

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

BACTERIAS PERIODONTOPATÓGENAS Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

CURSO ACADÉMICO 2019-2020

Alumna: Alba Pérez Febles

Tutor: José Manuel de la Rosa Reyes

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGÍA.....	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIONES.....	15
BIBLIOGRAFÍA.....	16

RESUMEN

La enfermedad periodontal es una afección oral crónica multibacteriana que podría presentar, a la luz de algunos estudios recientes, una vinculación con la enfermedad de Alzheimer (EA), una patología neurodegenerativa de etiología desconocida que afecta, a nivel mundial, principalmente a la población de edad avanzada.

En este trabajo me he planteado describir la naturaleza de ambas patologías, haciendo especial hincapié en revisar la base científica para la relación entre las dos a través del análisis de los artículos publicados durante la última década. Los 24 artículos seleccionados en este trabajo se han utilizado para desarrollar los siguientes apartados: la enfermedad periodontal, la EA, y las pruebas experimentales que las vinculan.

A pesar de que se ha demostrado que algunos factores de virulencia procedentes de bacterias periodontopatógenas como *Porphyromonas gingivalis* o las moléculas proinflamatorias que inducen son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y afectar a las células cerebrales, la evidencia científica no es aún concluyente para discernir si la infección crónica provocada por este tipo de bacterias son la causa o la consecuencia del proceso neurodegenerativo que caracteriza a la enfermedad de EA.

PALABRAS CLAVE: *Porphyromonas gingivalis*, Alzheimer, lipopolisacárido, LPS, tau gingipáinas, amiloide, periodontitis.

ABSTRACT

Periodontal disease is a chronic multibacterial oral condition that could present, according to some recent studies an association with Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative pathology with unknown etiology that mainly affects, the elderly population worldwide.

In this work I have set out describe the nature of both pathologies, with particular emphasis on reviewing the scientific basis for the relationship between the two through analysis of paper published during the last decade. The 24 articles selected in this work have been used to develop the following sections: periodontal disease, AD, and the experimental evidence linking them.

Although some virulence factors from periodontopathogenic bacteria such as *Porphyromonas gingivalis* or the proinflammatory molecules they induce are capable of crossing the blood-brain barrier and affecting brain cells, the scientific evidence is not yet conclusive to discern whether the chronic infection caused by this type of bacteria is the cause or the consequence of the neurodegenerative process that characterizes AD.

KEYWORDS: *Porphyromonas gingivalis*, Alzheimer, lipopolysaccharide, LPS, tau gingipains, amyloid, periodontitis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa alrededor del 60-70% de todos los casos de demencia. El rápido crecimiento de la población anciana mundial, está provocando que el número de afectados muestre una tendencia creciente año tras año. Según la OMS en 2015, estas enfermedades afectan a 47 millones de personas de todo el mundo, en torno al 5% de la población mundial de edad avanzada, cifra que se prevé que aumente a 75 millones en 2030 y a 132 millones en 2050. Esto significaría que en España el número de afectados superaría las 700000 personas y para 2050 esta cifra se acercaría a los dos millones [1].

Estudios recientes indican que las toxinas de *Porphyromonas gingivalis*, probablemente el patógeno periodontal de mayor relevancia, tienen capacidad de reproducir los procesos pato-fisiológicos asociados a la EA en diversos modelos animales [2].

P. gingivalis es una bacteria anaeróbica gram negativa [3], presente en la cavidad bucal de los seres humanos, con capacidad de provocar una patología, o actuar como un organismo comensal, sin producir daño al hospedador. Una buena higiene oral puede aumentar la proporción de agentes comensales y disminuir la presencia de este tipo de patógenos [4], entre los que cabe destacar, además del mencionado, a otros como *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Treponema denticola*. A este tipo de especies colonizadoras se les atribuye un papel protagonista en la aparición y progresión de la enfermedad periodontal, perteneciendo mayoritariamente al grupo de las bacterias gram negativas anaerobias [5].

Estudios recientes llevados a cabo en cerebros post-mortem de personas que padecían EA han demostrado la presencia, entre otras, de *P. gingivalis*, lo que parece poner de manifiesto la capacidad de diseminación de estas bacterias hacia otros órganos distantes [2].

