

MAIKE PAULINO DA SILVA

**OMP29 de *Aggregatibacter
actinomycetemcomitans*: análise filogenética,
interação com proteínas de matriz e resposta de
células epiteliais**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Microbiologia

Orientadora: Profa. Dra. Marcia Pinto Alves Mayer

Versão original

São Paulo
2016

RESUMO

SILVA, M. P. **OMP29 de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: análise filogenética, interação com proteínas de matriz e resposta de células epiteliais.** 2016. 162 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

OMP29 é uma das principais proteínas de membrana externa de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) e está associada à invasão de célula epitelial gengival (CEG). Os objetivos deste estudo foram: analisar filogeneticamente *omp29* em cepas de Aa; determinar a interação de OMP29 com proteínas de matriz extracelular e o efeito da sua interação com CEG, pela avaliação da expressão gênica. A análise filogenética permitiu identificar o gene parálogo a *omp29* codificado no cromossomo de Aa. Os genes *omp29* e *omp29^{par}* estão conservados em todas as cepas avaliadas. Variações foram observadas em *omp29* e *omp29^{par}*, bem como nos seus promotores e estas relacionam-se com os sorotipos. Foi obtida *Escherichia coli* recombinante em OMP29 e OMP29^{his} foi expressa e purificada e submetida à interação com as proteínas de matriz. OMP29^{his} interagiu com fibronectina plasmática e celular ($p < 0,05$), mas não com seus domínios F30 e 45 ou com colágenos I, III, IV e V, fibrinogênio, laminina e plasminogênio. Mutantes de Aa defectivos em *omp29* e/ou *omp29^{par}* (Aa Δ 29, Aa Δ 29P e Aa Δ 29P29) foram obtidas pelo sistema LoxP/Cre e co-cultivadas com CEG OBA-09, por 4 e 24 horas. CEG também foram submetidas à OMP29^{his} por 2, 6, 12 e 24 horas. A expressão gênica associada à resposta imediata foi determinada por PCR Array e 5 genes (*cd74*, *crp*, *faslg*, *tlr1* e *vcam1*) foram regulados negativamente e 16 genes (*bcl2*, *birc3*, *c3*, *casp3*, *ep300*, *fas*, *fosb*, *grb2*, *il-1 α* , *il-1 β* , *il-6*, *il-8*, *nr3c1*, *prkcq*, *socs3* e *tnfrsf1b*) foram regulados positivamente em CEG infectada com uma ou mais mutantes de Aa, em relação a cepa selvagem (controle). Dados obtidos por qRT-PCR indicaram regulação positiva quando CEG OBA-09 foi infectada com Aa Δ 29P29: *il-1 β* (770 X), *il-8* (21 X), *tnf* (11 X), *il-12 α* (10 X). A expressão de genes associados à resposta imune inata determinada após 24 horas de interação demonstrou regulação negativa de *il-8* na co-cultura com Aa Δ 29P e regulação negativa de *trl2* quando houve co-cultura com Aa Δ 29P e Aa Δ 29. Por outro lado, na co-cultura com Aa Δ 29P29 ocorreu regulação positiva de *il-1 β* e *il-8* ($p < 0,05$). A inoculação de OMP29^{his} em CEG OBA-09 promoveu regulação negativa de *il-8* e *il-6r*, e regulação positiva de *trl-2* e *il-18*. Os dados indicam ligação de OMP29^{his} à fibronectina celular e plasmática, e o envolvimento de OMP29 na resposta de células epiteliais induzida por Aa. A observação de que OMP29 interferiu na expressão de célula epitelial, indicam que OMP29 regula o processo inflamatório induzido pela microbiota e inibe a transcrição de genes associados à apoptose, um importante fator associado à sobrevivência de organismos intra-celulares. Assim, podemos concluir que OMP29 é um fator associado à evasão das defesas do hospedeiro de *A. actinomycetemcomitans*.

Palavras-chave: Proteína de membrana externa 29 (OMP29). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Doença periodontal.

ABSTRACT

SILVA, M. P. **OMP29 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: phylogenetic analysis, interaction with matrix proteins and response of epithelial cells.** 2016. 162 p. Ph. D. thesis (Microbiology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

OMP29 is one of the major outer membrane proteins of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) and is associated with invasion of gingival epithelial cell (CEG). This study aimed to evaluate phylogenetically *omp29* in Aa strains; determine the interaction of OMP29 with extracellular matrix proteins and its effect on GEC by gene expression analysis. Phylogenetic analysis allowed identifying *omp29* paralogue gene encoded in Aa chromosome. *omp29* and *omp29^{par}* genes are conserved in all Aa strains evaluated. Variations were observed for *omp29* and *omp29^{par}* as well as for their promoters and they were related to the serotypes. It was obtained *Escherichia coli* recombinant for OMP29 and OMP29^{his} was expressed and purified and subjected to interaction with matrix proteins. OMP29^{his} interacted with plasma and cellular fibronectin (p <0.05), but not to F30 and F45 domains, neither to collagens I, III, IV and V, fibrinogen, laminin and plasminogen. Mutants defective in *omp29* and/or *omp29^{par}* (AaΔ29, AaΔ29P and AaΔ29P29) were obtained by LoxP/Cre system and co-cultured with CEG OBA-09 for 4 and 24 hours. CEG was also subjected to OMP29^{his} for 2, 6, 12 and 24 hours. The gene expression associated with immediate response was determined by PCR Array and allowed the identification of 5 genes (*cd74*, *crp*, *faslg*, *tlr1* and *vcam1*) negatively regulated and 16 genes (*bcl2*, *birc3*, *c3*, *casp3*, *ep300*, *fas*, *fosb*, *grb2*, *il-1α*, *il-1β*, *il-6*, *il-8*, *nr3c1*, *prkcg*, *socs3* and *tnfrsf1b*) positively regulated in CEG infected with one or more Aa mutants, comparing to the wild type strain (control). Data obtained by qRT-PCR indicated positive regulation when CEG OBA-09 was infected with AaΔ29P29: *il-1β* (770 X), *il-8* (21 X), *tnf* (X-11), *il-12α* (10 X). The expression of genes associated with innate immune response was determined after 24 hours interaction demonstrated negative regulation of *il-8* when co-cultured with AaΔ29P and negative regulation of *tlr2* when co-cultured with AaΔ29P and AaΔ29. On the other hand, when there was co-culture with AaΔ29P29 occurred positive regulation of *il-1β* and *il-8* (p < 0.05). Inoculation of OMP29^{his} into CEG OBA-09 promoted negative regulation of *il-8* and *il-6r* in all, and positive regulation of *tlr-2*. *il-18*. The data indicate that OMP29^{his} binds to the cellular and plasma fibronectin, and the involvement of OMP29 in response to induced epithelial cells by Aa. The observation that OMP29 interfered with epithelial cell expression, shows that OMP29 regulates the inflammatory process induced by the microbiota and inhibits the gene transcription related to apoptosis, a factor significantly associated with survival of intra-cellular organisms. Thus, we can conclude that OMP29 is a factor related to evasion of *A. actinomycetemcomitans* host defenses.

Keywords: Outer membrane protein 29 (OMP29). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Periodontal disease.

1 INTRODUÇÃO

A periodontite corresponde a uma inflamação e destruição dos tecidos periodontais em resposta aos micro-organismos específicos presentes no biofilme bucal (HAFFAJEE et al., 1994; LÖE et al., 1965; LISTGARTEN et al., 1978; LOESCHE et al., 1985; SOCRANSKY, 1970; SOCRANSKY et al., 1998; SOCRANSKY; HAFFAJEE, 1994).

Os patógenos associados à periodontite estão frequentemente presentes na microbiota subgingival humana e são representados principalmente por bactérias anaeróbias Gram-negativas (MINTZ, 2004). *Aggregatibacter* (anteriormente, *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, da família *Pasteurellaceae*, é um cocobacilo, fermentativo, Gram-negativo e capnófilico, não móvel e não esporulado, considerado o principal agente etiológico das lesões de periodontite agressiva localizada, mas também associado à periodontite crônica (CORTELLI et al., 2005, 2009; DA SILVA-BOGHOSSIAN et al., 2011; GAFAN et al., 2004; HARASZTHY et al., 2000; RACKIC et al., 2010; SLOTS et al., 1980; YANG et al., 2005; ZAMBON et al., 1983), embora possa ser encontrado em indivíduos com periodonto saudável (FAVERI et al., 2009). Infecções extra-orais podem estar associadas com *A. actinomycetemcomitans*, como endocardites infecciosas, bacteremia, septicemia, meningite, pneumonia, osteomielite, infecções do trato urinário, abscessos e ateroma (HENDERSON et al., 2003; MAEDA et al., 2009; MUHLE et al., 1979; PAGE; KING, 1966; PATUREL et al., 2004; WESTLING; VONDRACEK, 2008).

