefalorahidian al pacienților cu boala Alzheimer clinică

❖ Detectarea genei *hmuY* [22] prin tehnica qPCR

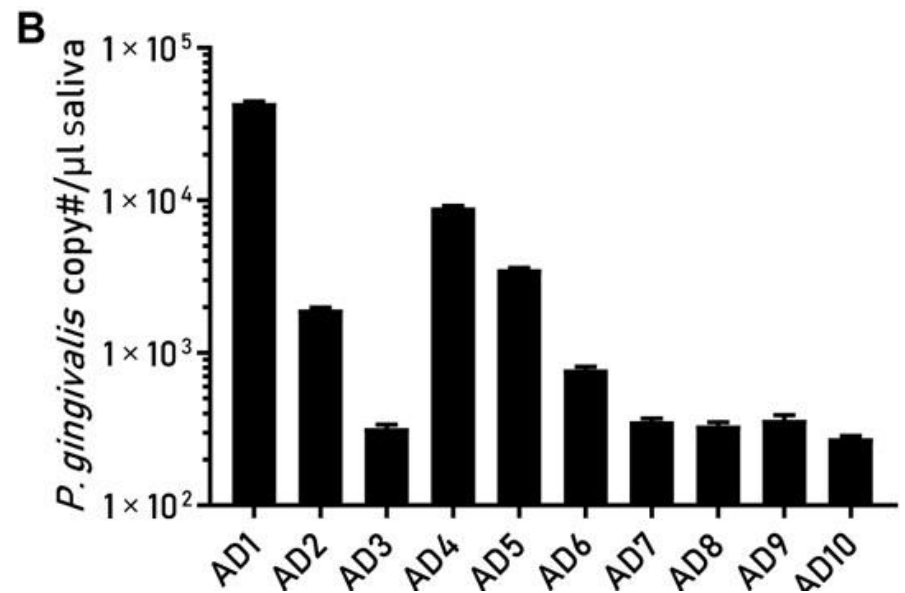
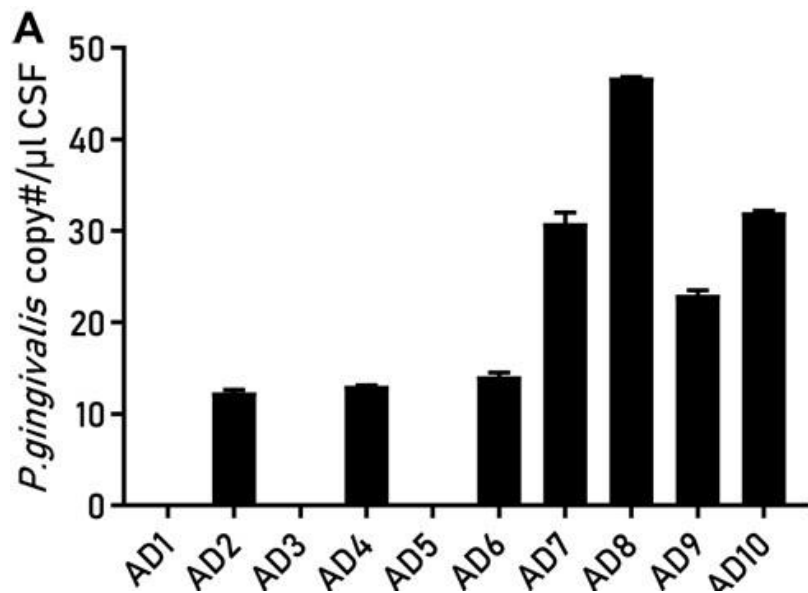
- **LCR și salivă** colectate de la 10 pacienți diagnosticați cu BA probabilă (deficiență cognitivă ușoară până la moderată) (fig. D);
- **Rezultate:**
 1. Au fost detectate și cuantificate copii ale genei *hmuY* la 7 din cei 10 pacienți cu BA diagnosticată clinic, cu sarcină de *P. gingivalis* cuprinsă între 10 și 50 de copii / μ l de LCR (fig. A);
 2. Toate cele 10 probe de salivă au fost pozitive (fig. B).

