

# Factores de virulencia de los componentes de *Porphyromona gingivalis*: una revisión narrativa

Virulence factors of the components of *Porphyromona gingivalis*:

A narrative review

Manuel Jesús Godínez-López<sup>1a</sup>, Juan Pablo Loyola-Rodríguez<sup>2b</sup>, María de Lourdes Márquez-Corona<sup>3c</sup>, América Patricia Pontigo-Loyola<sup>4c</sup>, Gladys Remigia Acuña-González<sup>5d</sup>, Mariana Mora-Acosta<sup>6c</sup>, Salvador Eduardo Lucas-Rincón<sup>7c</sup>, Taurino Amílcar Sosa-Velasco<sup>8e</sup>, Carlo Eduardo Medina-Solís<sup>9cf</sup>

## RESUMEN

La cavidad bucal es un ecosistema donde existen más de 700 especies de bacterias, en el que las superficies de los dientes, tejidos blandos e incluso prótesis ofrecen nichos ecológicos para la colonización de microorganismos. La enfermedad periodontal se caracteriza por inflamación crónica y destrucción progresiva de los tejidos de soporte del diente. Entre estas bacterias periodontopatógenas se incluyen: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, especies de *Treponema*, especies de *Prevotella*, *Selenomonas*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Filifactor alocis*, especies

de *Synergistetes*, por mencionar algunas. La *P. gingivalis* es un miembro de una triada perteneciente al complejo rojo, de acuerdo con la clasificación de Socransky, y que se considera una pieza clave en cuanto a la patogenia de la enfermedad periodontal. *P. gingivalis* posee distintos factores de virulencia por medio de los cuales puede adherirse e invadir las células y tejidos del hospedero e inducir una respuesta inmuno-inflamatoria que puede causar la destrucción de la inserción periodontal, donde podemos encontrar algunos de sus componentes como: lipopolisacáridos, fimbrias, proteínas de choque térmico, etc. y componentes secretores como: gingipainas, vesículas de la membrana externa y hemaglutininas.

**Palabras clave:** Disbiosis, enfermedad periodontal, factores de virulencia, *P. gingivalis*.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.19>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0375-9701><sup>1</sup>  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0892-0082><sup>2</sup>  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8313-1169><sup>3</sup>  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-1705><sup>4</sup>  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7739-2001><sup>5</sup>  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-2764><sup>6</sup>  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6622-8054><sup>7</sup>  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-9748><sup>8</sup>  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-9491><sup>9</sup>

<sup>a</sup>Programa de Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud del Área Académica de Medicina del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.

**Recibido: 30 de noviembre 2022**  
**Aceptado: 27 de febrero 2023**

<sup>b</sup>Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Sinaloa. Culiacán, México.

<sup>c</sup>Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.

<sup>d</sup>Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Campeche. Campeche, México.

<sup>e</sup>Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Oaxaca, México.

<sup>f</sup>Centro de Investigación y Estudios Avanzados de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.

Autor de correspondencia: Taurino Amílcar Sosa-Velasco y Carlo Eduardo Medina-Solís.

Av Alamo 204. Pachuca, México.

E-mail : [taurinoamilcar@hotmail.com](mailto:taurinoamilcar@hotmail.com) y [cemedinas@yahoo.com](mailto:cemedinas@yahoo.com)

## SUMMARY

*The oral cavity is an ecosystem where there are more than 700 species of bacteria, in which the surfaces of the teeth, soft tissues, and even prostheses offer ecological niches for the colonization of microorganisms. Periodontal disease is characterized by chronic inflammation and the progressive destruction of the supporting tissues of the tooth. These periodontal pathogenic bacteria include Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Tannerella forsythia, Treponema species, Prevotella species, Selenomonas, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Filifactor alocis, Synergistetes species, to name a few. P. gingivalis is a member of a triad belonging to the red complex, according to Socransky's classification, and which is considered a key element in terms of the pathogenesis of periodontal disease. P. gingivalis has different virulence factors through which it can adhere to and invade the cells and tissues of the host and induce an immuno-inflammatory response that can destroy the periodontal insertion, where we can find some of its components such as lipopolysaccharides, fimbriae, heat shock proteins, etc. and secretory components such as gingipains, outer membrane vesicles, and hemagglutinins.*

**Keywords:** *Dysbiosis, periodontal disease, virulence factors, P. gingivalis.*

## INTRODUCCIÓN

Para poder desarrollar una planificación y evaluación de políticas de salud, es necesario contar con datos epidemiológicos en lo que concierne a las afecciones orales más prevalentes. De acuerdo con el *Global Burden of Disease*, se demuestra que las condiciones bucales siguen siendo un reto importante en cuanto a la salud de la población. A nivel mundial, se presentaron aproximadamente 3 500 millones de casos de afecciones bucales, donde 2 300 millones presentaron caries no tratada en dientes permanentes, en 796 millones padecían periodontitis severa, 532 millones tenían pérdida dental total, y 139 millones presentaron otras afecciones orales (1). Estos datos demuestran que las enfermedades bucales y sus consecuencias, son problemas de salud pública que deben enfrentar los sistemas de salud del mundo. La cavidad bucal es un ecosistema altamente complejo que comprende más de 700 especies de bacterias, en el que las superficies, tanto de los órganos dentarios

como los tejidos blandos e incluso las prótesis, ofrecen nichos ecológicos de distinta índole para la colonización de microorganismos (2,3). Debido a la alta presencia bacteriana, también es altamente probable desarrollar alguna enfermedad bucal donde podemos encontrar que algunos hábitos y conductas puedan favorecer a la aparición de alguna patología a nivel bucal. Entre ellas, la enfermedad periodontal, la cual se caracteriza por ser una enfermedad infecciosa, inflamatoria crónica, multifactorial, asociada principalmente al biofilm dental disbiótico, que invade el medio subgingival y genera una respuesta inflamatoria persistente y desequilibrada, que tiene como consecuencia la destrucción de los tejidos de soporte dentario, tanto blandos como duros, incluyendo inflamación gingival y reabsorción ósea alveolar, lo que eventualmente genera una pérdida de los dientes y en ocasiones se presenta de forma asintomática (4,5). Según el *Global Burden of Disease Study*, la enfermedad periodontal grave fue la undécima condición más prevalente en el mundo (6). La prevalencia mundial de la enfermedad periodontal aumenta con la edad de las personas, siendo en las personas adultos en donde se iniciarían las lesiones más cruentas. La prevalencia de pérdida de inserción clínica mayor a 4mm en adolescentes (15 a 19 años), adultos (35 a 44 años) y personas mayores (65 a 74 años), fue de 9,5 %, 36,6 % y 48,7 %, respectivamente (7).