A associação com a doença é dependente da virulência do micro-organismo e da susceptibilidade do hospedeiro (FINE et al., 2006). *A. actinomycetemcomitans* possui diversos fatores de virulência que contribuem para a sua patogenicidade na doença periodontal (WILSON; HENDERSON, 1995). A leucotoxina (LTX), toxina citoletal distensora (*Cytolethal distending toxin*, CDT), bacteriocinas, adesinas e lipopolissacarídeo (LPS) (HENDERSON et al., 2003) correspondem à variedade de fatores de virulência de *A. actinomycetemcomitans* que parecem estar associados à patogênese da periodontite agressiva localizada. Macromoléculas como adesinas (TANG; MINTZ, 2010) e receptores específicos da superfície da célula hospedeira, como transferrinas e integrinas (receptores secundários), medeiam a adesão de *A. actinomycetemcomitans* ao tecido epitelial (HENDERSON et al., 2003; MINTZ; FIVES-TAYLOR, 1994). As fimbrias de *A. actinomycetemcomitans* são compostas

por subunidades repetidas de proteínas Flp1 de 6,5 kDa, e responsáveis pela formação de agregação às outras bactérias e adesão às superfícies abióticas (KAPLAN, 2001).

As proteínas de membrana externa (*Outer membrane proteins*, OMPs), são altamente conservadas ao longo da evolução e presentes na membrana externa de bactérias Gram-negativas. Sintetizadas no citoplasma, estas proteínas são translocadas através da membrana interna e, provavelmente, difundidas pelo periplasma antes de sua inserção na membrana externa. Diversas mudanças conformacionais, decorrentes da passagem através do periplasma, possibilitam a inserção na membrana externa devido à sua natureza hidrofóbica (MOGENSEN; OTZE, 2005). Diferentes OMPs de *A. actinomycetemcomitans* são homólogas a fatores de virulência de outros patógenos e atuam na adesão, invasão, além de outras funções com receptores para bacteriófagos, atividade de porinas, resistência ao soro, mediadores da conjugação, além de promoverem a estabilização da membrana externa (ASAKAWA et al., 2003) e fatores envolvendo resistência à opsonização e morte (SANDT; HILL, 2000) em espécies de *Neisseria*, *Yersinia*, *Escherichia coli* e outras. Entre as proteínas da membrana externa de *A. actinomycetemcomitans*, destacam-se seis (OMP100, OMP64, OMP39, OMP29, OMP16 e OMP18) que podem ser reconhecidas por anticorpos no soro de pacientes com periodontite agressiva (KOMATSUZAWA et al., 2002).

A proteína termo-modificável de membrana externa OMP29 é umas das principais proteínas de membrana externa de *A. actinomycetemcomitans* e homóloga à OMPA, a qual tem sido identificada em várias bactérias Gram-negativas (KOMATSUZAWA et al., 2002, 1999). A família das proteínas de membrana externa OMPA é um grupo geneticamente relacionado. Foi observado que OMP29 de *A. actinomycetemcomitans* apresenta significativa homologia com a porção N-terminal de OMPA de outras bactérias Gram-negativas (WILSON et al., 1991a), que estão em alto número de cópias na membrana externa, principalmente de bactérias Gram-negativas. A família da proteína OMPA está associada à virulência, entretanto há resultados conflitantes sobre o papel protetor dos anticorpos contra esta família. Em bovinos vacinados com OMPs de *Pasteurella multocida*, altos títulos de anticorpos séricos estão associados à resistência ao desafio experimental (DABO et al., 2008). No entanto, em um modelo com camundongos, foi demonstrado que OMPA (homóloga a OMP29 de *A. actinomycetemcomitans*) pode atuar como um inibidor

competitivo de reconhecimento contra os antígenos protetores, já que a adição de rPmOmpA à vacina promoveu um efeito adverso significativo (DABO et al., 2008).

OMPA de *Klebsiella pneumoniae* é um atenuador da resposta das células das vias aéreas. Esta proteína promove evasão imune facilitando a sobrevivência do patógeno no ambiente hostil do pulmão (MARCH et al., 2011). A infecção de monócitos com a cepa selvagem de *Escherichia coli* K1, a qual provoca meningite em recém-nascidos, suprime a produção de citocinas e quimiocinas (TNF- α , célula T normal expressa e segregada, proteína inflamatória de macrófagos 1 β , IL-1 β , e IL-8). Já a mutante defectiva em OMPA, resultou em uma produção robusta de citocinas e quimiocinas. A cepa selvagem de *E. coli* K1 impediu a fosforilação e a degradação do inibidor de κ B, bloqueando, assim, a translocação do fator nuclear (NF)- κ B para o núcleo (SELVARAJ; PRASARADAO, 2005).

As proteínas de membrana externa desempenham um papel central na manutenção da estrutura da membrana (KLEINSCHMIDT, 2006) e também formam uma porina permeável a íons, a qual é controlada por um mecanismo de entrada eletrostática influenciada por sal, que permite a sobrevivência bacteriana durante o estresse osmótico (HONG et al., 2006). OMPA é abundante na membrana, com estimativa de aproximadamente 100.000 cópias por célula de *E. coli* (KOEJNIK et al., 2000). A expressão de proteínas OMPA-like, em algumas bactérias, é influenciada pelo seu ambiente externo, com o aumento da expressão sob condições, tais como: cultura anaeróbica, a escassez de nitrogênio e exposição à poliamina. Por outro lado, a diminuição da expressão ocorre durante o desafio ácido e exposição à peptídeos antimicrobianos (SMITH et al., 2007a). Um estudo em nosso laboratório indicou regulação da expressão de virulência por condições ambientais, já que a expressão do gene *omp29* é dependente da fase da cultura bacteriana (LONGO, 2008). Em estudo com 3 cepas de referência, pudemos observar que as amostras sorotipo b JP2 e SUNY 467 (não JP2-like) produzem altos níveis de transcritos do gene *omp29*, enquanto a amostra 29523, sorotipo a, não apresentou níveis detectáveis de transcritos de *omp29* em nenhuma das condições testadas (UMEDA, 2010). Assim é possível que mesmo os isolados de *A. actinomycetemcomitans* sorotipo b que colonizam estes indivíduos analisados apresentem expressão diferencial destas OMPs.

Foi claramente demonstrado que OMP29 de *A. actinomycetemcomitans* tinha uma identidade significativa com membros da família de proteínas OMPA (WILSON

et al., 1991a). A OMP identificada mais próxima de OMP29 é a proteína da membrana externa P5 (OMPP5) de *Haemophilus influenzae* (MUNSON et al., 1993). Estas duas proteínas têm 67% de identidade. OMP29 também demonstra 52,9% de identidade com OMPAs de *E. coli* e *Salmonella Typhimurium* (BECK et al., 1980, FREUD et al., 1983). OMP29 apresenta 57,1 e 56,7% de identidade com as duas proteínas homólogas de OMPA, MOMP e OMPA2, de *Haemophilus ducreyi*, respectivamente (KLESNEY-TAIT et al., 1997). Assim como, *A. actinomycetemcomitans*, *H. ducreyi* (KLESNEY-TAIT et al., 1997) e *Aeromonas salmonicida* (COSTELLO et al., 1996) também apresentam genes que codificam OMPs homólogas à OMPA.

Pouco se sabe sobre a função de OMP29 de *A. actinomycetemcomitans*, mas provavelmente compartilha as características descritas acima, já que é OMPA-like. Até o momento, OMP29 de *A. actinomycetemcomitans*, se liga à porção Fc de IgG, que pode inibir a ativação do complemento no hospedeiro (MINTZ; FIVES-TAYLOR, 1994). OMP29 está associada com a entrada de *A. actinomycetemcomitans* em células epiteliais gengivais devido ao aumento da regulação do rearranjo da actina F por meio da via de sinalização FAK (KAJIYA et al., 2011). A transferência de células Th1 OMP29 específica, ao redor da injeção gengival local com OMP29, parece ser um gatilho para a reabsorção óssea (KAWAI et al., 2012). Além disso, induz a produção de interleucina IL-8 em culturas de célula gengival epitelial humana (KISHIMOTO et al., 2008; UCHIDA et al., 2005).

Embora a estrutura da proteína OMP29 de *A. actinomycetemcomitans* ainda não tenha sido completamente descrita, como é da família OMPA, podemos supor que possuam características semelhantes. OMPA é caracterizada por um domínio N-terminal que forma um barril beta com uma fita de 8 cadeias antiparalela, inserida na membrana externa. O domínio C-terminal é globular e está localizado no espaço periplasmático (CONFER et al., 2012). Quando a região N-terminal da molécula de OMPA de *E. coli*, atravessa a membrana externa oito vezes, formam-se quatro alças curtas na superfície bacteriana (Figura 1) (KLOSE et al., 1988, MORONA et al., 1984; VOGEL et al., 1986). Essas alças servem como receptores para vários bacteriófagos específicos para a OMPA (VAN ALPHEN et al., 1977). A incorporação da proteína à membrana externa resulta em uma conformação que gera um receptor de fago. Observou-se que quando OMPA é desnaturada, não se liga aos fagos, entretanto quando complexada com lipopolissacarídeo, um componente principal da

membrana externa, adquire a capacidade de ligação à fago (DATTA et al., 1977). O domínio C terminal de OMPA é hidrofílico e localizado no espaço periplasmático (Figura 1) (KLOSE et al., 1988; MORONA et al., 1984; VOGEL et al., 1986), o qual não é essencial para a localização de OMPA na membrana externa ou para a sua função de receptor de fago (BREMER et al., 1982). Foi demonstrado que o domínio N-terminal de OMPA de *E. coli* é um imunógeno fraco, já que deu origem a títulos significativamente mais baixos de anticorpo anti-OMPA do que quando comparado com preparados de OMPA completo. Portanto, o domínio periplasmático C-terminal parece ser um epítipo imunodominante da proteína OMPA purificada. Resultados semelhantes foram obtidos com o OMPA de *Salmonella Typhimurium* (PUOHINIEMI et al., 1990).