[32]

D

Subject ID	MMSE score	Age	Sequencing identity (%)
AD1	18	57	NS
AD2	15	59	100,99
AD3	16	53	NS
AD4	17	72	100,99
AD5	19	63	NS
AD6	18	60	100,97
AD7	18	60	100,99
AD8	18	59	100,100
AD9	18	62	99,99
AD10	20	61	99,98

ADN-ul *P.gingivalis* este prezent în lichidul cefalorahidian al pacienților cu boala Alzheimer clinică



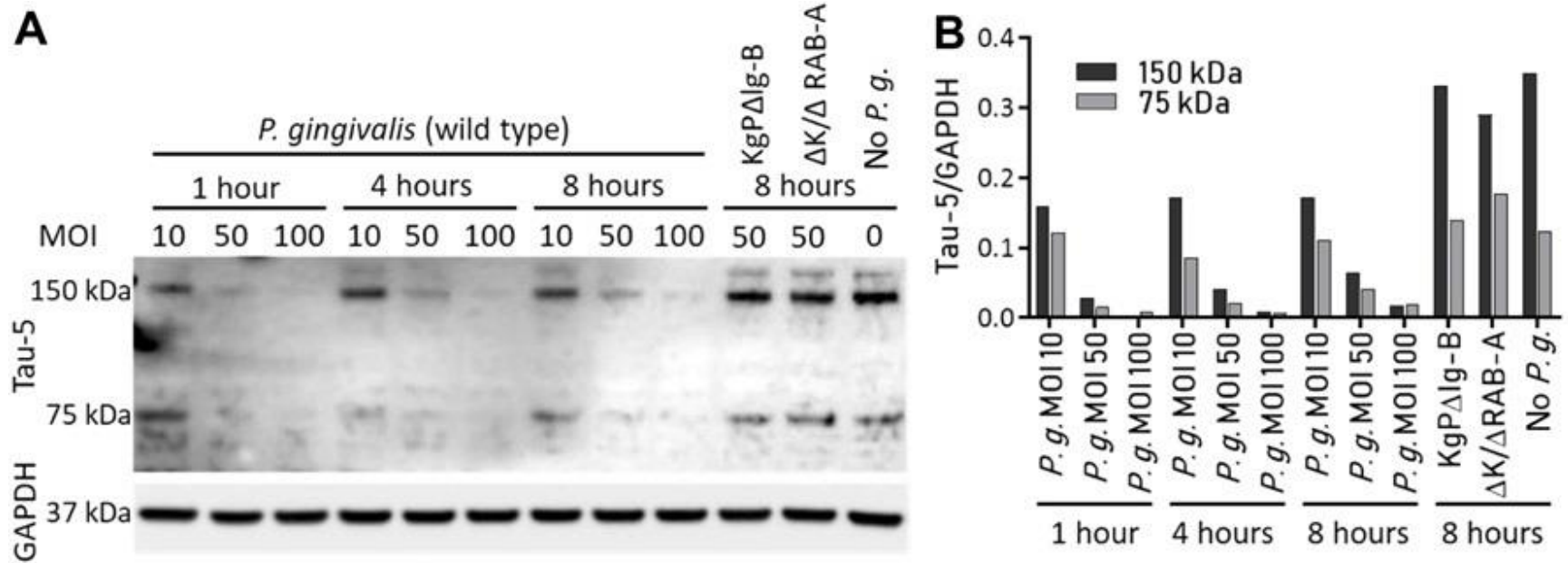
Tau este fragmentat de gingipains

- Deoarece RgpB gingipain a fost identificat la nivelul fibrelor tau în BA, s-a presupus că tau ar fi ținta proteolizei gingipain-urilor [32].
- Ac Tau-5 (probă);
- Tipuri de celule: 1. SH-SY5Y (forme cu masă moleculară mare de tau) [23] - >infectate cu 3 concentrații diferite de P.gingivalis;
 2. celule infectate cu P.gingivalis gingipain-defecte;
 3. celule neinfectate.

(au fost examinate la 3 momente diferite)

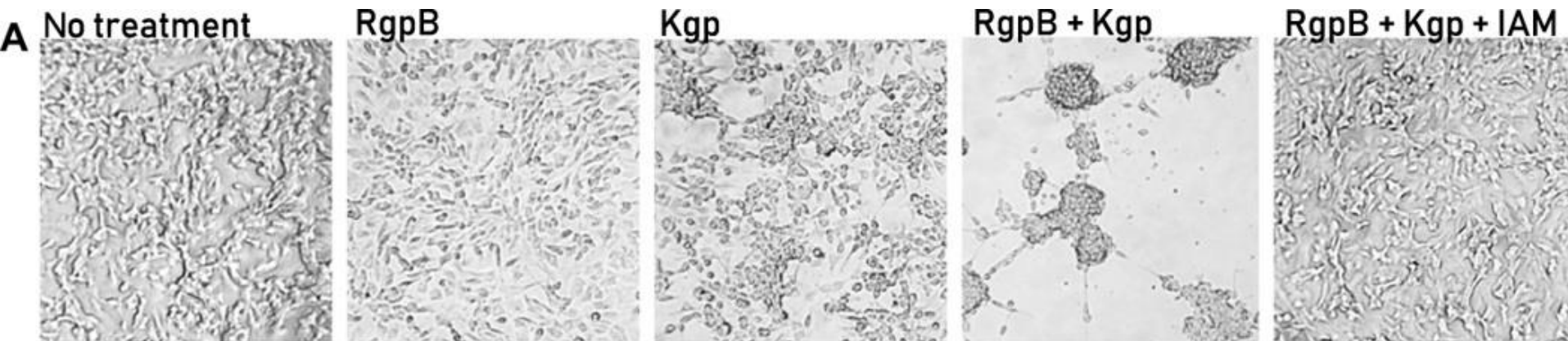
- Rezultate:
 1. În decurs de 1 oră de la infecție -> pierdere dependentă de doză de tau total solubil, comparativ cu celulele neinfectate;
 2. Celulele infectate cu P. gingivalis gingipain-defecte au arătat niveluri de tau solubil similare cu celulele neinfectate => gingipain au fost responsabile pentru pierderea epitopului Tau-5 (fig. A și B) [32].