Con el paso de los años, las investigaciones han logrado desarrollar y acumular evidencia sustancial de lo que puede implicar tan solo una pequeña proporción de bacterias que residen en un nicho subgingival en cuanto a la iniciación y progresión de la enfermedad periodontal. Estos microorganismos incluyen *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, especies de *Treponema*, especies de *Prevotella*, *Selenomonas*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Filifactor alocis*, especies de *Synergistetes*, por mencionar algunas. *P. gingivalis*, un anaerobio gramnegativo y miembro de una triada perteneciente al complejo rojo de acuerdo a la clasificación de Socransky, se le considera un miembro clave en cuanto a la patogenia de la enfermedad periodontal (8).

La enfermedad periodontal tiene una alta prevalencia y puede afectar tanto a individuos

con comorbilidades como aquellos que no presentan comorbilidades, de ahí la importancia de generar estrategias de prevención. Algunos estudios donde evaluaron la prevalencia de *P. gingivalis*, se pudo observar que esta es elevada, entre el 73 % a 75 %, de acuerdo con el método de detección (cultivo o PCR); mientras que entre sujetos con periodontitis se reporte del 89,5 % al 91,5 % y del 54,4 % al 58 % en individuos sanos (7). Otro estudio observó una prevalencia de *P. gingivalis* de 76 % entre los que tenían periodontitis y de 49 % en los individuos sanos (9). Estos estudios indican que la prevalencia que tiene *P. gingivalis* es alta en la población y que es posible encontrar este patógeno en individuos cuando incluso no tengan la presencia de afecciones periodontales. No importa cuál sea la perspectiva de cada individuo, las comunidades microbianas son increíblemente complejas. Esa impresión de complejidad no deriva únicamente del gran número de células a menudo densamente empaquetadas o a la gran pluralidad genética, fisiológica y funcional de los tipos, sino en la especificidad en cuanto a la identificación de que células adyacentes puedan competir e interactuar. El alcance, la escala y la dinámica de estas interacciones se ignoran y son difíciles de comprender en gran medida. Ya que estos intentos por entender los múltiples efectos, incluyendo los diferentes modelos de diversidad, confunden a la mente. El desafío es aún más complejo: la ecología es solo una porción de la imagen. Los procesos ecológicos generan una determinación en cuanto a las condiciones selectivas que propician el cambio evolutivo, que también estimula una retroalimentación para afectar los patrones de diversidad, lo que genera un inmenso cambio evolutivo en ciclos interactivos y continuos (10).

La importancia clínica de este microorganismo, de la enfermedad periodontal y sus consecuencias, se debe a la relación que guarda con diferentes enfermedades sistémicas, con quienes además comparten factores de riesgo biológicos, conductuales y psicosociales comunes (11), entre ellas la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome del ovario poliquístico, cáncer de pulmón, enfermedad renal crónica, Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, artritis reumatoide, obesidad, entre otras (12-23).

Igualmente, según la evidencia epidemiológica, se ha sugerido que la enfermedad periodontal está relacionada con resultados adversos del embarazo, como parto prematuro, bajo peso al nacer y preeclampsia (24-28). Por lo que las medidas deben estar encaminadas a la reducción del principal agente etiológico en la aparición de las enfermedades bucales, el biofilm. El mantenimiento del equilibrio de la microbiota bucal es la forma más sencilla de prevenir las enfermedades bucales (29), a través de acciones costo efectivas como lo es el cepillado dental (11,30-32).

En la actualidad existen diversas alternativas de tratamiento, además del raspado y alisado radicular que se utilizan junto con antibióticos locales o sistémicos para tratar la periodontitis. Sin embargo, el uso extensivo de antibióticos puede desencadenar el aumento de la resistencia a los medicamentos en las bacterias orales (33,34). Como no hay muchos antibióticos nuevos en proceso de desarrollo, existe un interés significativo y creciente en la medicina alternativa para el control y las terapias de la infección periodontal en todo el mundo como, por ejemplo: los bacteriófagos, los fitoquímicos (Propóleo, aloe vera, té verde, arándano, caléndula, mirra y salvia), la fototerapia, los probióticos, los prebióticos, sales metálicas y varias nanopartículas (NP) (p. ej., NP de ZnO, NP de Ag, etc.) y las vacunas como alternativas a la terapia actual. Aunque existen varias ventajas asociadas con las terapias alternativas, también se asocian algunas desventajas (35-37).

Para poder comprender de mejor forma el funcionamiento microbiano es de vital importancia tener claros algunos conceptos los cuales han sido ajustados con el tiempo. El microbioma se define como una comunidad microbiana, la cual ocupa un hábitat el cual está bien definido y posee distintas propiedades fisicoquímicas. No solo hace referencia a microorganismos involucrados, sino que abarca su actividad, lo que da como resultado la creación de nichos ecológicos específicos. Este microbioma va a formar un microecosistema dinámico e interactivo que está expuesto a sufrir cambios de acuerdo al tiempo y escala, y está integrado en un macroecosistema el cual incluye huéspedes eucariotas, y aquí es de vital importancia para su funcionamiento y salud. Para