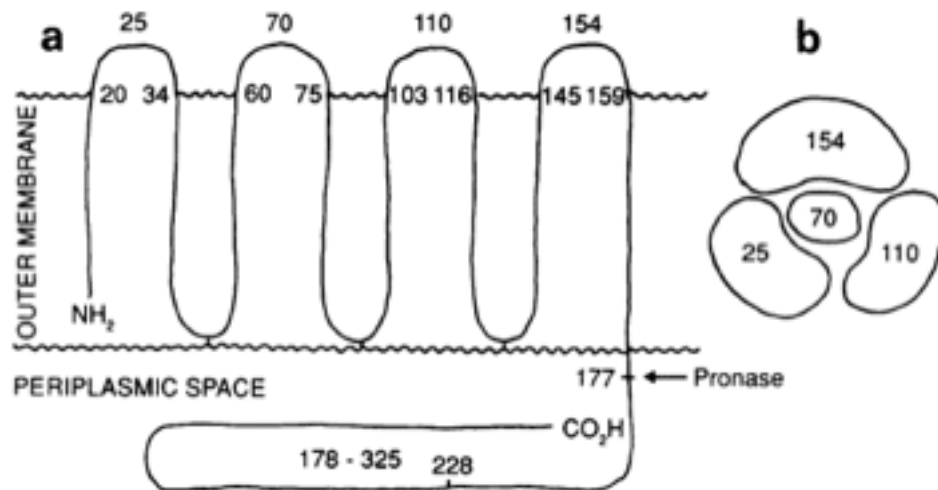


Figura 1- Modelo esquemático da proteína OMPA na membrana externa de *Escherichia coli*. Na vista bidimensional **(a)**, as regiões expostas são designadas por números de resíduos de aminoácidos. O sítio de clivagem pronase é mostrado no trecho da transição entre a membrana incorporada e o espaço periplasmático da proteína. **(b)** mostra a proteína OMPA vista do exterior da célula. **Fonte:** PUOHINIEMI et al., 1990.

A proteína OMP29 é secretada usando o sistema de secreção geral, sistema de secreção Tipo II (*Type 2 secretion system, T2SS*), que utiliza o translocón Sec para o transporte através da membrana interna (HENDERSON et al., 2004; TANG et al., 2012) (Figura 2).

Os isolados de *A. actinomycetemcomitans* são classificados em seis sorotipos, de a a f (ASIKAINEN et al., 1991; KAPLAN et al., 2001; SAARELA et al.,

1992), determinados pelo polissacarídeo do LPS (KAPLAN et al., 2001; SAARELA et al., 1992; ZAMBON et al., 1983). Na cavidade bucal, os sorotipos mais frequentes são a, b, c, e f (NAKANO et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2006; YANG et al., 2005) sendo que o sorotipo b é o mais frequentemente associado à periodontite agressiva (ASIKAINEN et al., 1991; KIM et al., 2009; SAARELA et al., 1992; ZAMBON et al., 1983). Entretanto, há diferenças na distribuição dos sorotipos entre as populações africanas, asiáticas, européia e norte e sul americanas (ASIKAINEN et al., 1991; HAUBEK et al., 1996; KIM et al., 2009; TEIXEIRA et al., 2006; TINOCO et al., 1997; YANG et al., 2005). Dados obtidos no Brasil revelaram que além do sorotipo b, o sorotipo c foi também associado à periodontite agressiva (KAWAMOTO et al., 2009; PINHEIRO et al., 2011; TEIXEIRA et al., 2006), como ocorre também na Alemanha, enquanto na Coreia predominam os sorotipos c e d (KIM et al., 2009).

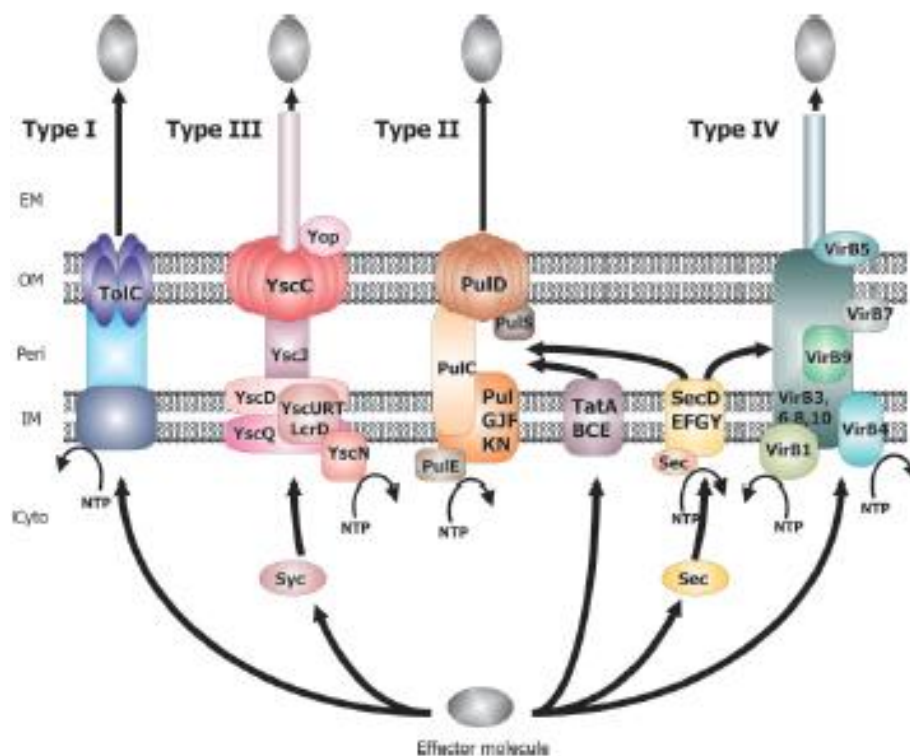


Figura 2- Representação esquemática dos sistemas de secreção de proteínas do tipo I, II, III e IV. O sistema do tipo II é exemplificado por secreção pululanase em *Klebsiella oxytoca*. O tipo II e em alguns casos, os sistemas de secreção do tipo IV utilizam a chaperona SecB citoplasmática, embora a via de exportação Tat recentemente tem sido implicada na secreção de moléculas através da via do tipo II. **Fonte:** HENDERSON et al., 2004.

Estudos de genética populacional revelaram ausência de associação com a doença por linhagens evolutivas distintas de *A. actinomycetemcomitans*, com exceção do clone JP2-like, fortemente associado à periodontite agressiva (HAUBEK et al., 1996; KILIAN et al., 2006). A alta prevalência de isolados do sorotipo c e não JP2-like do sorotipo b em indivíduos com periodontite agressiva difere do que é esperado para um patógeno oportunista (HARASZTHY et al., 2000; KAPLAN et al., 2002; TINOCO et al., 1997). Dados sobre fatores de virulência como atividade da toxina CDT, obtidos neste laboratório, não demonstraram relação estreita com sorotipo, embora amostras do sorotipo a estejam entre aquelas com menor atividade (KAWAMOTO et al., 2009).

Estudos filogenéticos por Eletroforese de Enzimas Multilocus (*Multilocus nzyme electrophoresis*, MLEE) (HAUBEK et al., 1995) e Tipagem de Sequência Multilocus (*Multilocus sequece typing*, MLST) (HAUBEK et al., 2007) demonstraram que os sorotipos b e c são mais relacionados entre si do que o sorotipo a. Os estudos de comparação do genoma têm mostrado a diversidade evolutiva de *A. actinomycetemcomitans*, e revelaram que o isolado do sorotipo a apresentou grande rearranjo do genoma quando comparado ao sorotipo b, enquanto o genoma de um isolado sorotipo c foi amplamente colinear com o de HK 1651 (sorotipo b, JP2-like), grande rearranjo foi observado entre cepas do sorotipo a e dos sorotipos b/c (KITTCROTIRAT et al., 2010), e dois grandes grupos foram formados com: cepas do sorotipo a, d, e e f e um segundo grupo com cepas dos sorotipos b e c (KITTCROTIRAT et al., 2011). Além disso, estudo de comparação do genoma de 31 isolados de *A. actinomycetemcomitans* demonstraram uma maior similaridade entre os sorotipos b/c, e/f e a/d (KITTCROTIRAT et al., 2016).

Estudo recente deste laboratório (PINHEIRO et al., 2011) confirmou clara distinção entre os perfis de macrorrestrição por Eletroforese em Gel de Campo Pulsado (*Pulsed-field gel electrophoresis*, PFGE) para os sorotipos b e c, enquanto amostras do sorotipo a apresentavam-se distribuídas ao longo de todo o dendrograma, sugerindo maior rearranjo neste sorotipo. Não são conhecidos os mecanismos de recombinação em *A. actinomycetemcomitans*, entretanto uma transformação natural em *A. actinomycetemcomitans* parece ser isolado específica e a competência natural é detectada em baixa frequência (TØONJUM et al., 1990; WANG et al., 2002).

As cepas do clone JP2 apresentam homogeneidade genética por análise de genes *housekeeping* por MLST. No entanto, rearranjos genômicos de isolados pertencentes a este grupo foi mostrado por PFGE (ERIKSEN et al., 2005; HAUBEK et al., 2007; PINHEIRO et al., 2001).