Tau este fragmentat de gingipains



Inhibitorii gingipains cu molecule mici sunt neuroprotectori

- Pentru a determina dacă gingipains sunt toxice pentru neuronii in vitro, celulele SH-SY5Y diferențiate s-au expus fie la RgpB, fie la Kgp timp de 24 de ore.
- Aplicarea combinată a RgpB și Kgp a crescut semnificativ agregarea celulară (Fig. A).
- Pretratarea gingipains cu iodoacetamidă, un inhibitor ireversibil al proteazelor cisteinei, a împiedicat agregarea indusă de gingipains, indicând că activitatea lor proteolitică a fost responsabilă pentru modificările morfologice (Fig. A) [32].

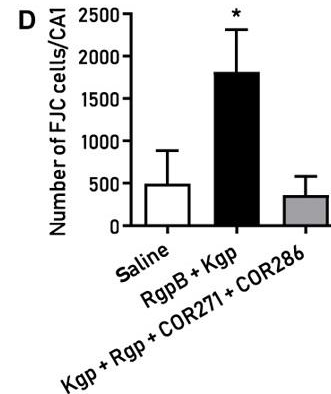
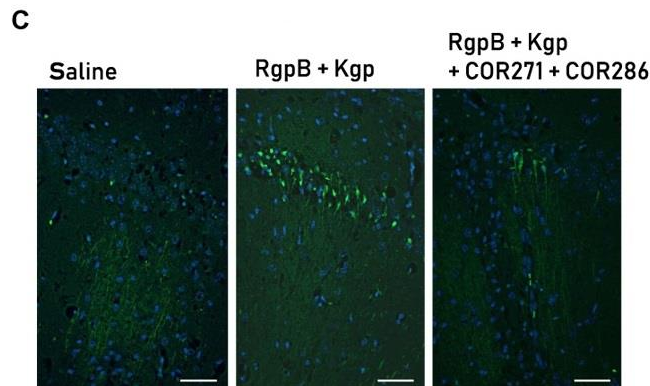


Inhibitorii gingipains cu molecule mici sunt neuroprotectori

- Pe baza activității citotoxice a gingipains, prezența lor în creierul BA și rolul lor critic în supraviețuirea și virulența bacteriană, s-au creat inhibitori gingipains cu molecule mici, potenți și selectivi, reversibili și ireversibili [32].
- **COR286** și **COR271** sunt inhibitori ireversibili ai gingipains specifici argininei (RgpA și RgpB) și, respectiv, lizinei (Kgp), ambii cu o concentrație inhibitoare medie (IC₅₀) de <50 pM [32].
- **COR119** este un inhibitor Kgp covalent reversibil cu o IC₅₀ de 10 nM [32].

