Chorobotwórczość *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
w świetle ostatnich badań

Pathogenicity of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
in the light of recent research

Jan Kowalski

Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

***Aggregatibacter actinomycetemcomitans* jest bakterią powszechnie związaną z agresywnym zapaleniem przyzębia. W pracy omówiono serotypy patogenu i potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za przyspieszone niszczenie tkanek przyzębia.**

Słowa kluczowe: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, czynniki wirulencji, agresywne zapalenie przyzębia

ABSTRACT

***Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is commonly tied with aggressive periodontitis. Paper describes pathogen's serotypes and potential mechanisms responsible for the accelerated periodontal tissue destruction.**

Key words: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, virulence factors, aggressive periodontitis

WSTĘP

Aggregatibacter actinomycetemcomitans jest patogenem związanym z agresywnym zapaleniem przyzębia. Ta jednostka chorobowa została ujęta w obowiązującej do dzisiaj klasyfikacji AAP z 1999 roku. Jakkolwiek niemal pewnym jest, że w momencie publikacji tego artykułu klasyfikacja już uległa zmianie na nową (powstała we współpracy EFP i AAP, ustaloną w Chicago w listopadzie 2017 roku, a nowa klasyfikacja prawdopodobnie nie będzie uwzględniała rozpoznania „agresywne zapalenie przyzębia”), to należy pamiętać, że zmiana nomenklatury nie spowoduje zmiany w patogenności bakterii. *A.actinomycetemcomitans* cały czas będzie kojarzony z zapaleniem przyzębia, nasilo-

nym przy siekaczach przyśrodkowych i pierwszych zębach trzonowych. Podobnie jak we wcześniejszych klasyfikacjach, występowanie tego drobnoustroju korelowało z młodzieńczym zapaleniem przyzębia, w mniejszym stopniu z gwałtownie postępującym zapaleniem przyzębia czy też – jeszcze wcześniej – z *periodontitis gravis et complicata* lub desmodontozą. Odpowiedzialny za to jest bowiem szczególnie fenotyp tej bakterii.

Klasyfikacja tej bakterii na przestrzeni ostatnich stu lat ulegała zmianie trzykrotnie. W 1929 roku została przemianowana na *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, w latach 80-tych przekwalifikowana na *Haemophilus actinomycetemcomitans* (36). W roku 2006 taksonomia uległa kolejnej zmianie i ostatecznie ustalono nazwę na używaną obecnie (34). Jest to Gram-ujemna, nieruchoma pałeczka względnie beztlenowa, jak wskazuje nazwa, towarzysząca promieniowcom, należąca do rodziny *Pasteurellaceae*. Dyskusyjny jest podział typów tej bakterii. Pierwotnie bakterię typowano zależnie od potencjału leukotoksycznego na bakterie o niskiej lub wysokiej zdolności eliminacji leukocytów (odpowiednio genotypy non-JP2 i JP2) (44). Zespół prof. *Slotsa* ustalił inny podział - na podstawie budowy polisacharydów błonowych (*A.actinomycetemcomitans* wykryto u 85 pacjentów z ponad 400 osobowej grupy badanej) wydzielono sześć podstawowych serotypów tego patogenu, z czego najczęściej w jamie ustnej występują trzy, oznaczone literami a, b oraz c (48). Wg badania *Perry'ego* i wsp. (35) serotypy a i b w niemal równej proporcji są oznaczane u osób zdrowych i z przewlekłym zapaleniem przyzębia (wówczas określanym jako zapalenie przyzębia dorosłych), serotyp b występuje jednakże niemal dwukrotnie częściej w agresywnym zapaleniu przyzębia (wówczas młodzieńczym zapaleniu przyzębia), serotyp c pojawia się rzadziej, w równych proporcjach, i odpowiada przede wszystkim za infekcje poza jamą ustną. Najczęstszymi takimi zakażeniami są ropnie mózgu oraz zapalenie kości i zapalenie wsierdza (37), natomiast według *Zambona* i wsp. (4) pałeczki serotypu c znajdowane są u osób zdrowych. Pałeczki *A.actinomycetemcomitans* należące do serotypów d i e występują na tyle rzadko, że ich właściwości nie są scharakteryzowane (35). Według badania *Socransky'ego* i wsp. (43) serotyp a *A.actinomycetemcomitans* wraz z *Eikenella corrodens* tworzy zielony kompleks bakteryjny, podczas gdy serotyp b pałeczek *A.actinomycetemcomitans* nie mógł być przyporządkowany do żadnego z kompleksów. Wykazano co prawda, że serotyp b, nawet z genotypem non-JP2, jest silnie leukotoksyczny jednakże podział JP2/non-JP2 jest mocno zakorzeniony i do chwili obecnej stosowany w mikrobiologii przyzębia (13). Według *Hoglund-Aberg* i wsp. (14) serotyp b jest praktycznie tożsamy z genotypem JP2. Pacjenci z reguły ulegają infekcji jednym z serotypów patogenu i nie zmienia się to w trakcie trwania choroby (39).

