



Revista Estomatológica Herediana

ISSN: 1019-4355

rev.estomatol.herediana@oficinas-
upch.pe

Universidad Peruana Cayetano Heredia
Perú

López Pinedo, Martha

Actinobacillus actinomycetemcomitans y Porphyromas ginngivalis en relación a las
periodontitis agresivas

Revista Estomatológica Herediana, vol. 15, núm. 2, julio-diciembre, 2005, pp. 178-183

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Lima, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=421539344015>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Actinobacillus actinomycetemcomitans y *Porphyromonas gingivalis* en relación a las periodontitis agresivas

López M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* en relación a las periodontitis agresivas. Rev Estomatol Herediana 2005; 15(2) : 178 - 183.

RESUMEN

Esta revisión de la literatura acerca de Periodontitis agresivas está referida principalmente a dos patógenos asociados como agentes etiológicos a esta enfermedad, el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*. Al presente aún no está claro que estos dos patógenos causen esta enfermedad; pero se considera que son factores importantes dentro de la composición de la microbiota periodontal y la respuesta del huésped, influenciados por el factor genético y el medio ambiente.

Palabras clave: PERIODONTITIS, microbiología / ACTINOBACILLUS ACTINOMYCETEMCOMITANS / PORPHYROMONAS.

Actinobacillus actinomycetemcomitans and *Porphyromonas gingivalis* in relation with aggressive periodontitis

ABSTRACT
This review of the literature on microbiology of aggressive periodontitis will concentrate mainly in two pathogens associated as etiological agents with this disease; they are *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. At present it is still unclear what causes this disease but the composition of the microbiota and the host response are important factors, also influenced by the genetic factor and environment.

Keywords: PERIODONTITIS, microbiology / ACTINOBACILLUS ACTINOMYCETEMCOMITANS / PORPHYROMONAS.

Martha López Pinedo

Docente del Departamento Académico de Clínica Estomatológica. Facultad de Estomatología. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Correspondencia

Martha López Pinedo
Av. Honorio Delgado 430 Lima - 31, Perú
Teléfono: (51-1) 481-3380
e-mail: marlop99@hotmail.com

Introducción

La enfermedad periodontal es la enfermedad infecciosa crónica más común en los humanos (1). La periodontitis agresiva es un tipo específico de periodontitis, con hallazgos clínicos y de laboratorio claramente identificables que la hace suficientemente diferente de la periodontitis crónica, lo cual la separa de ella (2). La periodontitis agresiva, es una infección que ataca a sitios periodontales múltiples o individuales dentro de la cavidad oral.

Los hallazgos encontrados en las formas localizadas y generalizada de la periodontitis agresiva son :

- Rápida pérdida de inserción y destrucción ósea.
- Transmisión intrafamiliar.
- La cantidad de los depósitos microbianos presentes son inconsistentes con la severidad de la destrucción del tejido periodontal.
- Elevada proporción de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, y en algunas poblaciones, puede encon-

trarse elevada la presencia de *Porphyromonas gingivalis*.

- Existe anomalía en la fagocitosis.
- Existe una respuesta excesiva del fenotipo de los macrófagos, incluyendo niveles elevados de Prostaglandina E2 (PgE2) e Interleuquina-1β (IL-1β).

Actinobacillus actinomycetemcomitans y *Porphyromonas gingivalis* son las principales bacterias putativas periodontopatógenas (8).

Actinobacillus actinomycetemcomitans (Aa)

Esta especie fue la primera en ser reconocida como un posible patógeno periodontal por su incremento en la frecuencia de detección y presencia en grandes cantidades en las lesiones de la Periodontitis juvenil localizada (10-14).

Las características morfológicas y de cultivo del Aa fueron descritas primero por Klinger en 1912, dándole el nombre de *Bacterium actinomycetemcomitans*. Topley y Wilson en 1929 cam-

bian el nombre al que actualmente presenta (9).

Factores de virulencia

Es un importante periodonto-patógeno, cocobacilo Gram negativo, redondeado de aproximadamente 0,4 ± 0,1 x 1,0 ± 0,4 μm en tamaño, capnófilico es decir requiere de la presencia de CO2 para su desarrollo en un porcentaje del 5-10%, no produce esporas, no es hemolítico, forma colonias de aproximadamente 0,5-1,0mm de diámetro, de forma circular transparentes, de bordes irregulares (1).