Inhibitorii gingipains cu molecule mici sunt neuroprotectori

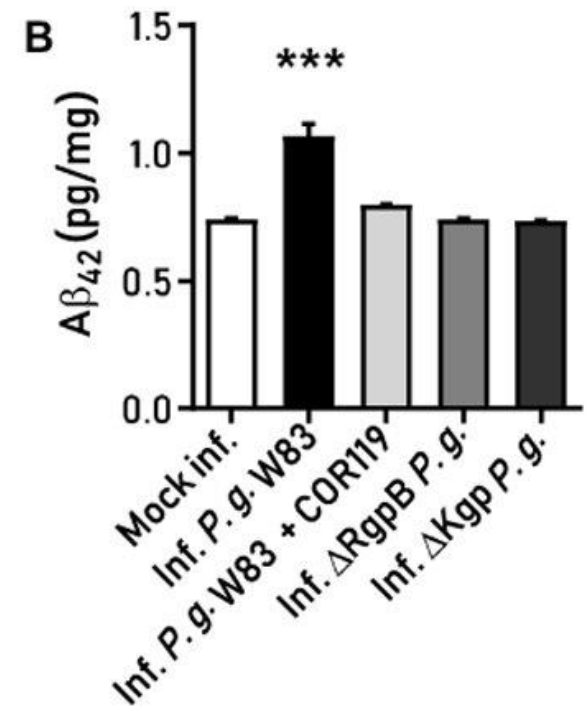
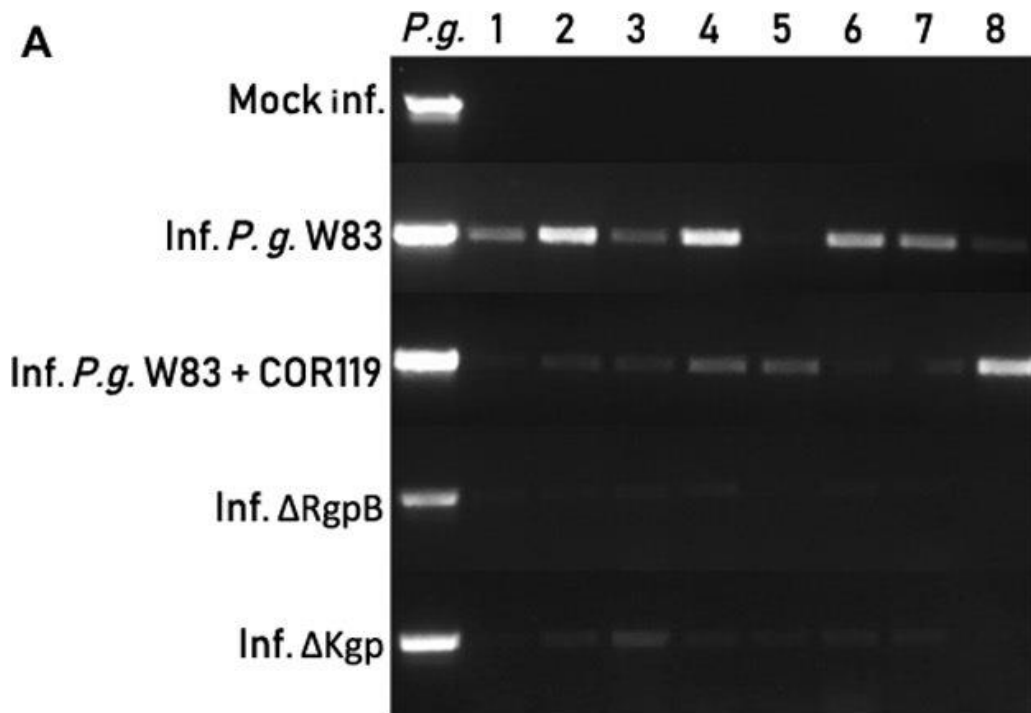
- Ulterior s-a evaluat dacă gingipains sunt neurotoxice in vivo, dacă inhibitorii pot pătrunde în creier și pot preveni neurotoxicitatea gingipains.
- 2 loturi de șoareci (ambelor administrate COR271 (gavaj oral), COR286 (subcutanat):
 1. injectați cu Kgp și RgpB în hipocamp (peste 1,5 ore);
 2. injectați cu soluție salină
- Rezultat (peste 7 zile): Șoarecii injectați cu gingipains au avut un număr semnificativ mai mare de neuroni degenerați decât șoarecii injectați cu soluție salină, dar neurodegenerarea a putut fi blocată prin pretratare cu o combinație de inhibitori de gingipains COR286 și COR271 (fig. C și D) [32].



Infecția orală a șoarecilor cu *P. gingivalis* determină infecția creierului și inducerea de A β 1-42

- Șoarecii BALB/c au fost infectați oral, o dată la 2 zile, timp de 6 săptămâni, cu *P. gingivalis* W83;
- 2 loturi de șoareci: 1. netratați cu COR119;
2. tratați cu COR119;
- **Rezultat:**
 1. Bacteriile au invadat creierul tuturor șoarecilor, iar colonizarea a fost diminuată la tratamentul cu COR119 (fig. A);
 2. Concentrația de A β 1-42 a crescut semnificativ în creierul de șoarece netratat cu COR119 , comparativ cu cei tratați (fig. B);
 3. Ambele gingipains au fost necesare, direct sau indirect, pentru a induce un răspuns A β 1-42 in vivo (fig. B) [32].