Niezależnie od serotypu pałeczek, podobnie jak w przypadku innych patogenów powodujących choroby przyzębia, wykazano duże różnice fenotypowe pomiędzy formą planktonową, obecną w jamie ustnej osób ze zdrowym przyzęciem, a formą biofilmową. Spośród 78 przebadanych protein, w przypadku 37 stwierdzono obniżenie, a w przypadku 13 zwiększenie ekspresji po wzroście w biofilmie. Większość tych ostatnich było białkami błony komórkowej oraz proteinami posiadającymi charakter immunogeny (26).

MECHANIZMY KOLONIZACJI

A.actinomycetemcomitans przejawia wiele form interakcji z komórkami gospodarza, począwszy od specyficznych mechanizmów kolonizacyjnych i obronnych, a skończywszy

na szerokim spektrum toksyn. Udowodniono zdolność patogenu do łączenia się z ludzkimi komórkami nabłonkowymi (30). Za zdolność kolonizacji tej bakterii w dużym stopniu odpowiadają fimbrie. *A. actinomycetemcomitans* może występować w kilku postaciach, określanych na podstawie obrazu mikroskopowego jako przeźroczyste szorstkie, przeźroczyste gładkie i nieprzeźroczyste gładkie, z czego jedynie pierwsze wymienione są ufimbriowane (16). Przeciwciała skierowane przeciwko tym fimbriom blokowały adhezję bakterii do sztucznych powierzchni, komórek nabłonkowych policzka i do fibroblastów (9). Wykazano, że za łączenie bakterii z błoną śluzową policzków odpowiadają przede wszystkim adhezyny ApiA i Aae (4). Ta ostatnia jest homologiem Hap, analogicznej proteiny obecnej u *H. influenzae* i odpowiedzialnej za jej inwazyjność. Jest tak zwanym autotransporterem, czyli białkiem promującym własne przeniesienie z cytoplazmy bakterii na jej powierzchnię (38). Oprócz wymienionych, w adhezji *A. actinomycetemcomitans* uczestniczą inne proteiny, jak choćby Omp100, która wydaje się pełnić rolę w przyleganiu do keratynocytów (1). Bakterie pozbawione genów kodujących Aae i Omp100 były całkowicie niezdolne do łączenia się z komórkami nabłonkowymi policzka (47). Za zdolność do inwazji w głąb tkanek odpowiadają adhezyny nie powiązane z fimbriami. Jedną z nich jest glikoproteina, będąca receptorem dla fibronektyny, która po połączeniu z bakterią łączy się z integryną na powierzchni komórki gospodarza umożliwiając endocytozę. Według obserwacji mikroskopowej dochodzi do niej w około 30 minut. Niemal natychmiast po wnikięciu drobnoustrojów, komórki gospodarza zaczynają się dzielić oraz tworzyć, zawierające bakterie, wypustki cytoplazmatyczne (protruzje), łączące się z sąsiednimi komórkami (31). Zjawisko to, pierwotnie przypisywane unikalnie *A. actinomycetemcomitans*, okazuje się być powszechne dla mikrobioty jamy ustnej. Nie jest jasna rola tego zjawiska dla bakterii, które z jednej strony chronione są w ten sposób przed antybiotykami i mechanizmami obrony immunologicznej, z drugiej mogą indukować apoptozę lub stać się obiektem działania mechanizmów obrony wewnątrzkomórkowej (11). Co ciekawe, znacznie efektywniejsze we wnikanii do komórek gospodarza okazały się być gładkie postacie pałeczek *A. actinomycetemcomitans* niż szorstkie (29). Niezależnie od tego, w wyniku połączenia z keratynocytami dochodzi do zmian fenotypowych w komórce docelowej, przejawiających się m.in. w modyfikacji ekspresji genów odpowiedzialnych za apoptozę (27). Kolejnym receptorem wiążącym jest obecny na komórkach gospodarza receptor dla czynnika aktywującego płytki krwi, który wiąże się z bakterią poprzez fosforylcholinę obecną na jej powierzchni. Komórkami gospodarza mogą być komórki śródbłónka naczyń i postuluje się, że to jest droga przenikania *A. actinomycetemcomitans* do krwiobiegu (40).