Elabora un número de factores de virulencia tales como leucotoxinas, bacteriocinas, factor inhibidor de la quimiotaxis, factor inmunosupresor, factor citotóxico, proteínas unidas a los receptores Fc, lipopolisacáridos (LPS), collagenasa, proteína parecida a GroEl (64kDa), epiteliotoxina.

Baehni et al.(15) fueron los primeros en mostrar que el Aa Y4 es citotóxico para los leucocitos polimorfonucleares

humanos.

La leucotoxina es un miembro de la familia de toxinas RTX (Repeats in ToXin) que producen hemolisinas formando poros o leucotoxinas.

La leucotoxina del Aa exhibe una especificidad citolítica para destruir los PMN leucocitos, macrófagos y a una subclase de linfocitos humanos y de ciertos primates no humanos, mientras que otros tipos de células son resistentes a su lisis como son las células endoteliales, epiteliales, fibroblastos, eritrocitos y plaquetas in vitro (9).

La toxina es capaz de penetrar y formar poros trans-membranosos en la célula objetivo, induciendo una rápida formación de canales de iones altamente conductivos, que llevan a la despolarización de la membrana, pérdida del potasio intracelular, dilatación osmótica con la consecuente muerte celular (1).

Bacteriocinas, son proteínas producidas por la bacteria, letales para otras variedades y especies de bacterias. Estos agentes tóxicos pueden ofrecer una ventaja a la colonización realizada por esta bacteria aminorando la competencia asociados con otros organismos ya sea por el espacio o los nutrientes.

Esta toxina producida por el Aa actúa alterando la permeabilidad celular de la célula objetivo produciendo la pérdida de RNA, DNA y otras macromoléculas intracelulares y co-factores requeridos para su crecimiento. Bacteriocin también inhibe el crecimiento de algunas especies de *Streptococos* (*S. sanguis*, *S. uberis*) y *Actinomyces* (*A. viscosus*) así como de otras variedades de Aa. Sin embargo tiene poco efecto sobre el crecimiento de otras bacterias Gram negativas asociadas con la enfermedad periodontal (15).

Factor inhibidor de la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares. Un hallazgo común en las enfermedades periodontales, es la acumulación de neutrófilos especialmente alrededor de los vasos sanguíneos en los tejidos conectivos gingivales, en el epitelio de unión y en el bolsillo periodontal. Los neutrófilos son reclutados hacia las áreas infectadas mediante un mayor gradiente de concentración de señales quimio-

táticas. La interferencia o la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos es ventajoso para el organismo infectante. Aa ha demostrado ser capaz de inhibir la quimiotaxis (16).

Factores inmunosupresores. El Aa es capaz de elaborar diversos factores capaces de suprimir los mecanismos de defensa del huésped, produce una proteína capaz de inhibir la producción de DNA, RNA y síntesis de proteínas por las células T humanas activadas por antígenos. La proteína purificada es capaz de inhibir la producción de IgG e IgM por las células B humanas afectando la producción de Ig, mediante la interferencia temprana del estado de activación de la célula. Sin embargo, el mecanismo exacto por medio del cual actúa este factor inmunosupresivo (ISF) para causar la inmunosupresión no es conocido, afectando a los linfocitos T y B (17).

Factor citotóxico. Múltiples variedades de Aa poseen factores citotóxicos lábiles al calor, que decrecen la proliferación de los fibroblastos tanto en humanos como en la rata, al inhibir la síntesis de DNA. La proteína aislada e identificada como 50-kDa es la que inhibe esta síntesis de DNA por los fibroblastos.

La inhibición de la síntesis de fibroblastos, produce un bajo nivel en la síntesis de fibras colágenas, lo cual se manifiesta como una pérdida de colágeno (18).

Proteínas unidas a los receptores-Fc. La región Fc de la molécula de un anticuerpo representa una unión importante del anticuerpo a los receptores específicos localizados sobre los leucocitos polimorfonucleares. Si otras proteínas compiten por unirse a esta región de los leucocitos polimorfonucleares, la unión al anticuerpo será inhibido, inhibiéndose por lo tanto la fagocitosis. Proteínas de unión a los receptores Fc se han encontrado en las especies de Aa y están asociados con la membrana más externa de múltiples variedades de esta especie. El rol de los receptores Fc encontrados sobre la superficie de la bacteria es inhibir la habilidad de opsonización de los anticuerpos para unirse a los polimorfonucleares leucocitos y reducir la fagocitosis en un

90%; también se sugiere que estas moléculas pueden servir para inhibir la activación del complemento (19).