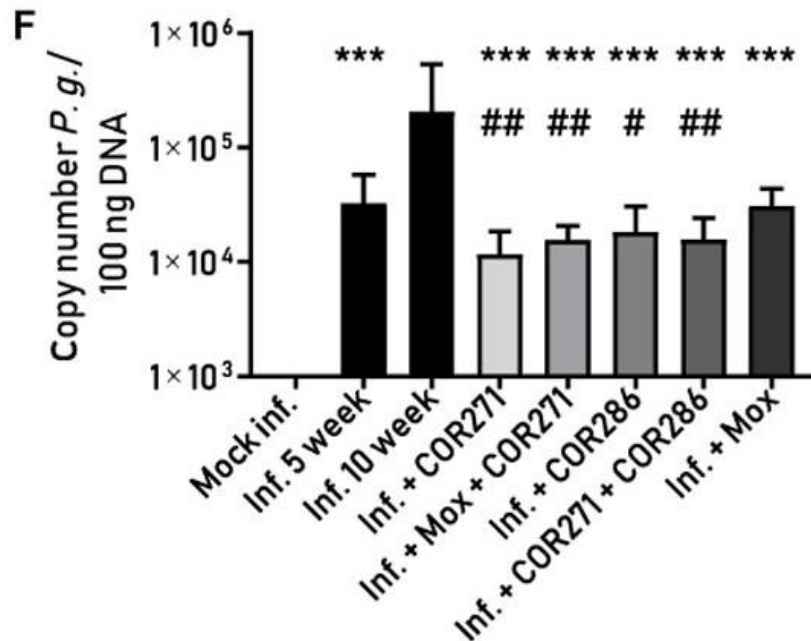
Infecția orală a șoarecilor cu *P. gingivalis* determină infecția creierului și inducerea de A β 1-42



Administrarea orală a unui inhibitor de Kgp tratează eficient infecția cerebrală cu *P. gingivalis* și previne pierderea interneuronilor hipocampului Gad67 + in vivo

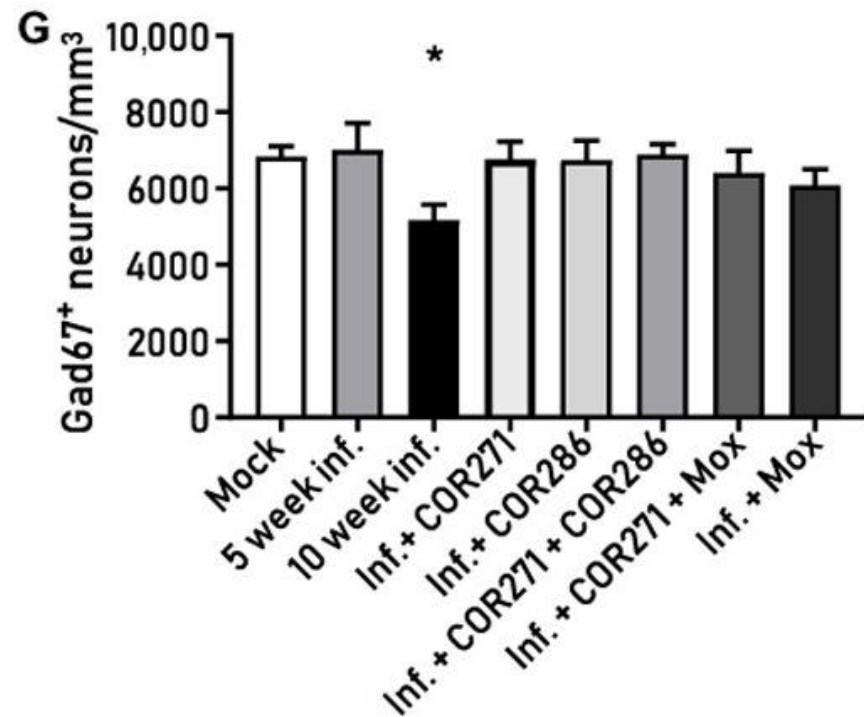
- Șoareci -> infectați cu tulpina W83 *P.gingivalis*, oral, timp de 42 zile;
- Tratamentul -> administrat în zilele 36-70 (fig. E);
- ADN-ul *P. Gingivalis* -> identificat (qPCR) în creierul tuturor șoarecilor infectați (ziua 35); copiile genomului *P. gingivalis* au crescut semnificativ până în ziua 70 (fig. F);
- Inhibitorul Kgp COR271 -> administrat oral, 2x/zi => reducerea colonizării bacteriene în creier;
- Inhibitorul RgpB COR286, administrat subcutanat => eficient în reducerea colonizării bacteriene cerebrale la 10 săptămâni;
- moxifloxacina => prevenirea creșterii colonizării bacteriene cerebrale între ziua 35-70;
- COR271 > COR286;
- COR271 > COR271+moxifloxacina;
- COR271 > COR271+COR286 (fig. F) [32].

Administrarea orală a unui inhibitor de Kgp tratează eficient infecția cerebrală cu *P. gingivalis* și previne pierderea interneuronilor hipocampului Gad67 + in vivo



Administrarea orală a unui inhibitor de Kgp tratează eficient infecția cerebrală cu *P. gingivalis* și previne pierderea interneuronilor hipocampului Gad67 + in vivo

- În BA, studiile de neuroimagică cerebrală și postmortem au arătat o perturbare variabilă a sistemului GABAergic hipocampal [25].
Tratamentul cu inhibitorul Kgp COR271 în monoterapie, inhibitorul RgpB COR286 în monoterapie, o combinație de COR271 și COR286, COR271 plus moxifloxacină și moxifloxacină în monoterapie, toate începând din ziua 36, au redus pierderea interneuronilor Gad67 + (eșantioanele tratate cu moxifloxacină au prezentat protecție redusă) (fig. G) [32].