A. actinomycetemcomitans przejawia dodatkowo zdolność do łączenia się z kolagenem typu I, dominującym w przestrzeniach zewnątrzkomórkowych w tkankach przyzębia. Interesujący jest fakt, że wykazano szczególnie silne wiązanie pałeczek *A. actinomycetemcomitans* z kolagenem typu V, którego ilość w tkankach dziąsła w trakcie trwania reakcji zapalnej wzrasta 9-krotnie. Przy jednoczesnej ogólnej degradacji kolagenu w wyniku procesu chorobowego może to mieć znaczenie w inwazyjności *A. actinomycetemcomitans*. Powinowactwo bakterii do kolagenu dotyczy tylko ustrukturyzowanej formy, nie stwierdzono zjawiska nasilonego łączenia z kolagenem w formie rozpuszczalnej (32).

Podstawową, pierwotną formą biernej obrony jest tworzenie bakteryjnej matrycy zewnątrzkomórkowej z egzopolisacharydu. *A. actinomycetemcomitans* wytwarza poli-N-

-acyetylo-glukozaminę (PGA), zbliżoną w budowie do PGA *E.coli*, *S. aureus* i *S. epidermidis* (21). W badaniu przeprowadzonym na szczurach dowiedziono, że szczepy *A.actinomycetemcomitans* pozbawione zdolności wytwarzania PGA wykazywały mniejszą przeżywalność niż pozostałe szczepy (41). PGA odgrywa również niebagatelną rolę w adhezji bakterii do komórek gospodarza (17). Za hipotezę o roli PGA w adhezji do tkanek twardych przemawia obserwacja, że *A.actinomycetemcomitans* wykazuje zdolność kolonizacji z błony śluzowej policzka na tkanki twarde, lecz nie w sekwencji odwrotnej (15). Niewykluczone, że syntezowanie PGA jest niezbędne do zainicjowania chorobotwórczości *A.actinomycetemcomitans*. W badaniu na szczurach wykazano, że szczep bakteryjny pozbawiony zdolności syntezy PGA nie inicjował resorpcji (8). Należy wyjaśnić, czy to jednostkowo zaobserwowany fenomen czy reguła, oraz czy nieinicjowanie resorpcji wynika po prostu z niezdolności do kolonizacji, czy też z jakiegoś procesu kaskadowego, w który PGA byłby zaangażowany.

MECHANIZMY ZJADLIWOŚCI

A.actinomycetemcomitans, podobnie jak wiele innych bakterii tworzących biofilm, konkuruje z innymi gatunkami wydzielając bakteriocyyny. Są nimi aktynobacylina i aktynomycetekomityna działające odpowiednio na *Streptococcus sanguis* i *Peptostreptococcus anaerobius* (8,25). Poprzez selektywne hamowanie wzrostu tych konkretnych gatunków bakteryjnych stwarza się niszę ekologiczną w strukturze biofilmu i przestrzeni kieszonki do dalszego wzrostu patogenu.