Lipopolisacáridos (LPS). Es una endotoxina del Aa que causa necrosis en la piel (Reacción de Schwartzmann), reabsorción ósea, agregación plaquetaria en los conejos y activa a los macrófagos. Los LPS del Aa estimulan a los macrófagos a producir IL (IL-1alfa, IL-1beta) y factor de necrosis tumoral, factores involucrados en la inflamación de los tejidos y reabsorción ósea. Los macrófagos que migran a los sitios inflamados con Aa, serán estimulados a producir citoquinas que serán involucradas en la inflamación gingival y la reabsorción de hueso (20).

Colagenasa. El colágeno es el constituyente más abundante de la matriz extracelular. El mayor hallazgo encontrado en la enfermedad periodontal es la reducción marcada de la presencia de fibras colágenas. La colagenasa es la encargada de la degradación del colágeno periodontal (21).

Proteína parecida a GroEl (64 kDa). La proteína 64 kDa, con la cual reaccionan aproximadamente la mitad de los sueros de los pacientes con Periodontitis juvenil localizada y Periodontitis de progresión rápida, fue purificada de la variedad de Aa Y4. Es una proteína con potente acción osteolítica, encontrada en los ensayos experimentales realizados en el hueso de la calota de rata (22).

Epiteliotoxina. Toxina que destruye los puentes intercelulares de las células epiteliales (22).

Invasión del Aa a las células epiteliales KB. La invasión a las células epiteliales es un proceso rápido, ocurre dentro de los 15 minutos post-infección. La actina, enzima de la célula del huésped es polimerizada alrededor de la bacteria. La bacteria entra a través de una región de la membrana de la célula del huésped. El proceso de internalización de la bacteria desencadena la formación de una vesícula sobre la bacteria. Aa ocupa una vacuola pero se le ve libre en el citoplasma por un corto periodo de tiempo. El número de organismos internalizados no se incrementa con el tiempo. Aa puede salir a través de las células

epiteliales y ser liberado desde la célula del huésped en 5 horas.

Fives-Taylor et al. (1) sugieren la hipótesis de que el Aa utiliza la invasión de las células epiteliales como un mecanismo para penetrar mas profundamente los tejidos periodontales mediante propagación de célula a célula. La saliva inhibe esta unión de una manera dosis dependiente. El Aa invade las células KB a través de los microvilli presentes en estas células, mediante una señal de contacto enviada por el microorganismo. Clínicamente el Aa invade mejor a las células gingivales humanas que a las células KB. En el laboratorio se consolida el uso de la línea de células KB como un modelo para la invasión y un rol para la invasión del Aa in vivo. Aa entra a las células epiteliales mediante un proceso endocítico que requiere la producción de energía tanto por el Aa como por la célula epitelial (23).

Respuesta del huésped

Producción de anticuerpos elevados en la saliva, en el fluido crevicular gingival o en el suero de pacientes con periodontitis juvenil localizada.

La alta frecuencia de grandes cantidades de anticuerpos que reaccionan con el Aa en la periodontitis agresiva, sugiere que la infección con este patógeno provoca una respuesta inmune. La respuesta de anticuerpos anti-Aa es observada generalmente en el suero, pero también se pueden encontrar altos niveles en el fluido crevicular gingival (FCG). Los niveles de anticuerpos en el FCG en los pacientes con Periodontitis agresiva puede ser más alto que en el suero, el nivel promedio en el FCG excede 20 veces los niveles encontrados en el suero. En pacientes de raza negra son mas frecuentemente los casos sero-positivos y la magnitud de los títulos de anticuerpos es mucho mas alta que en sujetos blancos. La sero-positividad para los sujetos de raza blanca que tienen PJL fue del 40%, comparados con el 80% de los pacientes de raza negra. Los pacientes que tienen Periodontitis juvenil generalizada, de raza blanca presentan 15% seropositivos comparados con el 60% de los pacientes de raza ne-

gra. Los reportes indican que la PJL es 10 veces mas frecuente en la raza negra que en la blanca. Esto nos indica que los pacientes de raza negra, tienen una alta prevalencia de anticuerpos para Aa, siendo capaces de limitar la extensión de la severidad de su enfermedad al patrón de la periodontitis juvenil localizada (22).