Concluzii

- Rezultatele acestui studiu oferă dovezi că *P. gingivalis* și gingipains în creier joacă un rol central în patogeniza BA, oferind un nou cadru conceptual pentru tratamentul bolii [32].
- S-a demonstrat prezența ADN-ului *P. gingivalis* și a antigenilor gingipains în creierul BA [32].
- In vivo, administrarea orală a inhibitorilor cu molecule mici ai gingipains blochează fenomenele neurodegenerative induse de enzime, reduce semnificativ colonizarea creierului cu aceste bacterii și scade semnificativ răspunsul gazdă A β 1-42 la infecția creierului cu *P. gingivalis* [32].
- Concentrația bacteriană poate fi detectată în LCR la pacienții cu BA clinică, oferind dovezi suplimentare despre infecția SNC cu *P. gingivalis* [32].
- Există o altă specie de Porphyromonas despre care se știe că produce gingipains, *Porphyromonas gulae* [26]. *P. gulae* este un locuitor natural al cavității orale a animalelor de companie, cum ar fi câinii, iar un studiu recent a demonstrat că această bacterie poate fi transmisă de câni proprietarilor lor [27]. Se desfășoară cercetări pentru a determina dacă *P. gulae* poate contribui la încărcarea creierului BA cu gingipains.

Concluzii

- Deși nu este abordat în mod special în acest raport, odată ce cavitatea orală este infectată, *P. gingivalis* poate accesa creierul și se poate răspândi pe mai multe căi, inclusiv:
 1. infecția monocitelor urmată de recrutarea creierului [28];
 2. infecție directă și afectarea endoteliului celulelor barierei hemato-encefalice [29] și / sau
 3. infecția se răspândește prin nervii cranieni [de exemplu, olfactiv [30] sau trigeminal] la creier.
- După intrarea în creier, *P. gingivalis* se poate răspândi lent, pe parcursul mai multor ani, de la neuron la neuron, pe căile anatomice conectate [31].

Concluzii

- Antibioticele cu spectru larg de acțiune nu protejează împotriva morții celulare induse de *P. gingivalis* in vitro, în timp ce inhibitorii de gingipains o fac [32].
- *P. gingivalis* dezvoltă o rezistență rapidă la un antibiotic cu spectru larg (moxifloxacină), dar nu la inhibitorul Kgp COR388 (analogul COR271) [32].
- S-a conceput un inhibitor Kgp biodisponibil pe cale orală, penetrant în creier, testat în prezent în studiile clinice umane pentru BA. Datele prezente indică faptul că tratamentul cu un inhibitor puternic și selectiv de Kgp va reduce infecția cu *P. gingivalis* la nivelul creierului și va încetini sau va preveni fenomenele neurodegenerative la pacienții cu BA [32].

Bibliografie

1. Naito M, Hirakawa H, Yamashita A, et al. (August 2008). ["Determination of the Genome Sequence of Porphyromonas gingivalis Strain ATCC 33277 and Genomic Comparison with Strain W83 Revealed Extensive Genome Rearrangements in P. gingivalis"](#)
2. Africa, Charlene; Nel, Janske; Stemmet, Megan (2014). ["Anaerobes and Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Virulence Factors Contributing to Vaginal Colonisation"](#)
3. Sheets, S; Robles-Price, A.; Mckenzie, R. (2012). ["Gingipain-dependent interactions with the host are important for survival of Porphyromonas gingivalis"](#)
4. Grenier, D; Imbeault, S; Plamondon, P.; Grenier, G.; Nakayama, K.; Mayrand, D. (2001). ["Role of gingipains in growth of Porphyromonas gingivalis in the presence of human serum albumin"](#)
5. Furuta, N; Takeuchi, H.; Amano, A (2009). ["Entry of Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles into epithelial cells causes cellular functional impairment"](#)
6. McAlister, A.D.; Sroka, A; Fitzpatrick, R. E; Quinsey, N.S; Travis, J.; Potempa, J; Pike, R.N (2009). ["Gingipain enzymes from Porphyromonas gingivalis preferentially bind immobilized extracellular proteins: a mechanism favouring colonization?"](#)
7. Vincents, Bjarne; Guentsch, Arndt; Kostolowska, Dominika; von Pawel-Rammingen, Ulrich; Eick, Sigrun; Potempa, Jan; Abrahamson, Magnus (October 2011). ["Cleavage of IgG1 and IgG3 by gingipain K from Porphyromonas gingivalis may compromise host defense in progressive periodontitis"](#)
8. Grenier, D; Tanabe, S (2010). ["Porphyromonas gingivalis Gingipains Trigger a Proinflammatory Response in Human Monocyte-derived Macrophages Through the p38 \$\alpha\$ Mitogen-activated Protein Kinase Signal Transduction Pathway"](#)
9. Khalaf, Hazem; Bengtsson, Torbjörn (2012). Das, Gobardhan (ed.). ["Altered T-Cell Responses by the Periodontal Pathogen Porphyromonas gingivalis"](#)
10. T. Wyss-Coray, J. Rogers „Inflammation in Alzheimer disease—A brief review of the basic science and clinical literature” (2012)
11. V. Kaushal, R. Dye, P. Pakavathkumar, B. Foveau, J. Flores, B. Hyman, B. Ghetti, B. H. Koller, A. C. LeBlanc „Neuronal NLRP1 inflammasome activation of Caspase-1 coordinately regulates inflammatory interleukin-1-beta production and axonal degeneration-associated Caspase-6 activation” (2015)
12. F. Mawanda, R. Wallace „Can infections cause Alzheimer's disease?” (2013)