Po kolonizacji, *A.actinomycetemcomitans* pobudza układ immunologiczny do reakcji. Pierwotnie dzieje się to na dwa sposoby. Po pierwsze, *A.actinomycetemcomitans* stymuluje komórki nabłonkowe dziąsła do produkcji IL-8 i ICAM-1, które są bardzo silnymi chemoatraktantami dla neutrofilów. Według badania autorów japońskich, serotyp b *A.actinomycetemcomitans* (a konkretnie jedna z linii komórkowych tego serotypu) szczególnie silnie wpływa na komórki dziąsłowe w warunkach *in vitro*, stymulując ekspresję IL-8 i ICAM-1. Pozostałe linie komórkowe oddziaływały w sposób śladowy (42). Po drugie, działanie chemoatrakcyjne wykazuje lipopolisacharyd bakterii, biorąc udział w zjawisku wzmożonego pobudzenia osteoklastów. Dynamika utraty kości w przebiegu zapalenia przyzębia powiązana jest, poprzez aktywację limfocytów Th₁₇, z wewnątrzkomórkową ligandą aktywatora receptora nfkappaB (RANKL) mobilizującą osteoklasty (45). Wykazano, że lipopolisacharyd serotypu b *A.actinomycetemcomitans* szczególnie silnie aktywuje ekspresję genów różnicujących komórki T do subpopulacji Th₁₇, co może prowadzić do nasilonej aktywności resorpcyjnej osteoklastów, a w konsekwencji do agresywniejszego przebiegu zapalenia przyzębia (3). Lipopolisacharyd ten szczególnie silnie aktywuje komórki Langerhansa, prowadząc z kolei do różnicowania i aktywacji Th₁₇ oraz sekrecji powiązanych z tą linią komórkową cytokin prozapalnych, jak IL-6, IL-17 i IL-21, a także produkcji RANKL i nadmiernej aktywacji osteoklastów (28).

Podstawowymi dwiema cytotoksynami produkowanymi i wydzielanymi przez pałeczki *A. actinomycetemcomitans* są genotoksyna CDT (CDT) i leukotoksyna A (LtxA). Genotoksyna CDT, wydzielana przez niektóre bakterie Gram-ujemne, powoduje śmierć komórek gospodarza poprzez zahamowanie ich proliferacji w fazie G₂ cyklu komórkowego i zwiększenie ekspresji RANKL, co, jak już wspomniano wcześniej, stymuluje osteo-