La IgG2 es la subclase de inmunoglobulina dominante que reacciona con el Aa. La distribución de los títulos de anticuerpos para las subclases de Inmunoglobulinas (Ig) que reaccionan con el antígeno carbohidratado fue el siguiente: la IgG tiene mayor título de anticuerpos que la IgA y ésta a su vez lo tiene en mayor cuantía para la IgM.

La división de la subclase de IgG fue la siguiente IgG2 mayor que IgG1 la cual fue muy cercana con la IgG3.

La cuantificación mediante el ensayo de radioinmunidad revela que la concentración de IgG2 fue del 66 ug/ml, en comparación con 9,9 ug/ml para la IgG1 (24).

Asociación

El Aa ha sido identificado como el patógeno principal en las PJL, también puede contribuir a otras formas de periodontitis (14).

La forma de establecer esta fuerte asociación es correlacionando las lesiones activas con la presencia de grandes cantidades de IgG2 en el suero y la presencia de Aa.

Se han detectado cinco serotipos del Aa, caracterizados mediante su única superficie de antígenos; pero un solo tipo es detectado en los pacientes con PJL. Los serotipos predominantes del Aa parecen no ser iguales en las diferentes regiones del mundo. Los serotipos del Aa (Y4) han sido clasificados en: a, b, c, d, y e. El serotipo b esta formado por un carbohidrato, que consta de 43.9% L-ramosa, 49.1% de D-fucosa y una pequeña cantidad de ácido graso. Los serotipos a y c están formados por un polisacárido (14). Holbrook et al (25) demostraron anticuerpos para el Aa serotipo c en pacientes de Islandia. Los niños vietnameses demostraron una predominancia del serotipo c del Aa, sin embargo cerca del 50% de los individuos albergaban más de un serotipo

(26). En Brasil, los niños con Síndrome de Down y que presentaban periodontitis mostraron anticuerpos elevados para el serotipo b. En Corea los pacientes mostraban anticuerpos elevados para el serotipo b del Aa.

Los autores sostienen que esta heterogenicidad en los serotipos contribuye a la estrategia usada por este microorganismo para la colonización crónica, y que la variación es el resultado de la respuesta del huésped producida hacia los PMN leucocitos, en las diferentes poblaciones mundiales de pacientes (27).

También se ha encontrado un patrón de transmisión intrafamiliar del Aa, en familias con periodontitis agresiva en donde por lo menos un miembro adulto (proband) sufría de enfermedad periodontal. Los cultivos mostraron que el 51% de todos los pacientes con periodontitis destructiva era causada por el Aa. Además, el 50% de los esposos y el 30% de los niños albergaban a esta bacteria. La contaminación intrafamiliar es adquirida a través del contacto con uno de los parientes en algún momento durante la infancia (2).

Eliminación

El efecto de las diferentes modalidades de tratamiento, ya sea mediante el debridamiento subgingival mecánico (con o sin irrigación en el área subgingival), los procedimientos quirúrgicos y la administración sistémica o local de antibióticos sobre la flora subgingival, causan una significativa reducción del Aa.

Las investigaciones basadas en el monitoreo microbiológico, buscan la eliminación del patógeno o su supresión a un nivel por debajo del 5% (28, 29).

Experimentación en animales de laboratorio

Aa es considerado como uno de los periodontopatógenos principales. Se ha reproducido la enfermedad infectando ratas gnotobióticas con Aa, así como se ha inducido el desarrollo de abscesos en ratones de laboratorio (30).

Porphyromonas gingivalis (Pg)

Es el segundo patógeno periodontal

probablemente más estudiado y la única especie de *Porphyromona* que produce ácido fenilacético como producto terminal de su metabolismo.

La Pg es una bacteria Gram negativa, cocobacilo anaerobio obligado, tiene forma de caña pequeña, no móvil, forma colonias de color café, con zonas de hemólisis en las placas de agar sangre.

Esta especie presenta una alta correlación con la progresión de la enfermedad, severidad y pérdida de hueso.

La Pg produce un gran número de enzimas, proteínas y productos terminales de su metabolismo que son activas contra un amplio espectro de las proteínas del huésped, proveyendo un mecanismo de evasión para las defensas del huésped.

A pesar de que Pg no es un miembro de la flora oral normal, se la ha aislado de la saliva y de las superficies mucosas de la lengua y las amígdalas (31).