Bibliografie

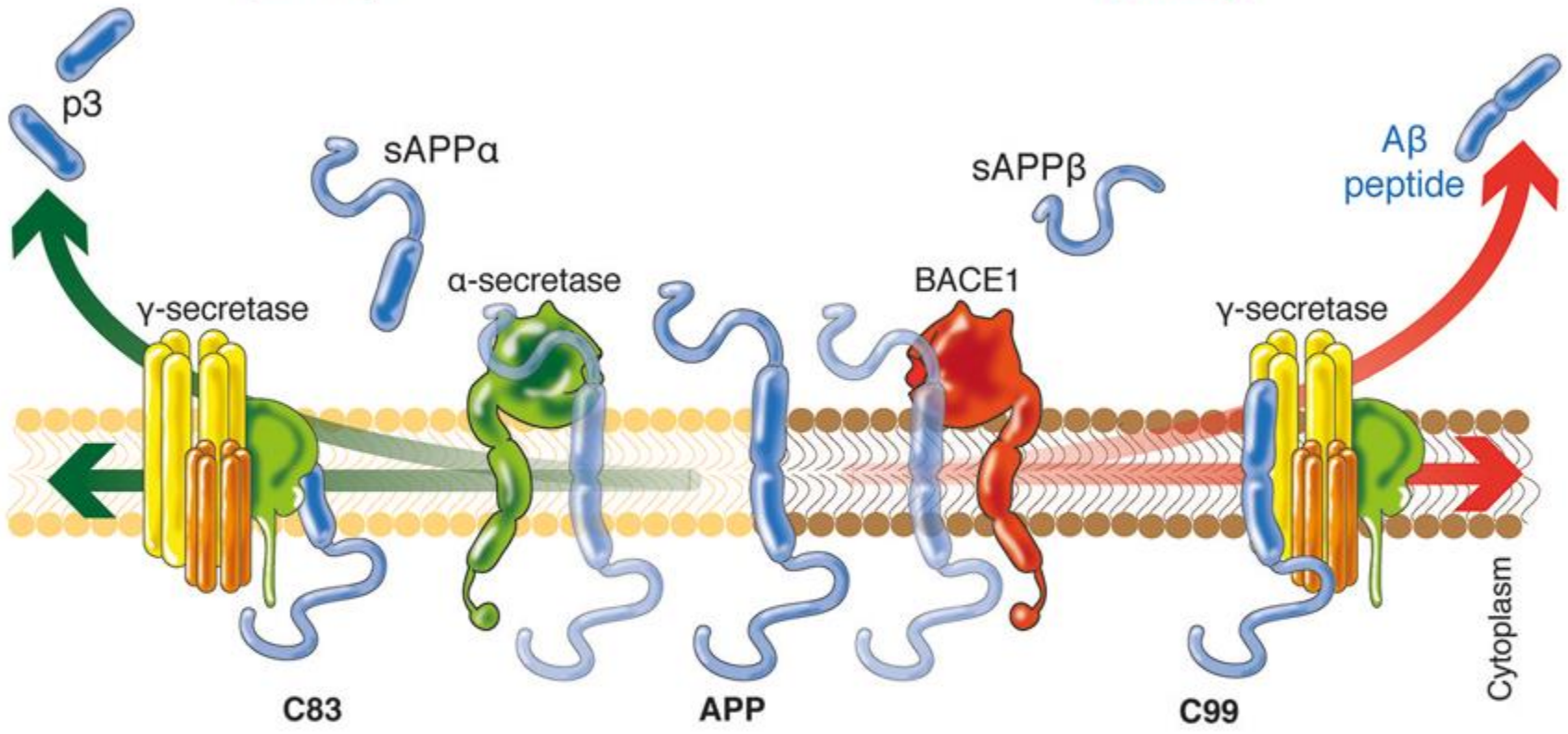
13. M. Ide, M. Harris, A. Stevens, R. Sussams, V. Hopkins, D. Culliford, J. Fuller, P. Ibbett, R. Raybould, R. Thomas, U. Punter, J. Teeling, V. H. Perry, C. Holmes, „Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer’s disease” (2016)
14. A. L. Griffen, M. R. Becker, S. R. Lyons, M. L. Moeschberger, E. J. Leys, „Prevalence of Porphyromonas gingivalis and periodontal health status” (1998)
15. L. Forner, T. Larsen, M. Kilian, P. Holmstrup, „Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation” (2006)
16. J. Mahendra, L. Mahendra, V. M. Kurian, K. Jaishankar, R. Mythilli, „Prevalence of periodontal pathogens in coronary atherosclerotic plaque of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery” (2009)
17. J. Katz, N. Chegini, K. T. Shiverick, R. J. Lamont, „Localization of P. gingivalis in preterm delivery placenta” (2009)
18. M. Ishikawa, K. Yoshida, H. Okamura, K. Ochiai, H. Takamura, N. Fujiwara, K. Ozaki, „Oral Porphyromonas gingivalis translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 β signaling pathway” (2013)
19. J.-L. C. Mougeot, C. B. Stevens, B. J. Paster, M. T. Brennan, P. B. Lockhart, F. K. B. Mougeot, „Porphyromonas gingivalis is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries” (2017)
20. A. Hershko, A. Ciechanover, „The ubiquitin system” (1998)
21. C. T. Chu, J. L. Caruso, T. J. Cummings, J. Ervin, C. Rosenberg, C. M. Hulette, „Ubiquitin immunochemistry as a diagnostic aid for community pathologists evaluating patients who have dementia” (2000)
22. A. Gmiterek, H. Wójtowicz, P. Mackiewicz, M. Radwan-Oczko, M. Kantorowicz, M. Chomyszyn-Gajewska, M. Frąszczak, M. Bielecki, M. Olczak, T. Olczak, „The unique hmuY gene sequence as a specific marker of Porphyromonas gingivalis” (2013)
23. D. Uberti, C. Rizzini, P. F. Spano, M. Memo, „Characterization of tau proteins in human neuroblastoma SH-SY5Y cell line” (1997)