klasty i prowadzi do apoptozy komórki (15). Genotoksyna przenika przez błonę komórki łącząc się prawdopodobnie z cholesterolem, następnie poprzez aparat Golgiego i retikulum endoplazmatyczne dociera do jądra komórkowego (7). Genotoksyna CDT ze względu na zdolność blokowania cyklu komórkowego znajduje się pod szczególną uwagą lekarzy onkologów. Wykazano jej związek z dysplazją komórek wątroby u myszy i sugeruje się związek pomiędzy występowaniem dysplazji w jamie ustnej a infekcją szczepami bakteryjnymi zdolnymi do produkcji CDT (6). LtxA powoduje z kolei tworzenie porów w błonie leukocytów i lizę tych komórek (15). Dodatkowo, bierze udział w degranulacji neutrofilów i odpowiedzi prozapalnej makrofagów, co dodatkowo nasila komponentę nieswoistą odpowiedzi immunologicznej (19). LtxA należy do grupy toksyn bakteryjnych RTX, do których zaliczana jest również hemolizyna *E. coli*. Wyjątkowość LtxA polega na zdolności do modyfikowania cech bakterii. Leukotoksyna gromadzona jest w specjalnych pęcherzykach i na powierzchni błony komórkowej (22). Wykazano, że zjawisko to zachodzi u szorstkiej postaci pałeczek *A. actinomycetemcomitans*. Z kolei postaci gładkie (w tym genotyp JP2) produkują i wydzielają duże ilości tej toksyny, bez jej wiązania na powierzchni błony komórkowej. Co interesujące, mutacje genu *tad* współodpowiedzialnego za tworzenie fimbrii, które powodowały utratę zdolności adhezji, skutkowały także uwalnianiem LtxA (20). Docelowym receptorem dla LtxA jest heterodimer LFA-1 (CD11/CD18) na powierzchni neutrofilów (24). Połączenie z receptorem LFA-1 indukuje sekrecję zewnątrzkomórkowego ATP, który – obok klasycznego antygeny – jest współodpowiedzialny za aktywację kompleksu inflamasyonu i aktywowanie oraz wydzielanie interleukiny-1 oraz interleukiny-18 (33). W związku z tym wydaje się, że główne działanie LtxA nie tyle jest powiązane ze śmiercią komórek immunokompetentnych, w szczególności makrofagów, ale z towarzyszącym jej wyrzutem cytokin prozapalnych i wzmoczoną aktywnością osteoklastyczną. Istnieje hipoteza, według której makrofagi poddane działaniu LtxA ulegają specyficznemu rodzajowi śmierci komórkowej nazywanemu pyroptozą. Komórki ulegające pyroptozie zwiększają swoją objętość, ponieważ w wyniku powstania porów transbłonowych dochodzi do zmian ciśnienia osmotycznego, wsączenia wody do komórki, obrzęku komórki i wydzielania IL-1 i IL-18 (5). W wyniku pyroptozy dochodzi także do aktywacji kaspazy-1, składowej kompleksu inflamasyonu (23). Wpływ LtxA na występowanie agresywnego zapalenia przyzębia jest udokumentowany, według Haube-ka i wsp. (10) osoby z kieszonkami zainfekowanymi genotypem JP2 miały 18-krotnie większe ryzyko wystąpienia agresywnego zapalenia przyzębia niż osoby zainfekowane genotypem non-JP2. LtxA wzmacnia wydzielanie i tworzenie zewnątrzkomórkowej sieci DNA tworzonej przez neutrofile (z ang. neutrophil extracellular trap, NET). NET oprócz niszczenia bakterii obecności powiązanych z DNA protein i peptydów przeciwbakteryjnych, dodatkowo wzmacnia komponentę nieswoistą odpowiedzi zapalnej, a w konsekwencji nasila destrukcję zapalną tkanek przyzębia. Jest to możliwe, ponieważ liza neutrofilów wynikająca z działania leukotoksyny jest zjawiskiem stosunkowo powolnym, co umożliwia komórce docelowej na wcześniejsze wytworzenie NET. Z tego powodu w przestrzeni międzykomórkowej, oprócz uporządkowanego DNA obecnego w NET, stwierdza się także chaotycznie występujące strzępki DNA wynikłego z lizy komórek. Ten fragmentowany DNA jest silnym czynnikiem chemoatrakcyjnym, co powoduje migrację kolejnych neutrofilów i – w obecności bakterii *A. a.* produkującego leukotoksynę – może prowadzić do błędnego koła nasilonej destrukcji tkanki łącznej i kości (12).

PODSUMOWANIE

Coraz więcej dowodów wydaje się wskazywać na to, że *A. actinomycetemcomitans* ma wpływ na zapoczątkowanie zapalenia przyzębia, natomiast w późniejszych stadiach choroby biofilm ulega silnej dywersyfikacji gatunkowej (2). *A. actinomycetemcomitans* dzięki licznym swoistym mechanizmom kolonizacji zasiedla efektywnie szczelinę dziąsłową, natomiast po zainicjowaniu destrukcji tkanek i powstaniu kieszonki przyzębnej stwarza warunki dla bakterii konkurujących. Takim patogenem jest *P. gingivalis*. Udowodniono, że posiada on zdolność obniżenia aktywności LtxA (18), a dzięki wydzielaniu gingipainy posiada zdolność hamowania kolonizacji i namnażania *A. actinomycetemcomitans* (46). Wydaje się jednak, że rola *A. actinomycetemcomitans* w zapoczątkowaniu nasilonego procesu chorobowego jest tak znacząca, że zasadne jest skupienie uwagi na tej bakterii w kontekście profilaktyki i leczenia zapalenia przyzębia pojawiającego się u młodzieży, obejmującego wcześniej wyrżnięte uzębienie stałe.