O mecanismo de dano aos tecidos periodontais envolve a resposta imune contra bactérias periodontopatogênicas, que pode resultar na produção de fatores osteoclastogênicos derivados do hospedeiro, fatores pró-inflamatórios e proteases. Já foi demonstrado que indivíduos com periodontite avançada apresentam maiores títulos de IgG1 e IgG2 (imunoglobulina 1 e 2) totais do que pacientes que apresentam periodontite moderada (GRASWINCKEL et al., 2004). Frequentemente é observado marcante aumento nos níveis de anticorpos IgG contra antígenos de *A. actinomycetemcomitans* no soro de indivíduos com periodontite agressiva localizada (ANDO et al., 2010; EBERSOLE et al., 1983; GUNSOLLEY et al., 1988; KOMATSUZAWA et al., 2002; WATANABE et al., 1989). Esses anticorpos são dirigidos principalmente contra o LPS sorotipo específico (CALIFANO et al., 1989; FARIDA et al., 1986; WILSON; SCHIFFERLE, 1991b) e contra proteínas de membrana externa (BRUNHEIRA et al., dados não publicados; WATANABE et al., 1989). O soro de pacientes com periodontite com suspeita relação à infecção por *A. actinomycetemcomitans*, fortemente reagiu contra OMP100, OMP29 e OMP16, como também aconteceu com o soro de camundongos imunizados com *A. actinomycetemcomitans* Y4 (WILSON et al., 1991b). Na maioria dos casos de periodontite agressiva, a resposta contra OMP100 e OMP29 pode ser observada, entretanto quase 50% dos indivíduos analisados em outro estudo deste laboratório, que apresentam anticorpos séricos contra LPS de *A. actinomycetemcomitans*, foram soronegativos para estas OMPs (BRUNHEIRA, 2007), sugerindo expressão diferencial de *omp29* entre as amostras.

A caracterização da resposta humoral nas doenças infecciosas pode ocorrer pela resposta aos antígenos das células inteiras, mas a análise dos antígenos isolados pode indicar seu envolvimento com o processo da doença e com as funções biológicas dos anticorpos (KINANE et al., 1999). Os efeitos biológicos e clínicos de anticorpos contra bactérias patogênicas periodontais ainda não são totalmente compreendidos, bem como não está bem esclarecido o papel dos anticorpos para *A. actinomycetemcomitans* nas periodontites. Inicialmente, acreditava-se que níveis plasmáticos mais altos de IgG eram considerados

protetores na doença periodontal, mas esta teoria tem sido questionada (ALBANDAR et al., 2001). Níveis mais elevados de anticorpos séricos de IgG para *A. actinomycetemcomitans* ou *Porphyromonas gingivalis* foram encontrados em pacientes com periodontite estável quando comparados com aqueles que apresentavam periodontite ativa (RAMS et al., 2006). Por outro lado, a ausência de correlação entre os níveis de *A. actinomycetemcomitans* e títulos de IgG contra OMP100 e OMP29 determinados em indivíduos com periodontite agressiva, pode indicar que estas respostas séricas de anticorpos não foram protetoras (BRUNHEIRA et al., dados não publicados). De fato, foi postulado que os pacientes suscetíveis à periodontite são caracterizados pela produção de anticorpos não protetores (GEMMELL et al., 2002). Recentemente um estudo, em indivíduos de Israel, relatou que os níveis salivares de IgA contra *A. actinomycetemcomitans* eram mais altos em indivíduos saudáveis do que em indivíduos portadores de periodontite, quando estes foram analisados por antígenos de células inteiras de *A. actinomycetemcomitans* sorotipo a (BACHRACH et al., 2008).

Estudos clínicos demonstram diferenças na prevalência de periodontite agressiva em diferentes grupos étnicos, destacando uma alta prevalência da doença entre os indivíduos de certas populações africanas (RYED; KILIAN, 2008). O clone JP-2 like é associado às populações de origem africana (HAUBEK et al., 1996; HAUBEK; WESTERGAARD, 2004). Mas, outros fatores podem estar implicados com a doença mais agressiva, além da maior produção de leucotoxina. Os níveis de anticorpos IgG no soro em indivíduos que apresentaram periodontite agressiva localizada contra *A. actinomycetemcomitans* (bactérias totais) sorotipos a, b e c, foi maior entre os afro-americanos do que em caucasianos (GUNSOLLEY et al., 1988, 1991). Os níveis séricos de anticorpos contra *A. actinomycetemcomitans* sorotipo b foi maior nos grupos de afro-americanos, entretanto sem diferença estatisticamente significativa entre o grupo étnico-racial e os níveis de anticorpos (CRAIG et al., 2002). Dados do nosso laboratório, ainda não publicados, revelaram que a reatividade à OMP29 e OMP100 é geralmente associada a reatividade ao sorotipo b, no entanto, a reatividade para este sorotipo nem sempre leva à reatividade para ambas as OMP, especialmente entre os indivíduos de descendência africana, visto que 8 e 7 de 14 indivíduos com periodontite agressiva e reativos para este sorotipo, não reagiram com OMP29 e OMP100, respectivamente.

Micro-organismos, incluindo *A. actinomycetemcomitans*, têm sido encontrados profundamente no tecido conjuntivo e em contato com as fibras colágenas no interior do periodonto de indivíduos com periodontite agressiva (CARRANZA et al., 1983; GILLETT et al., 1982; SAGLIE et al., 1982), indicando colonização bacteriana aos tecidos sub-epiteliais. Entretanto, a literatura apresenta poucos estudos sobre a interação de OMPs de *A. actinomycetemcomitans* com as proteínas da matriz extracelular (*Extracellular matrix proteins*, pECM) e nenhuma informação sobre a interação de OMP29 de *A. actinomycetemcomitans* foi relatada. Algumas evidências têm mostrado a interação de OMP de bactérias patogênicas com as pECM. Por exemplo, OMPA-like de *Pasteurella multocida* adere às células hospedeiras via heparina e/ou fibronectina (DABO et al., 2003). *Bartonella quintana*, envolvida na febre recorrente, endocardite e angiomatose bacilar, sintetiza a proteína VompC (família da YadA) que confere a habilidade de ligação ao colágeno tipo IV. *A. actinomycetemcomitans* ApiA, também conhecida como OMP100 (ASAKAWA et al., 2003), membro da família de adesinas YadA, família das adesinas auto-transportadas, tem sido associada com a ligação à fibronectina e ao colágeno tipo II, III e V, bem como ao epitélio (KOMATZUSAWA et al., 2002; LI et al., 2004). Outra proteína de membrana externa de *A. actinomycetemcomitans*, EmaA, é associada com a ligação de *A. actinomycetemcomitans* aos colágenos tipo I, II, III, V, mas não ao colágeno tipo IV, e também liga-se à fibronectina imobilizada (MINTZ; FIVES-TAYLOR, 1999).

A fibronectina é uma proteína multi-domínio, com as várias regiões da proteína exibindo diferentes propriedades biofísicas. Há duas formas principais de fibronectina: fibronectina plasmática e fibronectina celular. A fibronectina plasmática é produto de hepatócitos e é encontrada no sangue, saliva e outros fluidos corporais. A fibronectina celular é secretada por uma variedade de células e incorpora-se a superfície celular dentro da matriz tipo fibrilar (HENDERSON et al., 2011). A fibronectina celular liga-se às células por sofrer alterações conformacionais que permitem a sua ligação aos membros da família das β_1 -integrinas, as quais estão presentes na membrana celular (HENDERSON et al., 2011).

Uma outra forma de fibronectina é a superfibronectina, uma fibronectina polimerizada/agregada, a qual gera uma interação fibronectina plasmática e anastelina (um fragmento do primeiro módulo da fibronectina tipo III (FNIII)), que é consideravelmente melhor na indução da adesão celular de fibronectina plasmática

(HENDERSON et al., 2011). É relevante informar que a sequência de fibronectina está notavelmente bem conservada ao longo de toda a sua extensão entre os animais superiores (fibronectina humana e de camundongo têm 91% de identidade).

A fibronectina é encontrada em fluidos corporais, sobre as superfícies das células e na matriz extracelular. A fibronectina atua com uma proteína da fase aguda em humanos e roedores, sendo seus níveis aumentados no sangue durante o processo inflamatório (PICK-KOBER et al., 1986). As proteínas bacterianas ligantes de fibronectina (*Fibronectin-binding proteins*, FnBPs) podem ligar-se somente à fibronectina insolúvel (celular), como YadA de *Yersinia*, ou a ambas, como a maior parte das FnBPs de *S. aureus* e *Streptococcus pyogenes*, e de algumas bactérias Gram-negativas como Tp0483 de *Treponema pallidum* (HENDERSON et al., 2011).

Fragmentos de fibronectina foram encontrados no fluido crevicular gengival de indivíduos com periodontite (HUYNH et al., 2002), e a ligação de *A. actinomycetemcomitans* à fibronectina solúvel resultaria em sua remoção pela saliva. Por outro lado, a ligação à fibronectina celular poderia resultar em adesão a diferentes células, como células epiteliais. Para isso, a bactéria teria que ultrapassar a barreira do epitélio e ligar-se à fibronectina na porção interna (basolateral) da superfície celular (HENDERSON et al., 2011).