Factores de virulencia

La Pg no posee plásmidos o agentes capaces de formar poros en las membranas celulares de las células objetivo; pero tiene elementos con potencial de inserción.

Cápsula de polisacárido. Son barreras físico-químicas de la bacteria, dan protección contra la desecación y resistencia a la fagocitosis por los PMN neutrófilos.

La Pg tiene una cápsula densa y amorfa de aproximadamente 15 nm de espesor, alrededor de la membrana exterior. Existe una fuerte relación entre la encapsulación de Pg y la habilidad para funcionar como un patógeno oral. Esta encapsulación incrementa su resistencia a la fagocitosis, resistencia al suero e inducción decrecida a los leucocitos polimorfonucleares (32,33). Schiffer et al, postulan que esta barrera física gruesa funciona como una máscara física para los lipopolisacáridos, impidiendo la activación de la cascada del complemento. La bacteria invasora se protege de esta manera de la opsonización y fagocitosis (31).

Hemaglutina. La Pg posee hemaglutininas que participan del proceso de hemaglutinación de las células rojas

sanguíneas. Ésta es mediada por adhesinas asociadas a la superficie de la bacteria. Se ha identificado en Pg por electroforesis una proteína de adhesión hemaglutinante llamada HA-Ag2, como un antígeno común a todas las especies, con la capacidad de unión a los eritrocitos. Esta proteína también participa en la adherencia a las células epiteliales (34).

Enzimas. La Pg produce una amplia variedad de enzimas las cuales son consideradas como los principales factores de virulencia. Entre estas tenemos, la colagenasa y la proteasa parecida a la tripsina, que son muy específicas para Pg. Por estas enzimas este microorganismo puede ser distinguido de otras cadenas anaeróbicas negras pigmentadas. a) La colagenasa producida por Pg es dependiente del thiol, degrada fibrillas de colágeno como resultado de la acción mutua con otras proteasas, lo cual es crítico para la patogénesis de este microorganismo. b) La proteasa parecida a la tripsina, tiene un sustrato específicamente similar a la tripsina de los mamíferos, pero difiere en términos de dependencia del thiol. c) Gingipain o proteasa cisteína, que posee la capacidad de aglutinar a los eritrocitos, causando su lisis. Gingipain resiste la acción de los inhibidores de las proteasas presentes en el plasma. Todas estas enzimas juegan un papel importante en la progresión de la enfermedad periodontal, incluyendo la diseminación de Pg y otras especies bacterianas a los tejidos más profundos del huésped, dando como resultado la invasión de los tejidos y destrucción de las células del huésped (35).

Lipopolisacáridos (LPS). El lipopolisacárido de Pg es significativamente mitogénico. Sismey-Durrant y Hope reportaron que los LPS producidos por Pg fueron capaces de estimular la producción de Prostaglandinas E2 de los macrófagos de las ratas y en fibroblastos gingivales humanos. Tamura et al y Takada et al han demostrado la estimulación de IL-1 β e IL-8 por los LPS de Pg en los fibroblastos gingivales humanos.

Los reportes indican que los LPS de

Pg inducen a la producción de IL-6 por los fibroblastos gingivales humanos, se piensa que esta inducción es el resultado indirecto de la estimulación de la IL-1 β causada por los LPS.

Los LPS de Pg no estimulan la expresión de la E-selectina en las células endoteliales del cordón umbilical en humanos ni estimulan la adhesión de los neutrófilos a estas células (31).

Respuesta del huésped

Anticuerpos elevados en la saliva, fluido crevicular gingival y en el suero. Se han encontrado en el suero de pacientes con periodontitis crónica severa niveles elevados de anticuerpos de IgG producidos para contrarrestar la acción de Pg.

El desarrollo de una respuesta con anticuerpos para Aa parece estar asociada con el nivel localizado de la infección, indicando que el anticuerpo para Aa puede ser efectivo para controlar la infección producida por este microorganismo. En contraste, la presencia de una fuerte respuesta de anticuerpos correspondiente a Pg, no es efectiva para controlar la infección causada por este microorganismo. Pg estimula una respuesta inmune humoral caracterizada por altos títulos y alta avidez de anticuerpos, los cuales activan al complemento, y el daño a los tejidos sucede a través de la activación anticuerpo-complemento-neutrófilo. Por lo tanto niveles elevados de anticuerpos para Pg, no son protectivos porque no son capaces de controlar la infección, lo cual lleva a una destrucción periodontal generalizada (36).