También se ha evidenciado que tanto los factores de virulencia de las bacterias patógenas periodontales como las moléculas pro-inflamatorias que éstas inducen en el hospedador, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, afectando a las células cerebrales, provocando una respuesta inflamatoria en las mismas, por lo que se ha apuntado que pueden contribuir al proceso neurodegenerativo característico de las demencias, principalmente en la EA [2].

OBJETIVOS

Como objetivo general, en el presente trabajo se pretende revisar y discutir la relación existente entre la enfermedad periodontal y la EA, mediante una revisión bibliográfica de los artículos publicados en la última década.

Se contemplan los siguientes objetivos específicos:

Describir la naturaleza y características de ambas patologías (Apartados 1 y 2).

Examinar los posibles factores de riesgo de las mismas (Apartados 1 y 2).

Identificar y discutir las evidencias experimentales que pueden llevar al establecimiento de la relación entre ambas patologías (Apartado 3).

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica. La investigación se inició mediante la herramienta de búsqueda Punto Q, proporcionada por la Biblioteca de la Universidad de La Laguna, la cual nos permitió acceder a distintas bases de datos, revistas, artículos, etc. a través de la introducción de palabras claves, descriptores y operadores lógicos en la cadena de búsqueda. Punto Q nos redirigió a diferentes bases de datos como: NCBI, Wiley Online Library y SciELO.

Se establecieron diferentes filtros según la base de datos consultada. Los filtros comunes fueron: artículos publicados en lengua española o inglesa con una antigüedad máxima de 10 años. Además, se descartaron aquellos artículos que, tras la lectura del *abstract* se consideraron no relevantes para los objetivos de este trabajo y también aquellos de los que se carecía de la posibilidad de acceder al texto completo. La tabla 1 recoge a modo de resumen la estrategia de búsqueda y el número de fuentes localizadas.

Además de estas fuentes se seleccionaron tres artículos [5,7,16] los cuales a pesar de exceder el máximo de años incluidos se consideraron trascendentes en relación con los objetivos del trabajo, por lo que se incluyeron en el mismo

El total de artículos validados para esta revisión bibliográfica fue de 24.

TABLA 1: Estrategia de búsqueda bibliográfica.

BASE DE DATOS	FECHA DE BÚSQUEDA	PALABRAS CLAVE	ARTÍCULOS VALIDADOS
NCBI	27/11/2019	<i>Porphyromonas + gingivalis + Alzheimer</i>	3
Punto Q	12/02/2020	<i>Porphyromonas + gingivalis + Alzheimer</i>	2
Punto Q	12/02/2020	Lipopolysaccharide + <i>gingivalis + Alzheimer</i>	4
Punto Q	13/03/2020	Tau + gingipains	4
Punto Q	15/03/2020	<i>Porphyromonas + amyloid</i>	4
Punto Q	17/03/2020	Alzheimer + periodontitis	6
Punto Q	3/05/2020	<i>Porphyromonasgingivalis + characteristics</i>	1

RESULTADOS

1. Las bacterias periodontopatógenas y la enfermedad periodontal.

El microbioma oral, constituido por bacterias comensales, es importante. Sin embargo, en la enfermedad periodontal prevalece un patibioma, donde las bacterias comensales se convierten en patógenas [6]. La población de edad avanzada presenta un sistema inmunocomprometido, favoreciendo el desarrollo de patibiotomas.

P. gingivalis es un bacilo inmóvil, que coloniza zonas inflamadas de pobre higiene oral y sitios con placa bacteriana grampositiva, a diferencia de otros patógenos periodontales como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* que coloniza áreas sanas y limpias. El hábitat natural de ambos es el área subgingival [7]. *P. gingivalis* es uno de los patógenos claves en la periodontitis [8], una infección oral crónica multibacteriana común, que daña las estructuras de soporte de los dientes [9], y que de no ser tratada puede conducir a la pérdida de los mismos. La naturaleza de esta enfermedad es episódica, con períodos de progresión de la patología seguidos de otros que no lo son [10].