la definición original de microbioma se originaron una serie de recomendaciones y enmiendas: 1) los miembros del microbioma, 2) las interacciones entre los miembros del microbioma dentro de redes microbianas existentes, 3) las características espaciales y temporales de los microbiomas en su entorno, 4) la microbiota central, 5) el movimiento desde las predicciones funcionales hasta fenotipos de especies, y 6) microbioma: interacción del huésped o del medio ambiente y su coevolución. Por su parte, la microbiota consiste en un conjunto de microorganismos que pertenecen a diferentes microorganismos como procariotas (bacterias y arqueas), eucariotas (protozoos, hongos y algas), mientras que su actividad corresponde a estructuras microbianas, metabolitos, elementos genéticos móviles (transposones, fagos y virus) y ADN reliquia incrustado en condiciones ambientales del hábitat (38). Nuestra incapacidad para definir el equilibrio, genera una problemática para especificar qué constituye un desequilibrio en la microbiota, comúnmente conocida como disbiosis, un concepto importante en lo que concierne a la investigación de microbioma. La disbiosis la podemos describir como una alteración en cuanto a la composición y función de la microbiota en individuos con una enfermedad presente a diferencia de un sujeto sano. Cuando se presenta la disbiosis hay una pérdida microbiana de cualidades que traen beneficios y existe un aumento microbiano con capacidad dañina o una pérdida en cuanto a la diversidad de microorganismos general (39).

Las condiciones ecológicas de los ambientes supra y subgingivales son marcadamente únicas, lo que promueve la organización de una comunidad muy diversa. Al principio, las bacterias comensales se adhieren a las superficies dentales y son seguidas por otras especies infecciosas exógenas (35). Algunos estudios han clasificado o agrupado a los microorganismos de acuerdo a ciertos aspectos donde encontramos la colonización, de las características que requieren para sobrevivir y su potencial patogénico. Socransky y col. en 1998 (40) desarrollaron un estudio donde agrupan por medio de un sistema de colores a un conjunto de microorganismos a nivel subgingival, estos grupos fueron denominados como Complejos de Socransky (Figura 1), los cuales se organizan de la siguiente manera: 1) El complejo amarillo, conformado por

colonizadores primarios, anaerobios, acidófilos y fermentadores lácticos *Streptococcus* de diferentes grupos como: *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. gordonii*; 2) Complejo azul, que tiene una asociación con el complejo amarillo por medio de coagregación formado por *Actinomyces*; 3) El complejo purpura, donde podemos ubicar microorganismos que se asocian con los colonizadores secundarios, posteriormente a que el oxígeno fue consumido como: *Actinomyces odontolyticus*, *Veillonella parvula*; 4) El complejo verde, donde hay microorganismos característicos de placas maduras como: *Capnocytophaga*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; 5) El complejo naranja, presente en áreas más profundas de la placa y posee la característica de contar con bacterias puente que están presentes en las comunidades pioneras, entre ellas: *Fusobacterias* (*F. nucleatum* y *F. periodonticum*), bacilos *Prevotella* (*P. intermedia*, *P. nigrescens*) y *Peptostreptococcus micros*, otras bacterias presentes en placa subgingival como *Synergistes*, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis* y *Streptococcus constellatus*; y, 6) El complejo rojo, este grupo es característico en casos como periodontitis, son microorganismos anaerobios de características invasivas que se encuentran en íntimo contacto con la mucosa bucal y están relacionados a la respuesta inflamatoria, tales: *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *P. gingivalis* (40,41).

Los factores de virulencia microbianos abarcan una amplia gama de moléculas que se producen por microorganismos patógenos con la intención de mejorar sus virtudes para lograr eludir los mecanismos de defensa del huésped y así poder causar enfermedades. Estas características comprenden productos que son secretados por parte de los microorganismos como toxinas, enzimas, exopolisacáridos, así como estructuras de la superficie celular presente en cada agente patógeno como cápsulas, lipopolisacáridos, glicoproteínas y lipoproteínas. También pueden desarrollar cambios intracelulares en redes reguladoras metabólicas, gobernadas por sensores o reguladores de proteínas y ARN reguladores no codificantes, que contribuyen al potencial de virulencia. Además, ciertos productos microbianos que son secretados pueden ingresar

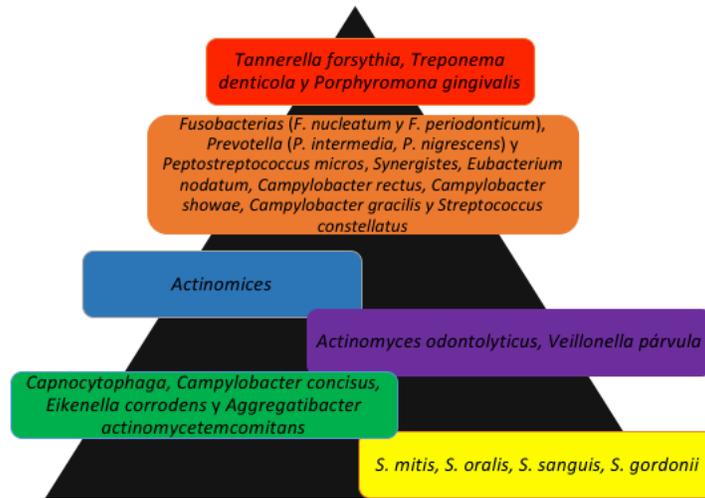


Figura 1. Disposición bacteriana de acuerdo a los Complejos de Socransky, donde encontramos 6 grupos, 1) El complejo amarillo conformado por colonizadores primarios, anaerobios, acidófilos y fermentadores lácticos, 2) El complejo azul que tiene una asociación con el complejo amarillo por medio de coagregación, 3) El complejo púrpura, donde podemos ubicar microorganismos que se asocian con los colonizadores secundarios, 4) El complejo verde donde hay microorganismos característicos de placas maduras, 5) El complejo naranja, presente en áreas más profundas de la placa y posee la característica de contar con bacterias puente que están presentes en las comunidades pioneras, y 6) El complejo rojo, es considerado el complejo más significativo en la progresión de la enfermedad periodontal, este grupo es característico en casos como periodontitis, son microorganismos anaerobios de características invasivas que se encuentran en íntimo contacto con la mucosa bucal y están relacionados a la respuesta inflamatoria.

a las células del huésped y manipularla, lo que favorece el éxito de la infección (42). Las alteraciones en los componentes del periodonto que interrumpen sus funciones de barrera pueden conducir a un aumento de patógenos oportunistas, provocando el desarrollo de enfermedades tanto a nivel local como sistémico. En esta revisión, nos enfocamos en *P. gingivalis* (43).