A fibronectina é uma molécula TH1-específica em humanos, levantando a hipótese de que a ligação de bactérias com a fibronectina desempenha outras funções além da adesão (SANDIG et al., 2009). A ligação com fibronectina celular poderia também propiciar a ligação da bactéria com macrófagos inflamatórios/ativados e alveolares, que expressam receptores de fibronectina $\alpha_5\beta_1$, promovendo a fagocitose bacteriana (SHINJI et al., 1998, 2007), e permitindo a maior resposta imune ao micro-organismo.

Evidências crescem sobre o papel na sinalização de fibronectina e seus produtos de proteólise. A ligação com a fibronectina pode ocorrer em grande número de sítios, como representado por Henderson et al. (2011), e a fibronectina interage com uma série de proteínas do hospedeiro (Figura 3), como glicosaminoglicanos (principalmente heparina), vários colágenos, gelatina (colágeno degradado), DNA, fibrina, fibulina, transglutaminase de tecido e uma ampla variedade de integrinas de superfície celular (PANKOV; YAMADA, 2002). A fibronectina pode apresentar-se na forma de uma variedade de fragmentos individuais, resultado de proteólise, que apresentam capacidades de ligação específicas.

O fragmento amino-terminal 70 kDa da fibronectina, pode ser subdividido em dois domínios: um de 30 kDa (F30), que liga-se à heparina (*Heparin-binding domain*, HBD), e outro de 45 kDa que liga-se à gelatina (F45) (*Gelatin-binding domain*, GBD). A fibronectina gera fibrilas que ligam células à matriz extracelular, as quais são dependentes do módulo FnI (um dos domínios de ligação à heparina da fibronectina).

As fibronectinas atuam conectando o citoesqueleto intracelular com a matriz extracelular. A ligação da fibronectina às integrinas de superfície leva ao recrutamento de proteínas sinalizadoras e do citoesqueleto, promovendo a reorganização do citoesqueleto de actina e alteração do perfil de expressão gênica. *A. actinomycetemcomitans* é um organismo capaz de invadir células não fagocíticas, uma estratégia claramente associada à virulência, mediada pela OMP29 (KAJIYA et al., 2011).

A sobreposição de algumas regiões de reconhecimento de proteínas bacterianas com algumas regiões importantes regulatórias e regiões de interação intramolecular da fibronectina, sugerem que FnBPs bacterianas podem interferir na sinalização dos fragmentos de fibronectina. Por exemplo, a proteína F1, um peptídeo de 49 resíduos de *S. pyogenes*, derivado de partes de seus dois tipos de domínios de ligação de fibronectina, inibe a formação da matriz, sem afetar os aspectos relevantes do comportamento da relação células-matriz, bem como o crescimento celular e contatos focais (TOMASINI- JOHANSSON et al., 2001).

O epitélio gengival é a barreira primária frente ao desafio bacteriano. As células funcionam como uma barreira mecânica, por meio do complexo promovido pela junção célula-célula. Este complexo envolve junções celulares e junções *gap*, mecanismos contra a invasão de organismos patogênicos (FUJITA et al., 2006; KATZ et al., 2000; NOGUCHI et al., 2003; UCHIDA et al., 2001, 2005;).

O primeiro evento que caracteriza a ativação do sistema imune inato para o controle da infecção periodontal é o reconhecimento de componentes celulares bacterianos pelos receptores *Toll-like* (*Toll-like receptor*, TLRs) (MAHANONDA; PICHYANGKUL, 2007). Para a maioria dos TLRs, a ativação do receptor promove uma cascata de sinalização que conduz à ativação dos fatores de transcrição, tais como fator nuclear Kappa-B (NF- κ B) e fator regulador de interferon. A indução destes fatores de transcrição induz a expressão de vários mediadores pró-inflamatórios e outras proteínas, que aumentam a defesa do hospedeiro (MIGGIN;

O'NEILL, 2006). TLR2 é mais ativado por padrões moleculares associados a patógenos (*Pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) de bactérias Gram-positivas, enquanto TLR4 estão mais associados à ativação de LPS enterobacteriano (ADEREM; ULEVITCH, 2000). Nos tecidos periodontais, TLR2 e TLR4 reconhecem bactérias de biofilme subgingival e participam no início e progressão de eventos imuno-inflamatórios, que medeiam a degradação de tecido conjuntivo e reabsorção do osso alveolar.

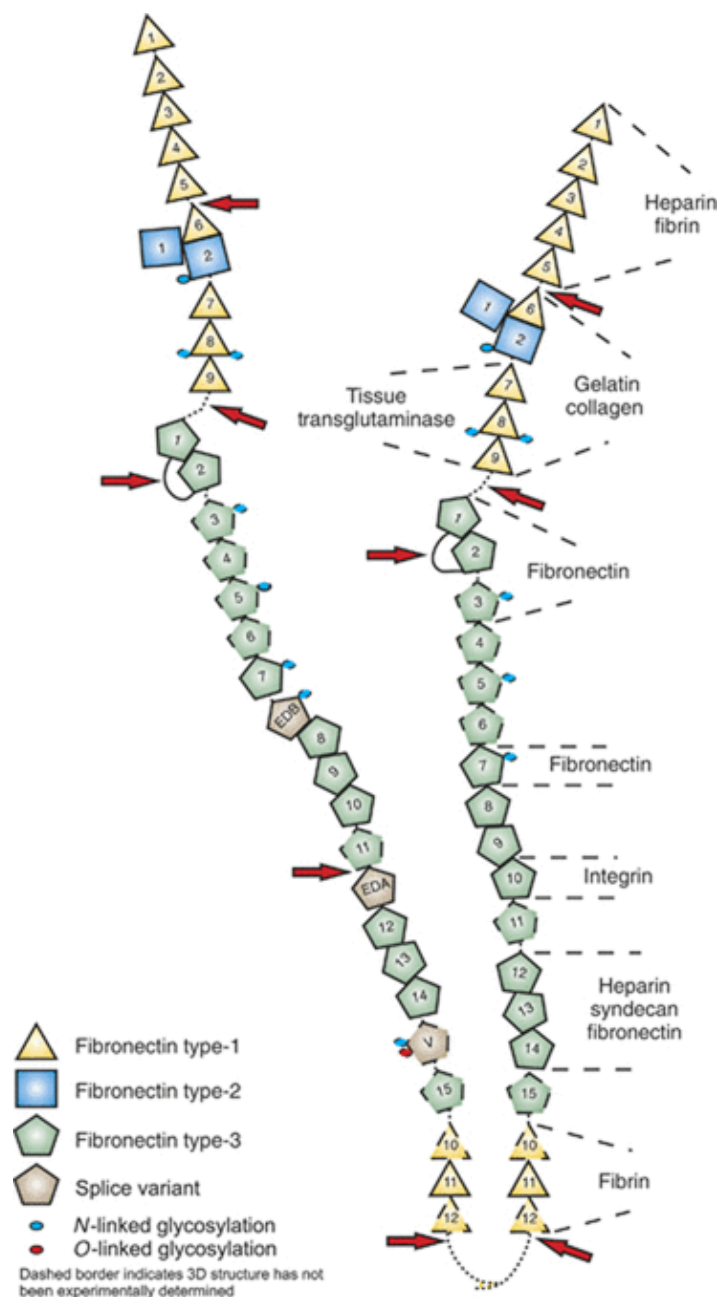


Figura 3- Diagrama esquemático da modular, arquitetura multi-domínio de um heterodímero da fibronectina celular. O ramo do lado esquerdo do dímero, neste exemplo, contém módulos variantes de ligações adicionais. Os locais de ligação conhecidos para outros

componentes da matriz extracelular, são indicados no ramo da direita. Esses módulos com estruturas tridimensionais determinados experimentalmente, são mostrados com uma borda sólida (ou por uma linha contínua de resíduos de interdomínios). Bordas pontilhadas e linhas de ligação indicam a falta de conhecimento experimental. O contato entre os símbolos para os módulos no diagrama, indica que os contatos entre os módulos são vistos em estruturas ou estão previstos devido ao comprimento curto do ligante entre os módulos adjacentes. Quando o contato é conhecido por ser extenso e ser um complexo rígido, os símbolos para cada módulo compartilham uma aresta comum, por exemplo, o grupo FNIII (8-10) de módulos em tandem. Locais de clivagem de protease (indicadas pelas setas vermelhas) coincidem com as regiões conhecidos ou esperados de flexibilidade. **Fonte:** HENDERSON et al., 2011.