PIŚMIENNICTWO

1. Asakawa R, Komatsuzawa H, Kawai T, Yamada S i inni. Outer membrane protein 100, a versatile virulence factor of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Mol Microbiol* 2003; 50: 1125 – 39.
2. Dahlen G, Claesson R, Aberg CH, Haubek D i inni. Subgingival bacteria in Ghanaian adolescents with or without progression of attachment loss. *J Oral Microbiol* 2014; 6; PMID:24834145; <http://dx.doi.org/10.3402/jom.v6.23977>.
3. Diaz-Zuniga J, Yanez JP, Alvarez C, Melgar-Rodriguez S i inni. Serotype-dependent response of human dendritic cells stimulated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 242 – 51.
4. Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Velliyagounder K. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* as an early colonizer of oral tissues: epithelium as a reservoir? *J Clin Microbiol* 2010; 48: 4464 – 73.
5. Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infection and immunity* 2005; 73: 1907 – 16.
6. Ge Z, Rogers AB, Feng Y, Lee A i inni. Bacterial cytolethal distending toxin promotes the development of dysplasia in a model of microbially induced hepatocarcinogenesis. *Cell Microbiol* 2007; 9: 2070 – 80.
7. Guerra L, Teter K, Lilley BN, Stenerlow B i inni. Cellular internalization of cytolethal distending toxin: a new end to a known pathway. *Cell Microbiol* 2005; 7: 921 – 34.
8. Hammond BF, Lillard SE, Stevens RH. A bacteriocin of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1987; 55: 686 – 91.
9. Harano K, Yamanaka A, Okuda K. An antiserum to a synthetic fimbrial peptide of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* blocked adhesion of the microorganism. *FEMS Microbiol Lett* 1995; 130: 279 – 85.
10. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K, Vaeth M i inni. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet* 2008; 371: 237 – 42.

11. *Henderson B, Ward JM, Ready D.* Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans: a triple A* periopathogen? *Periodontology* 2000 2010; 54: 78 – 105.
12. *Hirschfeld J, Roberts HM, Chapple IL, Parcina M* i inni. Effects of Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin on neutrophil migration and extracellular trap formation. *J Oral Microbiol* 2016; 8: 33070.
13. *Hoglund Aberg C, Haubek D, Kwamin F, Johansson A* i inni. Leukotoxic activity of Aggregatibacter actinomycetemcomitans and periodontal attachment loss. *PLoS One* 2014; 9: e104095.
14. *Hoglund Aberg C, Kwamin F, Claesson R, Dahlen G* i inni. Progression of attachment loss is strongly associated with presence of the JP2 genotype of Aggregatibacter actinomycetemcomitans: a prospective cohort study of a young adolescent population. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 232 – 41.
15. *Hoglund Aberg C, Kelk P, Johansson A.* Aggregatibacter actinomycetemcomitans : Virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis. *Virulence* 2015; 6: 188 – 95.
16. *Inouye T, Ohta H, Kokeguchi S, Fukui K* i inni. Colonial variation and fimbriation of Actinobacillus actinomycetemcomitans. *FEMS Microbiol Lett* 1990; 57: 13 – 7.
17. *Izano EA, Amarante MA, Kher WB, Kaplan JB.* Differential roles of poly-N-acetylglucosamine surface polysaccharide and extracellular DNA in Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis biofilms. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 470 – 6.
18. *Johansson A, Hanstrom L, Kalfas S.* Inhibition of Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxicity by bacteria from the subgingival flora. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: 218 – 25.
19. *Johansson A.* Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin: a powerful tool with capacity to cause imbalance in the host inflammatory response. *Toxins* 2011; 3: 242 – 59.
20. *Kachlany SC, Fine DH, Figurski DH.* Secretion of RTX leukotoxin by Actinobacillus actinomycetemcomitans. *Infect Immun* 2000; 68: 6094 –100.
21. *Kaplan JB, Velliyagounder K, Ragunath C, Rohde H* i inni. Genes involved in the synthesis and degradation of matrix polysaccharide in Actinobacillus actinomycetemcomitans and Actinobacillus pleuropneumoniae biofilms. *J Bacteriol* 2004; 186: 8213 – 20.
22. *Kato S, Kowashi Y, Demuth DR.* Outer membrane-like vesicles secreted by Actinobacillus actinomycetemcomitans are enriched in leukotoxin. *Microb Pathog* 2002; 32: 1 – 13.
23. *Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J* i inni. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ* 2009; 16: 3 – 11.
24. *Lally ET, Kieba IR, Sato A, Green CL* i inni. RTX toxins recognize a beta2 integrin on the surface of human target cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 30463 – 9.
25. *Lima FL, de Carvalho MA, Apolonio AC, Bemquerer MP* i inni. Actinomycetemcomitin: a new bacteriocin produced by Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2008; 35: 103 – 10.
26. *Llama-Palacios A, Potupa O, Sanchez MC, Figuero E* i inni. Aggregatibacter actinomycetemcomitans growth in biofilm versus planktonic state: differential expression of proteins. *J Proteome Res* 2017; 16: 3158 – 67.