*P. gingivalis* es una especie de bacteria gramnegativa inmóvil, asacarolítica, en forma de bastón que forma colonias negras en sangre agar, que requiere condiciones anaeróbicas para crecer y la presencia de hemo o hemina y vitamina K en su medio nutritivo. Obtiene su energía metabólica fermentando aminoácidos, una propiedad decisiva para su supervivencia (44,45). Este microorganismo posee una formidable variedad de factores de virulencia con la capacidad de perturbar los mecanismos de defensa del huésped y desintegrar los componentes estructurales de

los tejidos periodontales. Esto ha originado una percepción bastante mordaz de esta bacteria. Con el desarrollo de más investigación de este microbio, el conocimiento se vuelve más detallado en cuanto a las condiciones del equilibrio biológico entre este organismo y el epitelio, alentando a una reconsideración sobre las cualidades patógenas de *P. gingivalis* (46).

Es un colonizador exitoso del epitelio oral y un componente de los microbiomas subgingivales, y es capaz de remodelar la comunidad de bacterias comensales para promover un estado de disbiosis (46,47). A lo largo de la evolución ha desarrollado mecanismos únicos e intrincados, por ejemplo, la alteración de las vías de señalización de la inflamación, el sistema del complemento, el ciclo celular y la apoptosis, y la interacción con varios receptores del huésped, modificando de esta forma su entorno o la respuesta inmunitaria por parte del huésped.

Para modular todo el ecosistema y persistir en tejidos del huésped (48). Las estrategias de supervivencia y patogenicidad dependen en gran medida de sus factores de virulencia donde podemos encontrar algunos de sus componentes

como (lipopolisacáridos, fimbrias, proteínas de choque térmico, etc.) y componentes secretores (gingipaínas y vesículas de la membrana externa) y hemaglutininas (49). En la Figura 2 se puede observar los componentes de *P. gingivalis*, así como otras estructuras de esta bacteria.

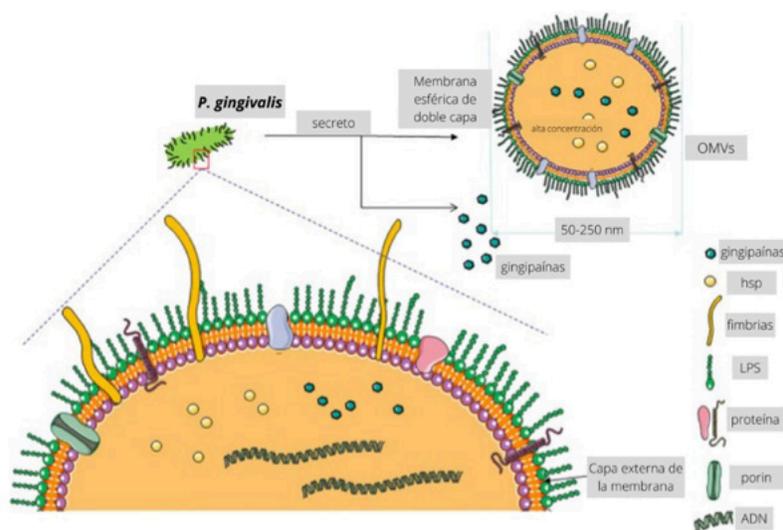


Figura 2. Características de *Porphyromonas gingivalis*. 1) Como el patógeno periodontal más común compuesto por: una membrana celular y material genético. La capa externa tiene gran cantidad de fimbrias, proteínas y canales, 2) La patogenicidad proviene de sus componentes estructurales (lipopolisacáridos, fimbrias y proteínas) y componentes secretores (gingipaínas y vesículas de membrana externa), 3) Las vesículas de membrana externa esférica de doble capa y contiene gran cantidad de factores patógenos. Tomado de: Zhang X, Yu W. Heat shock proteins and viral infection. Front Immunol. 2022;13: 947789.

## Componentes de *P. gingivalis*

### Las fimbrias (pili)

Son apéndices filamentosos proteicos que sobresalen de la superficie de la célula bacteriana y que están involucrados en la membrana celular. Desempeñan funciones cruciales en la formación de biopelículas, la autoagregación, la coagregación con bacterias orales, la adhesión a las moléculas huésped y la invasión de la célula huésped (49-52).

*P. gingivalis* expresa fimbrias FimA largas o mayores tienen 5 nm de ancho y se extienden hasta 3  $\mu$ m de largo con tamaños que varían de 41 a 49 kDa. Las fimbrias se clasifican en seis tipos según la secuencia de nucleótidos del gen *fimA* tipo I con cepas (381, ATCC 33277 Y HG565), Ib, II cepas (A7A1, SA2, BH18/10, OMZ314 Y

OMZ409), III cepa (BH6/26), IV cepas (W50 Y W83) y V cepa (HNA99). Tipo II y I son los más distribuidos en muestras de placa de pacientes con periodontitis (44).

Las fimbrias Mfa1 cortas o menores, difieren de 60 a 500 nm en su longitud cada fimbria se compone de polímeros de proteína FimA y Mfa1 condicionados por *fimA* y *mfa1*. Las fimbrias maduras también cuentan con las proteínas menores FimB-E y Mfa 2-5 (49,50,53). Los 2 tipos de fimbrias son genéticamente distintos y se expresan a partir de grupos de genes separados, a pesar de su similitud de secuencia muy baja, tienen una arquitectura similar (54).

Las fimbrias pueden ser reconocidas por receptores de células epiteliales, endoteliales e inmunitarias, lo que ocasiona la activación de células y la producción de citocinas

y moléculas de adhesión. Las fimbrias largas inducen la producción de citocinas proinflamatorias (5,45,49).