Bibliografie

24. S. Eick, W. Pfister, „Efficacy of antibiotics against periodontopathogenic bacteria within epithelial cells: An in vitro study” (2004)
25. K. Govindpani, B. Calvo-Flores Guzman, C. Vinnakota, H. J. Waldvogel, R. L. Faull, A. Kwakowsky, „Towards a better understanding of GABAergic remodeling in Alzheimer’s disease” (2017)
26. J. C. Lenzo, N. M. O’Brien-Simpson, R. K. Orth, H. L. Mitchell, S. G. Dashper, E. C. Reynolds, „Porphyromonas gulae has virulence and immunological characteristics similar to those of the human periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis” (2016)
27. Y. Yamasaki, R. Nomura, K. Nakano, S. Naka, M. Matsumoto-Nakano, F. Asai, T. Ooshima, „Distribution of periodontopathic bacterial species in dogs and their owners” (2012)
28. M. B. Giacona, P. N. Papapanou, I. B. Lamster, L. L. Rong, V. D. D’Agati, A. M. Schmidt, E. Lalla, „Porphyromonas gingivalis induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro” (2004)
29. S. M. Sheets, J. Potempa, J. Travis, C. A. Casiano, H. M. Fletcher, „Gingipains from Porphyromonas gingivalis W83 induce cell adhesion molecule cleavage and apoptosis in endothelial cells” (2005)
30. B. R. Talamo, W.-H. Feng, M. Perez-Cruet, L. Adelman, K. Kosik, V. M.-Y. Lee, L. C. Cork, J. S. Kauer, „Pathologic changes in olfactory neurons in Alzheimer’s disease” (1991)
31. L. Li, R. Michel, J. Cohen, A. DeCarlo, E. Kozarov, „Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of Porphyromonas gingivalis” (2008)
32. Stephen S. Dominy, Casey Lynch, Florian Ermini, Malgorzata Benedyk, Agata Marczyk, Andrei Konradi, Mai Nguy, „Porphyromonas gingivalis in Alzheimer’s disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors” (2019)
33. https://en.wikipedia.org/wiki/Porphyromonas_gingivalis

Non-amyloidogenic pathway

Amyloidogenic pathway



Non-Raft

Raft