La cavidad oral presenta varias barreras que en condiciones normales impiden la entrada de patógenos. Si estas barreras se dañan por alguna circunstancia, como podría ser la periodontitis, los microorganismos podrían diseminarse causando una infección aguda o crónica [9].

La enfermedad periodontal se caracteriza por sangrado de encías, halitosis, formación de bolsa, aumento del espacio interdental y, en etapas avanzadas, movilidad de las piezas dentales. El daño en el periodontio se debe principalmente a que la flora periodontal patógena libera enzimas proteolíticas, las cuales, producen la destrucción de los tejidos que sostienen los dientes. La respuesta del hospedador en la enfermedad periodontal puede producir autodestrucción, debido a la expresión exagerada de enzimas proteolíticas propias de los tejidos [11]. La masticación con los dientes afectados por esta patología bucal, podría favorecer la introducción de bacterias periodontales [12]. Asimismo, las bolsas periodontales ulceradas constituyen un acceso para que las bacterias y sus productos nocivos, accedan a la circulación sistémica [11]. Por tanto, el proceso inflamatorio local en la periodontitis puede también, inducir un estado inflamatorio sistémico a través de mecanismos que promueven la diseminación de citoquinas proinflamatorias, desde la cavidad oral a regiones extraorales [13], actuando así, como una fuente de infección sistémica crónica, favoreciendo el acceso de bacterias y sus componentes a la circulación sistémica (Figura 1) [14].

Son muchos los factores de riesgo de la enfermedad periodontal, entre otros el tabaquismo, el consumo de alcohol y la mala higiene bucal [6, 15]. A su vez, existen algunas evidencias que apuntan en la dirección de que algunos patógenos periodontales gram negativos, responsables de la periodontitis, podrían jugar algún papel en la cadena de acontecimientos que desembocan en la EA, la demencia más importante del mundo [2].