*P. gingivalis* promueve tanto la adhesión bacteriana como la invasión de sitios específicos, es probable que las fimbrias interrumpen la señalización celular a través de las proteínas/integrinas de la matriz extracelular en las regiones periodontales, también se considera que las fimbrias tienen una importancia crítica en los eventos invasivos en las células huésped. Las fimbrias son capaces de unirse a las enzimas salivales, las proteínas de la matriz extracelular y las bacterias comensales, así como a la integrina alfa5beta1 celular. Después de la adhesión a la integrina alfa5beta1, *P. gingivalis* es capturada por pseudópodos celulares que permiten su invaginación a través de una vía mediada por actina. Este evento invasivo requiere dinamina (GTPasa responsable de la endocitosis en las células eucariotas) celular del huésped, fibras de actina, microtúbulos y balsas lipídicas. Tras atravesar la barrera epitelial, el patógeno intracelular *P. gingivalis* altera la función celular (55).

La interacción de *P. gingivalis* con otros patógenos periodontales pueden influir en el nivel de expresión de sus fimbrias. Se ha demostrado que cuando hay un desarrollo de *P. gingivalis* con *Streptococcus gordinii*, *Streptococcus sanguinis* y *Streptococcus mitis* conduce a la regulación baja de su fimbria menor, mientras que el desarrollo con *Streptococcus cristatus* conduce a una regulación a la baja de fimbria mayor (52).

### Lipopolisacáridos (LPS)

Es un patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) o más recientemente identificado como un patrón molecular asociado a microbios (MAMP). LPS es un componente de la pared celular (la membrana celular externa) de bacterias gramnegativas. LPS bien conocido por su toxicidad y su capacidad de causar inflamación no deseada en el huésped, lo que le dio el nombre de endotoxina. La diferencia de estructura en LPS puede explicar los distintos mecanismos a través de los cuales las células huésped reconocen las especies bacterianas (45,56). Se considera un importante factor de virulencia de las bacterias

gramnegativas y está formado por grandes moléculas de lípidos y polisacáridos (56).

El LPS contiene importantes diferencias estructurales entre diferentes especies bacterianas que pueden alterar significativamente las respuestas del huésped. El LPS de *P. gingivalis* provoca una respuesta inmunitaria altamente innata a través de los receptores del huésped, que es el receptor tipo toll-2 (TLR-2) y el TLR-4 en la superficie de la célula huésped, lo que induce la secreción de citocinas proinflamatorias, como interleucina-1 (IL-1  $\beta$ ), IL-6 e IL-8 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , en las células del huésped y que inducen la destrucción periodontal (5,55).

Los datos experimentales y el análisis bioinformático han revelado que *P. gingivalis* produce tres tipos de LPS: normal (tipo O), aniónico (tipo A) y capsular (tipo K). Las enzimas implicadas en la producción de los tres tipos de LPS se han identificado en gran medida para los dos primeros y parcialmente para el tercer tipo (57).

### Las proteínas de choque térmico (HSP)

Son un tipo de proteínas que se encuentran principalmente en células bacterianas, vegetales y animales, en las que participan en el control y regulación de las actividades de la vida celular. Las HSP protegen a otras proteínas que están bajo estrés ambiental y celular al tener una acción regulatoria del plegamiento de proteínas y respaldar la estructura correctamente plegada en proteínas. En una infección viral, algunas HSP pueden tener acciones antivirales inhibiendo la proliferación viral mediante la interacción y activación de vías inmunitarias para proteger la célula huésped. Aunque la función principal de HSP es mantener la homeostasis de las células, también pueden ser secuestradas por virus para ayudar a su invasión, replicación y maduración, aumentando las posibilidades de supervivencia viral en condiciones desfavorables dentro del huésped. Las HSP tienen una amplia gama de pesos moleculares de aprox. 10 a 100 kDa y se pueden clasificar de acuerdo con su peso molecular, incluidas las proteínas de choque término pequeñas (sHSP), HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 y proteínas de choque térmico grandes (58).

Se plantea que las bacterias patógenas estimulan las células del periodonto para regularizar el aumento en la expresión de HSP60, lo que estimulara a los macrófagos, y posiblemente a otras células, generando una producción de citocinas proinflamatorias (59). HSP60 tiene una secuencia de aminoácidos bien conservada y se ha sugerido que es un regulador que promueve o suprime la autoinmunidad. HSP60 en *P. gingivalis*, un patógeno importante en la enfermedad periodontal, se considera que es un vínculo clave entre la periodontitis como una enfermedad infecciosa y la aterosclerosis como enfermedad autoinmune. Se ha descubierto que los péptidos originados de HSP promueven la generación de citocinas antiinflamatorias, lo que nos indica que tiene un potencial inmunorregulador. Se ha observado que un péptido antigénico impulsado por patógenos derivados de *P. gingivalis* HSP60 desencadena y agrava la aterosclerosis autoinmune (60).

### Las gingipaínas

Es una familia de cisteína proteinasa (RgpA, RgpB, y Kgp), conocida como enzima “similar a la tripsina” importantes en la patogenia de la periodontitis, que afectan fuertemente el sistema inmunológico del huésped. Las gingipaínas se pueden dividir en dos categorías: gingipaína R dependiente de arginina (Rgp) y gingipaína K dependiente de lisina (Kgp). Estos dos tipos de gingipaínas de *P. gingivalis* completan el 85 % de la proteólisis fuera de la célula (61). Actúan como factores proinflamatorios en el tejido gingival, crean un entorno favorable para el crecimiento de patobiontes inflamatorios. Provocan respuestas inmunitarias desreguladas e inflamación, la inactivación de los inhibidores inmunitarios, la degradación de factores inmunitarios y la escisión de receptores de células inmunitarias. Las gingipaínas mejoran la interacción de *P. gingivalis* con otros patógenos periodontales, para facilitar su supervivencia y la formación de biopelículas. Las gingipaínas participan directamente en la coagregación de otras bacterias o en la adhesión a los tejidos y células huésped. También proporcionan nutrientes para las bacterias y ayudar a su proliferación. Degradan el fibrinógeno/fibrina, lo que contribuye a la

descomposición del tejido gingival, la inhibición de la coagulación sanguínea y el aumento del sangrado, también escinde las proteínas hemo del huésped (5,45,62). Las gingipaínas proporcionan la capacidad de evadir las respuestas inmunitarias y la eliminación del huésped. Las gingipaínas regulan la respuesta inmunitaria y la producción de mediadores inmunitarios en varias células (45).