Asociación

La evidencia indica que Pg es un habitante de la cavidad oral a nivel subgingival y que no se encuentra en la placa supragingival o fuera de la cavidad oral. Recientemente van Winkelhoff (37), confirmó estos hallazgos en los pacientes periodontalmente afectados con pérdida de hueso, en los cuales no encontró Pg en las placas supragingivales, a pesar de los grandes niveles de Pg en las placas subgingivales. Especies de Pg no han sido encontrados, o

se han encontrado en baja cantidad en sitios sanos o con gingivitis; pero han sido detectados en gran cantidad en los sitios que muestran formas de enfermedad periodontal agresiva. Es común encontrarlos en los sitios que exhiben recurrencia de la enfermedad después de la terapia.

Eliminación

Todas las investigaciones concuerdan que las terapias que logren la eliminación o la disminución de este patógeno en los nichos subgingivales, lograrán éxito en el tratamiento periodontal. Asimismo se ha encontrado que las lesiones recurrentes albergan a este microorganismo. Las terapias contra este microorganismo alteran el nivel de anticuerpos presentes en el suero de los pacientes, bajando los altos títulos presentes; así como la alta avidéz de las inmunoglobulinas (38).

Experimentación en animales de laboratorio

Los trabajos experimentales se realizaron en monos y ratas gnotobióticas. Los estudios han demostrado que la inmunización con organismos enteros de Pg ó antígenos específicos, afectan el progreso de la enfermedad, en muchos casos decrece el colapso periodontal. Pg es un microorganismo catalogado como un anaerobio obligado, muy frágil, nutricionalmente exigente, lo cual lleva que muchas veces no pueda reproducirse la enfermedad en los animales de experimentación. Además la experimentación en ratas gnotobióticas, libres de bacterias que compitan por el sustrato o compitan por el medio ambiente, hace que los resultados en los animales de experimentación resulten contradictorios con los obtenidos en el medio oral del paciente (39,40).

Referencias bibliográficas

1. Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontol* 2000, 1999; 20:136-67.
2. Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Kurakami S, Page R, Papapanou P, Tonetti M, Van Dyke T. Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4(1):53
3. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000, 1994; 5:78-111.
4. Preus HR, Olsen I, Gjermo P. Bacteriophage infection--a possible mechanism for increased virulence of bacteria associated with rapidly destructive periodontitis. *Acta Odontol Scand* 1987; 45(1):49-54.
5. Preus HR, Olsen I, Namork E. Association between bacteriophage-infected *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and rapid periodontal destruction. *J Clin Periodontol* 1987; 14(4):245-7.
6. Preus HR, Olsen I, Namork E. The presence of phage-infected *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1987; 14(10):605-9.
7. LeBlanc DJ, Lee LN, Abu-Al-Jaibat AR, Sreenivasan PK, Fives-Taylor PM. Identification of plasmids in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and construction of intergeneric shuttle plasmids. *Oral Microbiol Immunol* 1993; 8(2):94-9.
8. Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: introduction. *Periodontol* 2000, 1999; 20:7-13.
9. Olsen I, Shah HN, Gharbia SE. Taxonomy and biochemical characteristics of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000, 1999; 20:14-52.
10. Chung HJ, Chung CP, Son SH, Nisengard RJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotypes and leukotoxicity in Korean localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1989; 60(9):506-11.
11. Mandell RL, Socransky SS. A selective medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and the incidence of the organism in juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1981; 52(10):593-8.
12. Newman MG, Socransky SS. Predominant cultivable microbiota in periodontitis. *J Periodontol Res* 1977; 12(2):120-8.
13. Newman MG, Socransky SS, Savitt ED, Propas DA, Crawford A. Studies of the microbiology of periodontitis. *J Periodontol* 1976; 47(7):373-9.
14. Zambon JJ, Christersson LA, Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families. *J Periodontol* 1983; 54(12):707-11.
15. Stevens RH, Lillard SE, Hammond BF. Purification and biochemical properties of a bacteriocin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1987; 55(3):692-7.
16. Van Dyke TE, Bartholomew E, Genco RJ, Slots J, Levine MJ. Inhibition of neutrophil chemotaxis by soluble bacterial products. *J Periodontol* 1982; 53(8):502-8.
17. Shenker BJ, Vitale LA, Welham DA. Immune suppression induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: effects on immunoglobulin production by human B cells. *Infect Immun*. 1990 Dec;58(12):3856-62.
18. Helgeland K, Nordby O. Cell cycle-specific growth inhibitory effect on human gingival fibroblasts of a toxin isolated from the culture medium of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol Res* 1993; 28(3):161-5.
19. Mintz KP, Fives-Taylor PM. Identification of an immunoglobulin Fc receptor of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1994; 62(10):4500-5.
20. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67(10 Suppl): 1123-37.
21. Robertson PB, Lantz M, Marucha PT, Kornman KS, Trummel CL, Holt SC. Collagenolytic activity associated with *Bacteroides* species and *Actinobacillus actinomycetem-*