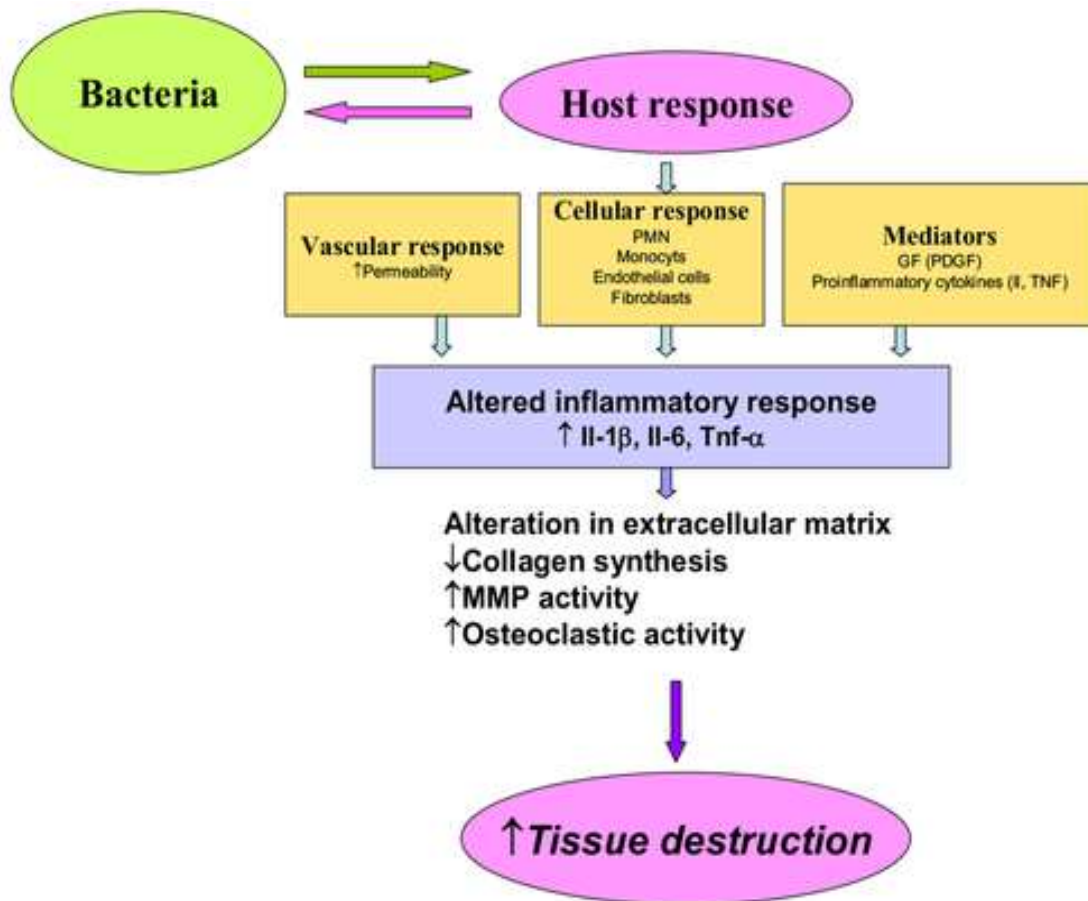


Figura 1. Patogénesis de la periodontitis [5].

2. Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo [6], lentamente progresivo [16] descrito por primera vez por el médico psiquiatra alemán Alois Alzheimer en 1906 [6]. Es la causa más común de demencia [17]. Entre las características neuropatológicas de la EA encontramos: acumulación extracelular de placas amiloides compuestas de péptido amiloide beta ($A\beta$) y la de ovillos neurofibrilares (NFT) constituidos de proteína tau hiperfosforilada (p-tau) [18,19].

Los acúmulos insolubles de la placa beta amiloide se producen por proteólisis de la proteína precursora de amiloide (APP). Además, la inflamación promueve la acción sobre la APP produciendo el acúmulo de placas beta amiloide, formación de nudos neurofibrilares y deterioro de la memoria [6].

Entre las regiones afectadas se encuentran la corteza y el hipocampo que son áreas esenciales para el aprendizaje y la memoria [20].

Existen muchos factores de riesgo para esta enfermedad, el principal es la edad. Datos epidemiológicos han mostrado que la incidencia de EA se dobla cada 5 años a partir de los 65 años. Otro de los factores de riesgo más relevantes es la historia familiar [20].

Para clasificar a los pacientes éstos pueden dividirse en dos grupos: los de inicio temprano de la enfermedad (antes de los 65 años) y los de inicio tardío (después de los 65 años). Las mutaciones en ciertos genes como APP están relacionadas con la EA de inicio temprano, además, hay que destacar que el área de los residuos 21-23 del péptido A β se considera un sitio muy favorable para que se produzcan mutaciones, debido a la gran cantidad de variantes genéticas reportadas en esta zona. Las mutaciones en esta región se asocian con demencia, entre otras patologías [20].

Por otro lado, EA tiene dos formas de ser expresada: esporádica que presenta una etiología compleja abarcando factores ambientales, genéticos, metabólicos, etc. y familiar, que se asocia principalmente con mutaciones en los genes de APP y los genes de las presenilinas, proteínas de membrana pertenecientes a la familia de las gamma-secretasas implicadas en la proteólisis de APP [21].

En el caso de la EA esporádica, el factor de riesgo genético más importante se encuentra en el gen de la apolipoproteína E (APOE), una proteína polimórfica que desempeña una importante función en el mantenimiento del equilibrio de los triglicéridos y el colesterol en la sangre. APOE presenta tres isoformas, dos de ellas disfuncionales (APOE2 y APOE4). La isoforma, APOE4 está ligada fuertemente a la EA esporádica. Hay claras evidencias *in vivo* de que tanto APOE2 como APOE4 están involucradas en el proceso de agregación y deposición de A β y se asocian con la neurodegeneración, aunque el efecto de APOE4 parece ser mucho más fuerte que el de APOE2 [21].

Por su parte, el APP da lugar a A β , un metabolito, considerado neurotóxico. Sin embargo, se ha propuesto que A β es capaz también de desencadenar una respuesta inmune innata temprana como un péptido antimicrobiano. El descubrimiento de virus y bacterias en cerebros con EA parece corroborar la hipótesis de que este metabolito actúa como una proteína antimicrobiana. Como tal, es capaz de estimular la activación del sistema del complemento, una vía de la respuesta inmune innata importante de eliminación de patógenos, que se ve involucrado en la patogénesis de la periodontitis y de la EA [10].