### Cápsula de *P. gingivalis*

Es una estructura de envoltura externa que se encuentra fuera de la célula bacteriana, encierra una célula bacteriana. Consta de polisacáridos y contiene agua para evitar que las células bacterianas se dessequen. Es de vital importancia para que sobrevivan las bacterias en su entorno menos optimo. La cápsula se conoce como antígeno K y actúa como mecanismo protector en el sentido que las bacterias encapsuladas son más resistentes a la fagocitosis y la muerte intracelular. Las cápsulas de *P. gingivalis* pueden unirse a otros periodontopatógenos para facilitar la agregación conjunta de bacterias y formación de biopelículas. La cápsula induce respuestas inmunitarias del huésped, es un inductor de inmunidad más débil que otros factores de virulencia y es antagonista (22,63).

La composición química de la capsula varía con las diferentes cepas de *P. gingivalis*, donde se pueden dividir en diferentes serotipos K si tienen una cubierta o pueden estar completos sin capsula. *P. gingivalis* con cápsula muestra una mayor tasa de supervivencia, debido a la resistencia que presenta a la fagocitosis por parte de macrófagos y células dendríticas, que aquellos sin capsula. Sin embargo, diferentes serotipos de *P. gingivalis* encapsulados mostraron varias capacidades de adhesión y los serotipos no envueltos logran una mejor adhesión a las células epiteliales gingivales (22).

### Vesículas de la membrana externa (OMV)

Son estructuras similares a membranas esféricas de doble capa con un diámetro de aproximadamente 50 a 250 nanómetros que se descargan de forma continua desde la superficie celular durante el crecimiento de bacterias

gramnegativas. Compuesta por proteínas de membrana externa, lipopolisacáridos, fosfolípidos, ADN y una parte del periplasma que es un envuelto por la membrana externa durante el proceso de formación (23).

Las OMV de *P. gingivalis* que están enriquecidas selectivamente por proteínas de la familia del dominio C-terminal (CTD), en gran parte las gingipaínas, pueden apoyar la coagregación bacteriana, promover el desarrollo de biopelículas y actuar como un intercesor para el transporte de bacterias inmóviles por bacterias móviles. También se considera que OMV de *P. gingivalis* contribuye a la interacción y colonización del huésped, la evasión de mecanismos de defensa inmunitaria y la destrucción de tejidos periodontales y puede ser crucial en la captación de micro y macronutrientes (64). Se ha demostrado que las OMV de *P. gingivalis* ingresan a las células epiteliales del huésped y degradan las proteínas receptoras clave utilizando las gingipaínas (65).

### Hemaglutininas

Son un grupo de proteínas que tienen un papel vital en el proceso de infección al permitir que *P. gingivalis* pueda adherirse a la superficie de las células huésped, que es un paso inicial en el proceso de infección bacteriana. Permitirá la adquisición de hemo por medio de la unión a los eritrocitos, siendo capaz de provocar lisis y agregación de eritrocitos a través de varias enzimas proteolíticas conocidas como gingipaínas, que liberan la fracción hemo de la molécula de hemoglobina como nutriente. *P. gingivalis* posee cinco hemaglutininas diferentes ubicadas en la superficie celular, además de secretar exohemaglutininas, que son responsables de la unión eficaz a los eritrocitos y células epiteliales. La adherencia a células diana es un evento primordial para la invasión de las células huésped. Para evitar las defensas inespecíficas del huésped, como la eliminación mecánica, las bacterias se unen a células del huésped a través de las moléculas de adhesina. Y posteriormente entran las bacterias en las células del huésped que confiere protección contra el sistema inmunitario del huésped y también contribuir al daño tisular del huésped (36,66,67).

### CONCLUSIONES

La prevalencia a nivel mundial de las afecciones bucales es de proporciones considerables. El desarrollo de investigación a lo largo de los años ha proporcionado datos para comprender como es el actuar de los microorganismos y su capacidad para desarrollar enfermedades en los seres vivos, el cual es altamente complejo debido a la evolución que también experimentan estos agentes microbianos. Un claro ejemplo es *P. gingivalis* un agente microbiano relacionado en un amplio número de afecciones sistémicas crónicas. El desarrollo de más investigaciones con respecto a este microorganismo es de vital importancia, así como es de gran relevancia estudiar ese trabajo cooperativo con otros microorganismos para el desarrollo de patologías en un ser vivo.

### REFERENCIAS

1. Bernabe E, Marcenes W, Hernández CR, Bailey J, Abreu LG, Alipour V, et al. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J Dent Res.* 2020;99:362-373.
2. Demirel KJ, Guimaraes AN, Demirel I. Effects of estradiol on the virulence traits of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep.* 2022;12:13881.
3. Davies JR, Kad T, Neilands J, Kinnby B, Prgomet Z, Bengtsson T, et al. Polymicrobial synergy stimulates *Porphyromonas gingivalis* survival and gingipain expression in a multi-species subgingival community. *BMC Oral Health.* 2021;21:639.
4. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:766944.
5. Nakayama M, Ohara N. Molecular mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*-host cell interaction on periodontal diseases. *Jpn Dent Sci Rev.* 2017;53:134-140.
6. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390:1211-1259.
7. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal

- Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World J.* 2020;2020:2146160.
8. Ingalagi P, Bhat K, Kulkarni R, Kotrashetti V, Kumbar V, Kugaji M. Detection and comparison of prevalence of *Porphyromonas gingivalis* through culture and Real Time-polymerase chain reaction in subgingival plaque samples of chronic periodontitis and healthy individuals. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2022;26:288.
  9. Ingalagi P, Kotrashetti V, Bhat K, Kugaji M. Comparison of cluster analysis of *Porphyromonas gingivalis* by arbitrarily primed-polymerase chain reaction between healthy and chronic periodontitis subjects. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020;24:251-257.
  10. Rainey PB, Quistad SD. Toward a dynamical understanding of microbial communities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2020;375(1798):20190248.
  11. Acuña-González GR, Casanova-Sarmiento JA, Islas-Granillo H, Márquez-Rodríguez S, Benítez-Valladares D, Villalobos-Rodelo JJ, et al. Desigualdades en salud bucal: Revisión de la literatura sobre la relación del cepillado dental y la posición socioeconómica. *Comunidad y Salud.* 2022;20(2):63-71.
  12. Ponce-Díaz ME, Rodríguez-Hernández AP, González-López BS, Robles-Bermeo NL, Medina-Solís CE, Sámano-Valencia C, Márquez-Corona ML. Factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis* en la evolución de enfermedades cardiovasculares. *Acta Bioclínica* 2023; in press.
  13. Shetty B, Fazal I, Khan SF, Nambiar M, D KI, Prasad R, Raj A. Association between cardiovascular diseases and periodontal disease: More than what meets the eye. *Drug Target Insights.* 2023;17:31-38.
  14. Dou Y, Xin J, Zhou P, Tang J, Xie H, Fan W, et al. Bidirectional association between polycystic ovary syndrome and periodontal diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1008675.
  15. Baciú SF, Mesaroş AŞ, Kacso IM. Chronic Kidney Disease and Periodontitis Interplay-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):1298.
  16. Fu Y, Xu X, Zhang Y, Yue P, Fan Y, Liu M, et al. Oral *Porphyromonas gingivalis* Infections Increase the Risk of Alzheimer's Disease: A Review. *Oral Health Prev Dent.* 2023;21(1):7-16.
  17. Islas-Zarazúa R, Mora-Acosta M, Navarrete-Hernández JJ, Reynoso-Vázquez J, Villalobos-Rodelo JJ, Rojas-Ortega L, et al. Comparative Analysis of Edentulism in a Sample of Mexican Adults with and without Type 2 Diabetes. *Healthcare* 2022;10(12):2378.
  18. Kesharani P, Kansara P, Kansara T, Kini A, Bhat R, Shetty P, Penugonda B. Is Periodontitis a Risk Factor for Lung Cancer? A Meta-Analysis and Detailed Review of Mechanisms of Association. *Contemp Clin Dent.* 2022;13(4):297-306.
  19. Li C, Yu R, Ding Y. Association between *Porphyromonas gingivalis* and systemic diseases: Focus on T cells-mediated adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1026457.
  20. Dzedzic A. Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15320.
  21. Casanova-Rosado AJ, Casanova-Rosado JF, Minaya-Sánchez M, Robles-Minaya JL, Casanova-Sarmiento JA, Márquez-Corona ML, et al. Association of Edentulism with Various Chronic Diseases in Mexican Elders 60+ Years: Results of a Population-Based Survey. *Healthcare* 2021;9(4):404.
  22. Aleksijević LH, Aleksijević M, Škrlec I, Šram M, Šram M, Talapko J. *Porphyromonas gingivalis* Virulence Factors and Clinical Significance in Periodontal Disease and Coronary Artery Diseases. *Pathogens.* 2022;11:1173.
  23. Zhang Z, Liu D, Liu S, Zhang S, Pan Y. The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:585917.
  24. Márquez-Corona ML, Tellez-Girón-Valdez A, Pontigo-Loyola AP, Islas-Zarazúa R, Robles-Bermeo NL, González-López BS, et al. Preterm birth associated with periodontal and dental indicators: A pilot case-control study in a developing country. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(5):690-695.
  25. Nannan M, Xiaoping L, Ying J. Periodontal disease in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Progress in related mechanisms and management strategies. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:963956.
  26. Téllez-Girón Valdez A, Veras-Hernández MA, Espinosa-de Santillana IA, Kubodera-Ito T, Sosa-Velasco TA, Canseco-Prado G, et al. Efecto de indicadores de salud bucal maternos sobre partos prematuros con bajo peso al nacer: un estudio de casos y controles. Working paper. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. 2023.
  27. Wen X, Fu X, Zhao C, Yang L, Huang R. The bidirectional relationship between periodontal disease and pregnancy via the interaction of oral microorganisms, hormone and immune response. *Front Microbiol.* 2023;14:1070917.
  28. Alnasser BH, Alkhalidi NK, Alghamdi WK, Alghamdi FT. The Potential Association Between Periodontal Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in Pregnant Women: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Cureus.* 2023;15(1):e33216.
  29. Santos DSF, Peralta-Mamani M, Brandão FS, Andrade FB, Cruvinel T, Santos PSDS. Could polyhexanide and chlorine dioxide be used as an alternative to chlorhexidine? A systematic review. *Sao Paulo Med J.* 2022;140(1):42-55.