De fato, o aumento da expressão de TLR2 e TLR4 foi observada em tecidos periodontais doentes, principalmente associado às células apresentadoras de antígeno, tais como macrófagos e células dendríticas (KAJITA et al., 2007; MORI et al., 2003). A sinalização de TLR2 e TLR4 nas células dendríticas estimula sua ativação, produção de citocinas, incluindo as interleucinas IL-1B, IL-12, IL-23, fator de necrose tumoral TNF- α e TNF- β (Tumor necrosis factor/ Fator de necrose tumoral α e β), e a expressão de receptores de quimiocina C (*C-C chemokine receptor*, CCRs). Esses receptores, incluindo CCR5 e CCR6, interagem com ligantes de quimiocinas específicas, mediando assim a migração de células dendríticas por meio do vaso linfático aferente para os nódulos linfáticos de drenagem, facilitando a apresentação de antígeno a linfócito (CUTLER; TENG, 2007; GEMMELL et al., 2002; WILENSKY et al., 2014). Os componentes da parede celular de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* estimulam TLR2 e TLR4. Em células humanas, *A. actinomycetemcomitans* induz a superexpressão de RNAs mensageiros de *tlr2* e *tlr4* (mRNAs) (KIKKERT et al., 2007) e TLR2 medeia a sinalização de apoptose de monócito humano (KATO et al., 2013). TLR1 reconhece PAMPs com especificidade para bactérias Gram-negativas. Em conjunto com TLR2, o heterodímero TLR1/TLR2 reconhece peptídeo glicano e lipoproteínas (JIN et al., 2007). OMPA é geralmente reconhecida por alguns organismos, por exemplo, OMPA de *Acinetobacter baumannii* induz a expressão de TLR2 em célula epitelial da laringe (KIM et al., 2008b), OMPA de *Shigella flexneri* ativa células B estritamente por meio do reconhecimento por TLR2, resultando na iniciação de uma cascata de eventos de transdução de sinal, envolvendo aumento da fosforilação da proteína tirosina quinase (*Protein tyrosine kinases*, PTK), via ERK (*Extracellular-signal-regulated kinases*/ Quinase regulada por sinal extracelular) e I κ B α (*Inhibitor of kappa B*/ Proteína inibitória do fator nuclear kappa B), promovendo

translocação nuclear de NF- κ B (BHOWMICK et al., 2014). OmpA de *K. pneumoniae* (KpOMPA) desencadeia a produção de citocinas por macrófagos e células dendríticas (*Dendritic cell*, DC), induz a maturação de DC e estimula as vias de sinalização por meio do receptor TRL2. KpOmpA também interage com os receptores de endocíticos expressos em DC e macrófagos (JEANNIN et al., 2000). Krishnan et al. (2013), demonstraram que camundongos recém nascidos *knockouts* em TRL2 são resistentes à *E. coli* K1, enquanto que os *knockouts* em TRL4 sucumbiram à infecção brevemente. *In vitro*, OMPA de *E. coli* K1 regulou positivamente a expressão TRL2 em células endoteliais microvasculares do cérebro humano, enquanto que *E. coli* K1 deficiente em OMPA aumentou a expressão de TRL4.

Os domínios de oligomerização de nucleotídeo-ligante, NOD1 e NOD2 (*Nucleotide-binding oligomerization domain*, NOD), foram identificados como sensores citoplasmáticos para fragmentos de peptídeo glicano, os quais induzem resposta inflamatória por meio de citocinas e mediadores inflamatórios (STEWART-TULL, 1980; YOSHIMURA et al., 1999). NOD1 reconhece γ -D-glutamil-meso-DAP, que é preferencialmente encontrado em bactérias Gram-negativas (CHAMAILLARD et al., 2003; GIRARDIN et al., 2003a), enquanto que NOD2 reconhece muramil dipeptídeo (MDP), que é encontrado virtualmente em todos peptídeo glicanos bacterianos (GIRARDIN et al., 2003b). NOD1 e NOD2 têm sido referidos como envolvidos no reconhecimento de bactérias infecciosas, na indução de respostas imune e na eliminação de bactérias, por meio da ativação de fator nuclear kappa B (*Factor nuclear kappa B*, NF- κ B) (KIM et al., 2008a; VIALA et al., 2004). NOD1 e NOD2 são expressos no epitélio oral e na bolsa periodontal (SUGAWARA et al., 2006). Devido ao aumento da expressão de NOD1 e NOD2 nos sítios de inflamação gengival, portanto, provavelmente desempenham um papel no desenvolvimento da periodontite (OKUGAWA et al., 2010).

Doenças periodontais são afetadas pela produção de mediadores inflamatórios e a consequência deste efeito é a promoção da destruição significativa dos tecidos de sustentação dos dentes, que pode conduzir à perda do elemento dental (KORNAMAN et al., 1997). Os processos apoptóticos (JINADASA et al., 2011; SHENKER et al., 2015a), bem como os eventos de evasão do sistema imune, também estão envolvidos na patogênese da doença periodontal (HAJISHENGALLIS, 2011; KIESELBACH et al., 2015).

A inflamação periodontal é dominada pelas citocinas da família da interleucina IL-1 (BELIBASAKIS; JOHANSON, 2012), incluindo IL-1 β e IL-18. Essas citocinas são essenciais para a resposta inflamatória do hospedeiro nas doenças periodontais (DELIMA et al., 2002; GRAVES; COCHRAN, 2003;). Na periodontite, os níveis de IL-1 β apresentam-se mais elevados no fluido crevicular gengival (ENGBRETSON et al., 2002) ou nos tecidos gengivais (BOSTANCI et al., 2009). Os macrófagos são a fonte principal de IL-1 β no tecido inflamado (DINARELLO et al., 1996). Esta citocina é produzida como um precursor inativo (pro-IL-1 β) que é subseqüentemente ativado por caspase-1, antes de ser secretada como IL-1 β biologicamente ativa (THOMBERRY et al., 1992). A ativação de caspase-1 que induz a secreção de mais IL-1 β biologicamente ativa requer estímulos auxiliares conhecidos como organismos patogênicos ou associada a padrões moleculares associados a perigo (*Damage-associated molecular pattern molecules*, DAMPs) e PAMPs. Estes são sentidos por "inflamassomas", que são receptores de reconhecimento padrão (*Pattern recognition receptors*, PRR), os quais formam plataformas moleculares oligoméricas (SCHRODER; TSCHOPP, 2010). A interleucina 1 β é uma importante citocina pró-inflamatória, produzida por várias células, incluindo macrófagos e também atua em células endoteliais, aumentando a expressão de moléculas que medeiam a adesão de leucócitos para o local da inflamação. A interleucina 18 é membro da superfamília de ligante IL-1 e é produzida principalmente por células apresentadoras de antígenos (*Antigen-presenting cell*, APCs) (BIET et al., 2002; NAKANISHI et al., 2001) e também por osteoblastos, células do córtex adrenal (KASHIWAMURA et al., 2002) e, células epiteliais orais (SUGAWARA et al., 2001). Tem sido encontrada em várias doenças inflamatórias crônicas, incluindo a doença periodontal (FIGUEREDO et al., 2008; OZÇAKA et al., 2011). IL-18 poderia desempenhar um papel importante na progressão da doença periodontal em decorrência da sua propriedade quimiotática, pró-inflamatória e angiogênica, e esta citocina também aumenta as taxas de ativação de neutrófilos (FIGUEREDO et al., 2008).

Os inflamassomas consistem: de "sensor" (ou "scaffold"), receptores de ligação a nucleotídeo-ligante (*Nucleotide-binding oligomerization domain receptor*, NLR), proteína mediadora "adaptadora" de partícula apoptótica contendo um domínio de recrutamento de caspase C-terminal (*Caspase recruitment domain*, ASC), e a "efetora" pró-caspase-1. O reconhecimento de PAMPs ou DAMPs por

inflamassomas, desencadeia a clivagem de pró-caspase-1 na sua forma ativa, por sua vez, ativa IL-1 β na sua forma secretada madura (BELIBASAKIS; JOHANSON, 2012). O NLRP3 é o mais bem caracterizado, o qual é ativado em resposta aos sinais de estresse celular (OGURA et al., 2006), bactérias inteiras e vírus, ou pelos seus fatores de virulência (CRAVEN et al., 2009; GROSS et al., 2009; MARIATHSAN et al., 2006; NG et al., 2010) e provavelmente desempenha um papel-chave na doença periodontal (BOSTANCI et al., 2009). NLRP2 é bem menos estudado, mas é responsável por inibir a interação NLRP3-ASC (CHAE et al., 2003, 2006). NLRP6 foi identificado como um regulador crítico do sinal transducional pró-inflamatório, especialmente por meio da ativação de NF- κ B e caspase 1 (GRENIER et al., 2002).

A apoptose, conhecida como morte celular programada, é um processo complexo que demanda energia, e é ordenado por uma cascata de eventos moleculares. As células apoptóticas apresentam alterações morfológicas por consequência de ações de proteases cisteinil aspartato específicas, denominadas caspases, envolvidas em ambas as vias da apoptose, a extrínseca e a intrínseca (BURZ et al., 2009). A via intrínseca, também chamada mitocondrial, pode ser desencadeada por vários estímulos como, por exemplo, o estresse celular e danos ao DNA, sendo estes processos mediados pela família da BCL-2 (*B-cell lymphoma 2/ Célula-B de linfoma 2*) e pelo acometimento mitocondrial (KUZENKO et al., 2015; VANGESTEL et al., 2009). A morte celular induzida por ativação (*Activation-induced cell death, AICD*) é um processo de apoptose de linfócito T, desencadeado pela re-estimulação via TCR/CD3 (*T cell receptor/Receptor de célula T/ Cluster of differentiation/ Agrupamento de diferenciação 3*). Esse processo foi descrito inicialmente em hibridomas de linfócitos T, e posteriormente em linfócitos T maduros pré ativados e em sub-populações de linfócitos T CD4⁺, e é dependente da interação do receptor de morte FAS (CD95) com seu ligante cognato, FASL (*FAS ligand*) (CD95L) (JU et al., 1995; VAN PARIJS et al., 1996). O receptor FAS é membro da superfamília dos receptores de TNF, uma proteína transmembrânica constitutivamente expressa em uma variedade de células, incluindo células B e T e pode ainda ter sua expressão aumentada após a ativação celular (NAGATA et al., 1995). FASL também é uma proteína transmembrânica, entretanto sua expressão é limitada a poucos tipos celulares e pode ser altamente induzida em linfócitos T, após a estimulação do seu receptor (TCR) (ALDERSON et al., 1995; DHEIN et al., 1995).