Las infecciones por *P. gingivalis* también contribuyen a la liberación de citoquinas y la producción de lesiones en EA. Esto demuestra que la inflamación tiene un impacto negativo en la memoria, provocando el deterioro cognitivo [10], definido como una disminución intelectual mayor de la esperada en relación a la edad y nivel educativo, típico de la EA [10,22].

En cuanto a la patogénesis de la EA existen dos hipótesis de principales:

La **hipótesis de la cascada amiloide**: el A β depositado en el hipocampo recoge más cantidad de A β para formar agregados insolubles. Las microglías, que son células fagocíticas del cerebro [23,24] y los astrocitos al ser activados promueven reacciones inflamatorias que serían finalmente responsables de la disfunción y muerte neuronal, lo que conduciría a EA [21].

La **hipótesis de la hiperfosforilación** de tau: tau es una proteína asociada a microtúbulos localizada principalmente en los axones neuronales cerebrales. Su función es el mantenimiento de la estructura de los microtúbulos, el transporte citoplasmático y la regulación de la señalización neuronal. Se trata de una fosfoproteína cuyo grado de fosforilación y desfosforilación depende del equilibrio de la actividad de las enzimas

quinasa y fosfatasa correspondientes. En condiciones normales se encuentra poco fosforilada y en condiciones patológicas ocurre lo contrario. La hiperfosforilación de tau en la EA afectaría al funcionamiento de los microtúbulos. Los altos niveles de tau en el citosol provocarían interacciones tau-tau que favorecerían su polimerización, lo que provocaría la formación de NFT, los cuales, son neurotóxicos y afectarían a las sinapsis conduciendo a la disfunción celular. La tau soluble puede ser más dañina que la NFT. La patogénesis de tau es muy compleja [21].

3. Relación entre la EA y la periodontitis

En un estudio prospectivo observacional de pacientes con EA y periodontitis crónica se puso de manifiesto una notable pérdida de la función cognitiva en un periodo de seis meses comparado con el grupo de pacientes con EA pero sin signos de periodontitis [12]. Se ha sugerido que la periodontitis crónica y la gingivitis de más de 10 años de duración podrían incrementar el riesgo de padecer EA.

En este sentido, el análisis de cerebros de personas que padecían EA ha revelado la presencia tanto de *P. gingivalis* como de sus factores de virulencia: el lipopolisacárido (LPS) de su membrana externa y unas proteasas llamadas gingipaínas [3,25], lo cual podría estar relacionado con la forma esporádica de la enfermedad [7]. Las gingipaínas son cisteína proteasas de dos tipos: las específicas de lisina (Kgp) y las específicas de arginina (RgpA y RgpB) [3,8]. Son fundamentales para la supervivencia y patogenicidad de *P. gingivalis* y dado que, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro no consigue erradicar a esta bacteria se ha propuesto su utilización como blanco de espectro reducido [3].

Domini *et al.* [3] llevaron a cabo estudios inmunohistoquímicos con *microarrays* de tejidos cerebrales (TMA) de pacientes con EA y personas neurológicamente sanas, utilizando, anticuerpos específicos de gingipaína, determinando que la carga de estas proteínas fue significativamente mayor en cerebros con EA que en cerebros control. La carga de gingipaína también se relacionó con la tau y de ubiquitina, una pequeña proteína que marca las proteínas dañadas para que sean degradadas por el proteosoma. Curiosamente también se puso de manifiesto que algunas muestras de pacientes del grupo control acumulaban cierta proporción de gingipaína, lo cual, es interpretado como una posible indicación del estado preclínico de EA en estas personas [3].

Por otro lado, las gingipaínas también son capaces de fragmentar *in vitro*, lo cual podría favorecer su insolubilización e hiperfosforilación y, por consiguiente, la formación de los NFT de tau contribuyendo así a la disfunción neuronal [3].

La utilización de inhibidores de la actividad de las gingipaínas, fue capaz de reducir la carga bacteriana de una infección cerebral por *P. gingivalis* en un modelo de ratón, además de bloquear la producción de A β , reducir la neuroinflamación y proteger a las neuronas en el hipocampo [3].