30. Islas-Granillo H, Casanova-Rosado JF, de la Rosa-Santillana R, Casanova-Rosado AJ, Islas-Zarazúa R, Márquez-Corona ML, et al. Self-reported oral hygiene practices with emphasis on frequency of tooth brushing: A cross-sectional study of Mexican older adults aged 60 years or above. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(36):e21622.
31. Acuña-González GR, Casanova-Sarmiento JA, Islas-Granillo H, Márquez-Rodríguez S, Benítez-Valladares D, Mendoza-Rodríguez M, et al. Socioeconomic Inequalities and Toothbrushing Frequency among Schoolchildren Aged 6 to 12 Years in a Multi-Site Study of Mexican Cities: A Cross-Sectional Study. *Children*. 2022;9(7):1069.
32. Casanova-Rosado JF, Vallejos-Sánchez AA, Minaya-Sánchez M, Lara-Carrillo E, Robles-Bermeo NL, de la Rosa-Santillana R, et al. Toothbrushing frequency and maternal schooling associated with caries in primary dentition in 6- and 7-year-old children. *West Indian Med J*. 2022;69(8):545-549.
33. Elashiry M, Morandini AC, Cornelius Timothius CJ, Ghaly M, Cutler CW. Selective Antimicrobial Therapies for Periodontitis: Win the “Battle and the War”. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6459.
34. Ardila CM, Bedoya-García JA, Arrubla-Escobar DE. Antibiotic resistance in periodontitis patients: A systematic scoping review of randomized clinical trials. *Oral Dis*. 2023; in press. <https://doi.org/10.1111/odi.14288>
35. Figueiredo LC, Figueiredo NF, Cruz DF da, Baccelli GT, Sarachini GE, Bueno MR, et al. Propolis, Aloe Vera, Green Tea, Cranberry, Calendula, Myrrha and Salvia Properties against Periodontal Microorganisms. *Microorganisms*. 2022;10:2172.
36. Eltigani SA, Eltayeb MM, Ishihara A, Arima J. Isolates from *Monechma ciliatum* seeds' extract hampered *Porphyromonas gingivalis* hemagglutinins. *J Food Biochem*. 2019;43:e13029.
37. Das V, Vinod V, Biswas L, Kumar A, Biswas R. An update on possible alternative therapeutics for future periodontal disease management. *J Appl Microbiol*. 2023;134(1):lxac039.
38. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition revisited: Old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8:103.
39. Tiffany CR, Bäumlér AJ. Microbiome and Host Interactions: Dysbiosis: From fiction to function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317:G602-G608.
40. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25:134-144.
41. Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*. 2018;9:522-554.
42. Leitão JH. Microbial Virulence Factors. *Int J Mol Sci*. 2020;21:5320.
43. Villalobos V, Garrido M, Reyes A, Fernández C, Diaz C, Torres VA, et al. Aging envisage imbalance of the periodontium: A keystone in oral disease and systemic health. *Front Immunol*. 2022;13:1044334.
44. Bostanci N, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012;333(1):1-9.
45. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its Virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:45-84.
46. Yilmaz Ö. The chronicles of *Porphyromonas gingivalis*: the microbium, the human oral epithelium and their interplay. *Microbiology (Reading)*. 2008;154(Pt 10):2897-2903.
47. Olsen I, Lambris JD, Hajishengallis G. *Porphyromonas gingivalis* disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function. *J Oral Microbiol*. 2017;9:1340085.
48. Chopra A, Bhat SG, Sivaraman K. *Porphyromonas gingivalis* adopts intricate and unique molecular mechanisms to survive and persist within the host: a critical update. *J Oral Microbiol*. 2020;12:1801090.
49. Enersen M, Nakano K, Amano A. *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *J Oral Microbiol*. 2013;5.
50. Hamada S, Amano A, Kimura S, Nakagawa I, Kawabata S, Morisaki I. The importance of fimbriae in the virulence and ecology of some oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol*. 1998;13:129-38.
51. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol*. 2000. 1999;20:168-238.
52. Meghil MM, Ghaly M, Cutler CW. A Tale of Two Fimbriae: How Invasion of Dendritic Cells by *Porphyromonas gingivalis* Disrupts DC Maturation and Depolarizes the T-Cell-Mediated Immune Response. *Pathogens*. 2022;11:328.
53. Hasegawa Y, Iijima Y, Persson K, Nagano K, Yoshida Y, Lamont RJ, et al. Role of Mfa5 in Expression of Mfa1 Fimbriae in *Porphyromonas gingivalis*. *J Dent Res*. 2016;95:1291-1297.
54. Yoshimura F, Murakami Y, Nishikawa K, Hasegawa Y, Kawaminami S. Surface components of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res*. 2009;44:1-12.

55. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathic Pathogen Overview. *J Immunol Res.* 2014;2014:476068.
56. Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Abu IF. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. *Biomedicines.* 2022;10:2659.
57. Swietnicki W, Caspi R. Prediction of Selected Biosynthetic Pathways for the Lipopolysaccharide Components in *Porphyromonas gingivalis*. *Pathogens.* 2021;10:374.
58. Zhang X, Yu W. Heat shock proteins and viral infection. *Front Immunol.* 2022;13:947789.
59. Pleguezuelos O, Dainty SJ, Kapas S, Taylor JJ. A human oral keratinocyte cell line responds to human heat shock protein 60 through activation of ERK1/2 MAP kinases and up-regulation of IL-1 $\beta$ . *Clin Exp Immunol.* 2005;141:307-314.
60. Joo JY, Cha GS, Kim HJ, Lee JY, Choi J. Atheroprotective nasal immunization with a heat shock protein 60 peptide from *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Implant Sci.* 2020;50:159-170.
61. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of Important Virulence Factors of *Porphyromonas gingivalis* via Toll-Like Receptors. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:262.
62. Ciaston I, Budziaszek J, Satala D, Potempa B, Fuchs A, Rapala-Kozik M, et al. Proteolytic Activity-Independent Activation of the Immune Response by Gingipains from *Porphyromonas gingivalis*. *mBio.* 2022;13(3):e0378721.
63. Lamont RJ, Jenkinson HF. Life Below the Gum Line: Pathogenic Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62:1244-1263.
64. Gui MJ, Dashper SG, Slakeski N, Chen YY, Reynolds EC. Spheres of influence: *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. *Mol Oral Microbiol.* 2016;31:365-378.
65. Gabarrini G, Grasso S, Winkelhoff AJ van, Dijn JM van. Gingimaps: Protein Localization in the Oral Pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020;84:e00032-19.
66. He Z, Zhang X, Song Z, Li L, Chang H, Li S, et al. Quercetin inhibits virulence properties of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. *Sci Rep.* 2020;10:18313.
67. Song H, Bélanger M, Whitlock J, Kozarov E, Progulsk-Fox A. Hemagglutinin B Is Involved in the Adherence of *Porphyromonas gingivalis* to Human Coronary Artery Endothelial Cells. *Infect Immun.* 2005;73:7267-7273.