A proteína transmembrânica, CD74, expressa como um homotrímero, tem funções específicas como chaperona de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (*Major histocompatibility complex*, MHC) tipo II e como molécula co-estimulatórias de células imunológicas. A expressão de CD74 pode ocorrer independentemente de MHC II, e atua adicionalmente como: receptor de superfície celular para o fator de inibição de macrófagos (*Macrophage migration inhibitory factor*, MIF), receptor para o *Helicobacter pylori*, facilitando a adesão deste patógeno às células epiteliais gástricas e, moléculas de sinalização acessória em processos de proliferação celular (BESWICK; REYES, 2009). A via de sinalização clássica mediada por MIF foi demonstrada em algumas células imunológicas, como macrófagos e células B, e inicia-se com a ligação deste fator ao receptor de superfície CD74 (GORE et al., 2008; LENG et al., 2003; MILLER et al., 2008; SHI et al., 2006). Esta ligação envolve também a fosforilação de CD44 (proteína sinalizadora), que por sua vez desencadeia a fosforilação de MAPK (*Mitogen-activated protein kinases*/ Proteína quinase ativadas por mitógenos)/ERK, envolvidas na expressão de ciclina D1, síntese de DNA e inibição de apoptose (LIAO et al., 2003; SHI et al., 2006; SWANT et al., 2005). Houve anormalidade no desenvolvimento de células B, em ensaio com camundongo deficiente para CD74 (SHACHAR; FLAVELL, 1996), entretanto sem alteração na expressão de MHC II. Variações semelhantes no fenótipo também ocorreram em camundongo deficiente para o MIF, mimetizando o camundongo deficiente em CD74 (LENG; BUCALLA, 2006). A ligação de MIF ao CD74 promove ativação da via MAPK/ERK, com consequente proliferação celular e ativação da fosfolipase A2, importante componente da cascata inflamatória para a produção de prostaglandina 2 (LENG et al., 2003; MITCHELL et al., 1999).

As moléculas de FAS quando trimerizadas ativam o receptor, induzida pelo ligante, e conseqüentemente há o recrutamento de moléculas adaptadoras FADD (*FAS-associated death domain*/ Proteína de domínio de morte associada ao receptor FAS), que se ligam ao receptor FAS por uma interação homodimérica (DD-DD) (CHINNNAIYAN et al., 1995). O domínio efetor de morte (*Death effector domain*, DED), é um outro domínio da molécula FADD, o qual interage com o mesmo domínio DED presente na procaspase-8, recrutando-a. Este complexo multimolecular é nomeado complexo indutor de sinalização de apoptose (*Death inducing signalling complex*, DISC). Quando sofre ativação autocatalítica, a

procaspase-8, desliga-se do DISC e ativa caspases efetoras, como caspase-3, 6 e 7 (TSCHOPP et al., 1998). Alguns substratos, como enzimas reparadoras de DNA, proteínas estruturais, endonucleases e muitos outros constituintes celulares, são clivados pelas caspases ativadas promovendo apoptose celular (COHEN, 1997; NAGATA et al., 1995; ROSEN; CASCIOLA, 1997). Evidentemente, a maioria dos casos de ligação de FAS com FASL associado à membrana, induz rapidamente uma cascata proteolítica, que resulta na morte celular por apoptose (ISHIWATARI-HAYASAKA et al., 1997; OSHIMI et al., 1996).

A molécula de adesão celular vascular-1 (*Vascular cell adhesion protein 1*, VCAM-1) é uma glicoproteína de adesão de superfície celular para determinados leucócitos e células tumorais, a qual é expressa pelo endotélio ativado em uma variedade de condições patológicas, como a arterosclerose (CYBULSKY et al., 1991). Têm sido demonstrado, *in vitro*, que estas moléculas de superfície de células endoteliais induzida, medeiam adesão intercelular por meio da interação com um contra-receptor, a integrina antígeno 4 tardio (*Very Late Antigen 4*, VLA4), que é expressa em monócitos, linfócitos, basófilos, eosinófilos e certas células tumorais, mas não em neutrófilos (BOCHNER et al., 1991; ELICES et al., 1990; RICE et al., 1990; TAICHMAN et al., 1991).

A caspase-8 pode clivar Bid (*BH3-interacting domain death agonist/ Agonista de morte que interage com o domínio BH3*) (LUO et al., 1998), um membro da família BCL-2, gerando um fragmento pró-apoptótico chamado tBid (Bid truncado) que cliva Bax (*BCL-2 associated X protein/ Proteína X associada ao BCL-2*) ou Bak (*BCL-2 antagonist killer/ Assassino 1 antagonista de BCL-2*) (KORSMEYER et al., 2000) e promove a liberação do citocromo c da mitocôndria para o citoplasma. Este processo ocorre quando a síntese de caspase-8 não é apropriada para ativar caspase-3 para promover apoptose. Um complexo, chamado apoptossomo, é formado quando o citocromo c liga-se a protease ativadora do fator 1 (*apoptotic-protease-activating fator-1*, APAF-1) recruta a pró-caspase-9, que inicia uma cascata de ativação de caspases, que culmina na caspase-3, molécula responsável pela indução dos principais fenótipos apoptóticos (LI et al., 1997). A Figura 4 representa um esquema simplificado das duas vias iniciadas pela ativação do receptor FAS. A BCL-2 é uma oncoproteína da família BCL2, que está localizada no cromossomo 18q21 (HOCKENBERY et al., 1990). Foi inicialmente descrita em um linfoma não-Hodgkin de células B, e que tem como função a inibição da apoptose, favorecendo a

sobrevivência da célula (CARLINFANTE et al., 2005; HASNAN et al., 2010), entretanto a sua superexpressão está associada ao desenvolvimento de malignidades (COTTER, 2009).

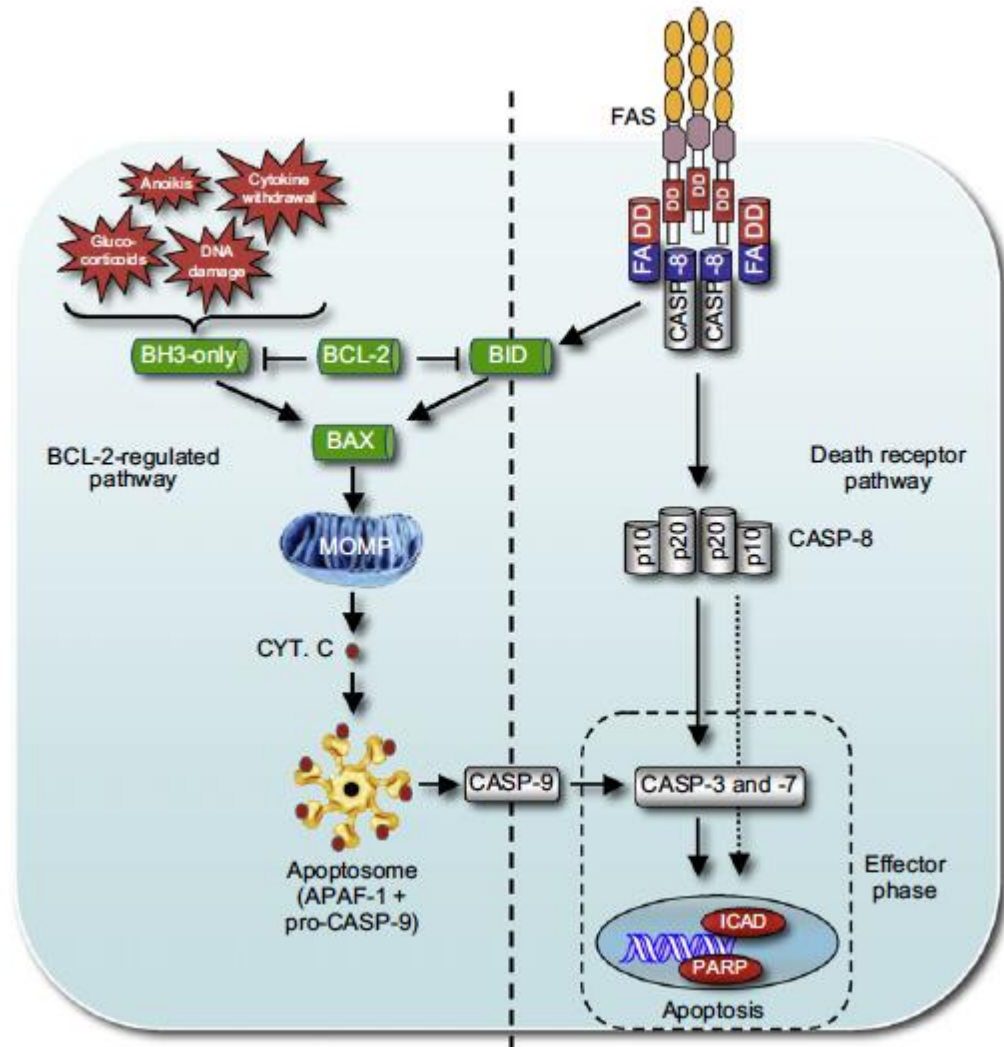


Figura 4- Via de sinalização de FAS/FASL. **Fonte:** STRASSER et al., 2009.