Un estudio realizado por Ide *et al.* reveló que la periodontitis incrementa el deterioro cognitivo en pacientes con EA. Además, la enfermedad periodontal se asoció con un aumento del estado proinflamatorio [12].

La respuesta del hospedador frente a la periodontitis aumenta los niveles de citocinas proinflamatorias, una parte de las cuales entra en la circulación sistémica, pudiendo inducir un estado de inflamación sistémica. Estos agentes proinflamatorios podrían comprometer la barrera hematoencefálica (BH) y acceder a las regiones

cerebrales, estimulando a las células microgliales y conduciendo al daño neuronal [11]. Por otro lado, un segundo mecanismo posible, que implicaría la invasión del cerebro por virus y bacterias procedentes de la placa dental. Esto favorecería las interacciones entre citoquinas, neuronas y células gliales, pudiendo ser la inflamación un enlace de conexión entre la periodontitis y la EA [5].

La figura 2 resume los mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar la asociación entre periodontitis y la disfunción cognitiva de los pacientes de EA.

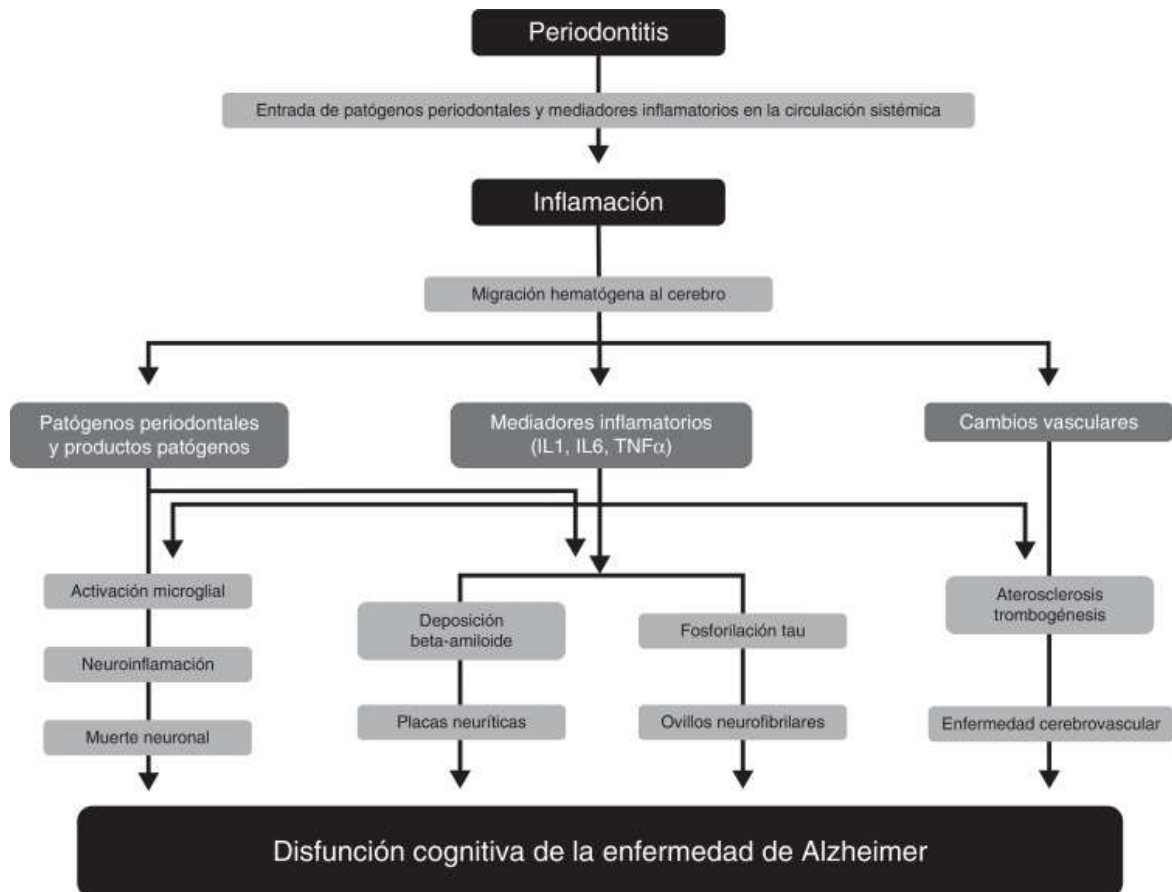


Figura 2. Mecanismos propuestos para la contribución de la enfermedad periodontal a EA [26].