27. Mans JJ, Baker HV, Oda D, Lamont RJ i inni. Distinctive characteristics of transcriptional profiles from two epithelial cell lines upon interaction with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 261 – 7.
28. Melgar-Rodriguez S, Diaz-Zuniga J, Alvarez C, Rojas L i inni. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* increases osteoclast and memory T-lymphocyte activation. *Molecular Oral Microbiol* 2016; 31: 162 – 74.
29. Meyer DH, Sreenivasan PK, Fives-Taylor PM. Evidence for invasion of a human oral cell line by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1991; 59: 2719 – 26.
30. Meyer DH, Fives-Taylor PM. Characteristics of adherence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to epithelial cells. *Infect. Immun* 1994; 62: 928 – 35.
31. Meyer DH, Lippmann JE, Fives-Taylor PM. Invasion of epithelial cells by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: a dynamic, multistep process. *Infect Immun* 1996; 64: 2988 – 97.
32. Mintz KP, Fives-Taylor PM. Binding of the periodontal pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to extracellular matrix proteins. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14: 109 – 16.
33. Nędzi-Góra M, Kowalski J, Górska R. The Immune Response in Periodontal Tissues. *Arch Immunol Ther Exp* 2017; 65: 421 – 9.
34. Nørskov-Lauritsen N, Kilian M. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006; 56: 2135 – 46.
35. Perry MB, Maclean LM, Brisson JR, Wilson ME. Structures of the Antigenic O-Polysaccharides of Lipopolysaccharides Produced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Serotypes a, c, d and e. *FEBS J* 1996; 242: 682 – 8.
36. Potts TV, Zambon JJ, Genco RJ. Reassignment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to the genus *Haemophilus* as *Haemophilus actinomycetemcomitans*. *Int J Syst Bacteriol* 1985; 35: 337 – 41.
37. Rahamat-Langendoen JC, van Vonderen MG, Engstrom LJ, Manson WL i inni. Brain abscess associated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: case report and review of literature. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 702 – 6.
38. Rose JE, Meyer DH, Fives-Taylor PM. Aae, an autotransporter involved in adhesion of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to epithelial cells. *Infect Immun* 2003; 71: 2384 – 93.
39. Saarela M, Asikainen S, Alaluusua S, Pyhala L i inni. Frequency and stability of mono- or poly-infection by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotypes a, b, c, d or e. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 277 – 9.
40. Schenkein HA, Barbour SE, Berry CR, Kipps B i inni. Invasion of human vascular endothelial cells by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* via the receptor for platelet-activating factor. *Infect Immun* 2000; 68: 5416 – 9.
41. Shanmugam M, Gopal P, El Abbar F, Schreiner HC i inni. Role of exopolysaccharide in *aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced bone resorption in a rat model for periodontal disease. *PLoS ONE* 2015; 10: e0117487.

42. Shimada T, Sugano N, Nishihara R, Suzuki K i inni. Differential effects of five *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* strains on gingival epithelial cells. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 455 – 8.
43. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C i inni. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134 – 44.
44. Spitznagel J Jr, Kraig E, Kolodrubetz D. Regulation of leukotoxin in leukotoxic and nonleukotoxic strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1991; 59: 1394 – 401.
45. Takahashi K, Azuma T, Motohira H, Kinane DF i inni. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 369 – 74.
46. Takasaki K, Fujise O, Miura M, Hamachi T i inni. *Porphyromonas gingivalis* displays a competitive advantage over *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in co-cultured biofilm. *J Periodontal Res* 2013; 48: 286 – 92.
47. Yue G, Kaplan JB, Furgang D, Mansfield KG i inni. A second *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* autotransporter adhesin exhibits specificity for buccal epithelial cells in humans and Old World primates. *Infect Immun* 2007; 75: 4440 – 8.
48. Zambon JJ, Christersson LA, Slots JJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families. *J Periodontol* 1983; 54: 707 – 11.

Otrzymano: 3 VII 2018 r.

Adres Autora: 00-246 Warszawa ul. Miodowa 18, Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia WUM