- comitans. *J Periodontol Res* 1982; 17(3):275-83.
22. Ishikawa I, Nakashima K, Koseki T, Nagasawa T, Watanabe H, Arakawa S, Nitta H, Nishihara T. Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000, 1997; 14:79-111.
 23. Christersson LA, Albin B, Zambon JJ, Wikesjö UM, Genco RJ. Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *J Periodontol* 1987; 58(8):529-39.
 24. Listgarten MA, Lai CH, Evian CI. Comparative antibody titers to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis, chronic periodontitis and periodontally healthy subjects. *J Clin Periodontol* 1981; 8(3):155-64.
 25. Holbrook WP, Mooney J, Sigurdsson T, Kitsiou N, Kinane DF. Putative periodontal pathogens, antibody titres and avidities to them in a longitudinal study of patients with resistant periodontitis. *Oral Dis* 1996; 2(3):217-23.
 26. Holttä P, Alaluusua S, Saarela M, Asikainen S. Isolation frequency and serotype distribution of mutans streptococci and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, and clinical periodontal status in Finnish and Vietnamese children. *Scand J Dent Res* 1994; 102(2):113-9.
 27. Celenligil H, Ebersole JL. Analysis of serum antibody responses to periodontopathogens in early-onset periodontitis patients from different geographical locations. *J Clin Periodontol* 1998; 25(12):994-1002.
 28. Christersson LA, Slots J, Rosling BG, Genco RJ. Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1985; 12(6):465-76.
 29. Christersson LA, Zambon JJ. Suppression of subgingival *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol* 1993; 20(6):395-401.
 30. Chalaby K, Saglie R. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* invasion during development of experimental periodontitis in rats. *J Dent Res* 1989; 68:286.
 31. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000, 1999; 20:168-238.
 32. Reynold HS, Van Winkelhoff AJ, Schifferle RE, Chen PB, Zambon JJ. Relationship of encapsulation of *Bacteroides gingivalis* to invasiveness. *J Dent Res* 1989; 68:328.
 33. Schifferle RE, Wilson ME, Levine MJ, Genco RJ. Activation of serum complement by polysaccharide-containing antigens of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol Res* 1993; 28(4):248-54.
 34. Chandad F, Mouton C. Antigenic, structural, and functional relationships between fimbriae and the hemagglutinating adhesin HA-Ag2 of *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1995; 63(12):4755-63.
 35. Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *J Periodontol Res* 1997; 32(1 Pt 2):120-5.
 36. Lamster IB, Kaluszner-Shapira I, Herrera-Abreu M, Sinha R, Grbic JT. Serum IgG antibody response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*: implications for periodontal diagnosis. *J Clin Periodontol* 1998; 5(6):510-6.
 37. van Winkelhoff AJ, van der Velden U, de Graaff J. Microbial succession in recolonizing deep periodontal pockets after a single course of supra- and subgingival debridement. *J Clin Periodontol* 1988; 5(2):116-22.
 38. Collins JG, Offenbacher S, Arnold RR. Effects of a combination therapy to eliminate *Porphyromonas gingivalis* in refractory periodontitis. *J Periodontol* 1993; 4(10):998-1007.
 39. Fiehn NE, Klausen B, Evans RT. Periodontal bone loss in *Porphyromonas gingivalis*-infected specific pathogen-free rats after preinoculation with endogenous *Streptococcus sanguis*. *J Periodontol Res* 1992; 27(6):609-14.
 40. Irving JT, Socransky SS, Tanner AC. Histological changes in experimental periodontal disease in rats monoinfected with gram-negative organisms. *J Periodontol Res* 1978; 13(4):326-32.