DISCUSIÓN

Si bien es cierto que se están obteniendo cada vez datos más sólidos que vinculan a los patógenos periodontales, como *P. gingivalis*, con la neurodegeneración que está detrás de la EA, no existe aún una respuesta clara y concluyente que establezca una relación causal entre ambos factores. Existen explicaciones biológicas plausibles que conectan la enfermedad periodontal con el deterioro cognitivo y la EA, ya sea de manera directa por invasión del cerebro por patógenos periodontales o de manera indirecta, elevando la carga inflamatoria sistémica. Lo que sí parece claro es la convivencia frecuente de ambos fenómenos en los pacientes con EA.

Por otro lado, la perspectiva de considerar la periodontitis como una posible causa subyacente de EA abre la posibilidad de desarrollar nuevas formas de tratamiento. Actualmente la empresa Cortexime (<https://www.cortexyme.com/>) está llevando a cabo un ensayo clínico en fase II de un fármaco inhibidor de las gingipainas de *P. gingivalis*. Los resultados preliminares parecen indicar que el medicamento ayuda a mejorar la memoria, las habilidades de pensamiento de los participantes, y a reducir los marcadores biológicos de la enfermedad.

Algunos autores consideran incluso que marcadores específicos de la periodontitis (DNA o anticuerpos) podrían ser herramientas útiles para el diagnóstico, especialmente en los primeros estadios de la EA [3], aumentando las posibilidades de contener la progresión de la enfermedad. Ambas patologías podrían además estar influenciadas por otros factores como la dieta, fármacos, etc.

La posible asociación entre la EA y la periodontitis sería bidireccional, puesto que el déficit cognitivo de los pacientes con EA puede contribuir a que éstos presenten una mala higiene bucal que podría culminar en una periodontitis crónica; y, por otro lado, si se padece una periodontitis crónica se incrementaría el riesgo de padecer EA [11].

Conocer los factores de riesgo de EA es importante dado que éstos son modificables, y, pueden ayudar a prevenir este tipo de patologías. Por ejemplo, una buena higiene bucal y un adecuado seguimiento y tratamiento precoz de la enfermedad periodontal, podrían ser factores relevantes para prevenir o disminuir los síntomas asociados a la EA.

Por último, es importante resaltar que patologías como el Alzheimer, el cáncer, la diabetes, etc. son enfermedades muy complejas que no pueden explicarse desde una visión simplista, por la alteración de un gen, una proteína, un metabolito, etc. Se hace necesaria una perspectiva más holística para conseguir integrar genotipo y fenotipo tanto en el comienzo como en la progresión de la enfermedad, así como la respuesta frente a un posible tratamiento.

Seguramente será necesario desarrollar nuevos y mejores estudios que ayuden a determinar con mayor claridad el rol que las enfermedades periodontales juegan en las enfermedades neurodegenerativas como la EA.

CONCLUSIONES

Objetivo: “Describir la naturaleza y características de ambas patologías” (Apartados 1 y 2).

Conclusión 1: La periodontitis es una afección de origen multibacteriano, siendo *P. gingivalis* una de las bacterias protagonistas de esta patología, que se caracteriza por un proceso inmuno-inflamatorio crónico. Por otro lado, la EA es un desorden neurodegenerativo, de etiología desconocida y aún sin tratamiento, cuya patogénesis se caracteriza por la acumulación extracelular de placas amiloides y la presencia de ovillos neurofibrilares.

Objetivo: “Examinar los posibles factores de riesgo de las mismas” (Apartados 1 y 2).

Conclusión 2: El conocimiento de los factores de riesgo es esencial, ya que al ser modificables se podría prevenir la progresión de la enfermedad. Se considera a la periodontitis como un factor de riesgo para la EA, lo que convertiría así a sus agentes causales y sus factores de virulencia, como *P. gingivalis*, en piezas claves para su prevención y tratamiento.

Objetivo: “Identificar y discutir los sucesos que han llevado a esa posible asociación” (Apartado 3).

Conclusión 3: A lo largo de la última década hay muchos estudios que ponen de manifiesto que ambas patologías, periodontitis y EA, están relacionadas, pero sin llegar a una conclusión firme. No obstante, la contribución de bacterias como *P. gingivalis* a la EA abre una nueva vía de investigación tanto para el descubrimiento de un tratamiento curativo o preventivo para la EA como para su diagnóstico.

Objetivo general: “Revisar y discutir la relación existente entre la enfermedad periodontal y la EA”

Conclusión general: Aunque la evidencia científica disponible indica que la periodontitis y la demencia asociada a la EA pueden estar vinculadas, no ha sido posible hasta el momento dilucidar ni los mecanismos involucrados ni el alcance clínico de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo estatal de demencias. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). 2019;15–81.
2. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. PLoS One [Internet]. 2018;13(10):e0204941. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30281647>
3. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Sci Adv [Internet]. 2019;5(1):eaau3333. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30746447>
4. Olsen I, Singhrao SK. Poor Oral Health and Its Neurological Consequences: Mechanisms of Porphyromonas gingivalis Involvement in Cognitive Dysfunction. Curr Oral Heal Reports. 2019;6(2):120–9.
5. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. Alzheimer's Dement. 2008;4(4):242–50.
6. Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. J Oral Microbiol [Internet]. 2019;11(1):1563405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30728914>
7. Bascones A, Caballeros A. Actinobacillus Actinomycetemcomitans y Porphyromonas Gingivales como principales patógenos periodontales. Av en Periodoncia e Implantol Oral. 2000;12(2):69–76.
8. Noble JM, Scarmeas N, Papapanou PN. Poor oral health as a chronic, potentially modifiable dementia risk factor: review of the literature. Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]. 2013 Oct;13(10):384. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23963608>
9. Uppoor AS, Lohi HS, Nayak D. Periodontitis and Alzheimer's disease: Oral systemic link still on the rise? Gerodontology. 2013;30(3):239–42.
10. Singhrao SK, Olsen I. Are Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Microbullets for Sporadic Alzheimer's Disease Manifestation? J Alzheimer's Dis reports [Internet]. 2018 Dec 20;2(1):219–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30599043>
11. Pargaon N, State M. Alzheimer ' s disease and periodontitis – an elusive link. 2012;173–80.
12. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. PLoS One [Internet]. 2016;11(3):e0151081. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26963387>
13. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, et al. Periodontitis and alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. Front Aging Neurosci. 2017;9(OCT):1–9.
14. Periodontitis and Alzheimer's disease. Dent Abstr. 2015;60(3):e103–5.
15. Ameet M M, Avneesh H T, Babita R P, Pramod P M. The relationship between

- periodontitis and systemic diseases - hype or hope? *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2013 Apr;7(4):758–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730671>
16. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533):387–403.
 17. Wu Z, Ni J, Liu Y, Teeling JL, Takayama F, Collcutt A, et al. Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2017;65:350–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.002>
 18. Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's Dement*. 2016;12(6):733–48.
 19. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(4):391–404.
 20. Coria Balanzat F. Patología molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)*. 1988;90(18):739–42.
 21. Fan L, Mao C, Hu X, Zhang S, Yang Z, Hu Z, et al. New Insights Into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Front Neurol* [Internet]. 2019;10:1312. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31998208>
 22. Pathy J. The Muong: A North Vietnamese "Tribe" in transmutation. *East Anthropol*. 1985;38(4):279–94.
 23. Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez S, More J, Bruna B, Lobos P, et al. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol* [Internet]. 2019;11(1):1586423. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31044031>
 24. Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, Hagiwara M, et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ aging Mech Dis* [Internet]. 2017;3:15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29134111>
 25. Carter CJ, France J, Crean S, Singhrao SK. The *Porphyromonas gingivalis*/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2017;9:408. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29311898>
 26. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleiteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia* [Internet]. 2018;33(9):602–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.07.013>