O sistema complemento desempenha um papel importante na imunidade não específica. É composto por 30 proteínas plasmáticas e de membrana, que são ativadas em três vias de reações distintas as quais convergem em C3, uma convertase, pivô central do sistema. A ação das três vias, clássica, alternativa e das lectinas forma o complexo de ataque a membrana (CAM), responsável pela atividade lítica em patógenos (MASTELLOS et al., 2015; NAKAO et al., 2011; NONAKA; SMITH, 2000). Composto por várias proteínas solúveis, o sistema complemento está envolvido nos processos biológicos de fagocitose, opsonização, quimiotaxia de leucócitos e inativação de toxinas liberadas por bactérias (BOSHRA;

SUNYER, 2006, CLAIRE et al., 2002; NAKAO et al., 2011; SECOMBES, 1996). As proteínas do sistema complemento também estão envolvidas em reações inflamatórias e na exposição de antígenos aos linfócitos, recrutando células fagocíticas pela via clássica do sistema (BOSHRA; SUNYER, 2006; CLAIRE et al., 2002).

As proteínas quinase C (*Protein kinase C*, PKC) são conhecidas por serem ativadas por receptores acoplados à proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCRs), receptores de tirosina-quinase, e receptores de fatores de crescimento (STEINBERG, 2008). Ensaio utilizando *knockout* demonstraram que isoformas de PKC promovem uma grande variedade de doenças e disfunções de órgãos, incluindo processos inflamatórios. As principais isoformas de PKC expressas em neutrófilos são: PKC- α , PKC- β , PKC- δ , PKC- ζ , PKC- θ (PKRCQ) e de PKC- I/λ (BALASUBRAMANIAN et al., 1998, 2002; DANG et al., 1994). A proteína PKRCQ (PKC- θ) atua na ativação de células T, e a estimulação de TCR, a proliferação celular, a produção de IL-2, e os mecanismos anti-apoptótico apresentaram-se reduzidos em células T *knockout* em PKC- θ (MANICASSAMY et al., 2006; PFEIFHOFER et al., 2003; SUN et al., 2000). A PKC- θ regula a afinidade da integrina β_2 LFA-1 a jusante do TCR. Quando integrina de linfócito associada ao antígeno 1 (*Integrin lymphocyte function-associated antigen-1*, LFA-1) é ativada, ocorre uma mudança conformacional para um estado de alta afinidade, e subsequente acontece uma captura de neutrófilos no endotélio. PKC- θ parece ser relevante para a inflamação, já que medeia as funções integrina-dependente em neutrófilos, permitindo, portanto que estes se mantenham aderidos em vênulas pós-capilares *in vivo* (BERTRAM et al., 2012).

A proteína associada à supressão de sinalização de citocina (*Suppressors of cytokine signaling protein*, SOCS), é regulada negativamente por receptores decoy e por receptores de citocinas solúveis e uma resposta “feedback” inibitória intracelular de indução por citocina (YOSHIMURA et al., 2007). A família SOCS consiste em oito proteínas: contendo proteína do domínio SH2 citocina induzida e SOCS-1 a -7 (ALEXANDER et al., 2004). A expressão de SOCS-1, SOCS-2 e SOCS-3 é induzida por uma grande variedade de citocinas, e devido à transcrição do gene *socs* ser induzida por um sinal transdutor induzido por citocina e ativador de transcrição (*Signal transducers and activators of transcription protein*, STAT) e, do fator de

transcrição NF- κ B, as proteínas SOCS correspondentes inibem a mesma via que inicia a sua produção, indicando que as proteínas SOCS fazem parte do ciclo de “feedback” negativo clássico (RAKESH et al., 2005; STARR et al., 1997). No entanto, o mecanismo pelo qual as proteínas SOCS são induzidas por citocinas inflamatórias e reguladas durante o desenvolvimento da doença periodontal, ainda precisa ser esclarecido.

A citocina TNF- α exerce sua atividade biológica por meio de 2 receptores cognatos de superfície celular, denominados receptores superfamília 1A de TNF (TNFRSF1A; p55) e receptor superfamília 1B de TNF (TNFRSF1B; p75). Ambos receptores TNFRSF1A e TNFRSF1B são glicoproteínas transmembrânicas, as quais podem induzir apoptose ou a sobrevivência da célula (PAPADAKIS; TARGAN, 2000). O receptor TNFR1 está presente na maioria das células do corpo e é um fraco indutor de sinalização de morte (FAUSTMAN et al., 2010). TNFR2 está presente nas células do sistema imune e geralmente induz sinais pró-sobrevivência, mas pode aumentar ou suprimir efeitos mediados por TNFR1 (FAUSTMAN et al., 2010). A ligação do TNF aos seus receptores cognatos, desencadeia a montagem de complexos de sinalização associados ao receptor, estimula a ativação de múltiplas vias de sinalização, incluindo: o fator nuclear κ B (NF- κ B), quinase N-terminal c-Jun (*c-Jun N-terminal kinase*, JNK) e a proteína quinase mitogênica ativada p38 (MAPKs), e, em alguns casos, a morte celular (HACKER; KARIN et al., 2006; LI et al., 2008; WAGNER; NEBRED, 2009; WALLACH et al., 2002). A ativação de NF- κ B resulta na expressão de genes que codificam proteínas pró-inflamatórias e anti-apoptóticas (SCHEIDEREIT, 2006). Esta citocina faz parte da mesma família do ligante do receptor do fator nuclear κ B (*Receptor activator of nuclear factor κ B ligand*, RANKL), estimulando a expressão de *cathepsina k* em pré-osteoclastos e em osteoclastos maduros (CORISDEO et al., 2001) e colabora na sobrevivência celular de células pré-osteoclásticas, juntamente com fator de estimulação de colônia de macrófago (*Macrophage colony-stimulating factor*/ M-CSF) (KOBAYASHI et al., 2000a). O papel da TNF- α na osteoclastogênese parece ser contraditório. Enquanto estudos demonstram que esta citocina possui atividade diretamente na ativação de osteoclastos independente de RANKL *in vivo* e *in vitro* (FULLER et al., 2002), outros trabalhos sugerem que esta citocina não induz a formação de osteoclastos (LAM et al., 2000). No entanto, a presença desta citocina parece agir de forma sinérgica quando associada ao RANKL na ativação da

diferenciação de osteoclastos (FULLER et al., 2002; LAM et al., 2000). Outros trabalhos sugerem a necessidade da presença de TNF- α juntamente com IL-1 α para que a osteoclastogênese ocorra (KOBAYASHI et al., 2000b). Em estudo *in vivo* com ratos deficientes em TNF- α , foram observadas menor inflamação e perda óssea em ensaio de periodontite experimental (GARLET et al., 2007).

Acreditava-se que inibidor de apoptose (*Inhibitor of apoptosis proteins*, IAP), como o próprio nome diz, funcionava somente na inibição de apoptose, principalmente por interferência direta, por meio dos seus domínios BIR, com atividade proteolítica das caspases (DEVERAUX et al., 1997). No entanto, vários estudos posteriores demonstraram que nem todas as IAPs protegem as células dos estímulos apoptóticos, e que entre as IAP de mamífero, XIAP é provavelmente o único membro da família capaz de inibir diretamente a caspase (ECKELMAN et al., 2006). Outros IAPs pró-sobrevivência, tais como cIAP1 e cIAP2 (BIRC3), ligam-se ao efetor da caspase-7 e -3, mas são ineficientes em interferir fisicamente nas atividades proteolíticas. Ao invés vez disso, foram sugeridos IAPs para neutralizar estas caspase-7 e -3, conjugando-os com cadeias K48-Ub que promovem a sua degradação proteossômica. A função de pró-sobrevivência de cIAP1/ 2 não está limitada à regulação de caspase, mas também envolve a sua capacidade de ativar, de forma E3 (*Ubiquitin E3 ligase complex/* Complexo de E3 ligase) dependente, a via canonical de NF- κ B, que direciona a expressão de várias moléculas pró-sobrevivência (BERTRAND et al., 2008; MAHONEY et al., 2008; SANTORO et al., 2007; VARFOLOMEEV et al., 2008). Além disso, cIAP1/ 2 protege as células da morte, regulando a atividade da proteína quinase de interação com proteína quinase de interação com o receptor (*Receptor-interacting protein kinases*, RIPK) -1 e -3 (DARDING; MEIER, 2012; VANDEN et al., 2014).

A proteína C-reativa (*C-reactive protein*, PCR) é um membro da família de pentraxina, proteína de ligação altamente conservada, associada ao ligante dependente de cálcio (KAPUR et al., 2015). A PCR é produzida por hepatócitos, em resposta às citocinas inflamatórias, tais como IL-6 e IL-1 (CICARELLI et al., 2005; DE VILLIERS et al., 1990). A PCR foi originalmente descrita por Tillett et al. (1930), como uma substância presente no soro de pacientes com inflamação aguda, e é atualmente usada como um biomarcador sensível para a infecção e inflamação, por ser uma das principais proteínas de fase aguda (KAPUR et al., 2015).

A proteína ligada ao receptor do fator de crescimento 2 (*Growth factor receptor-bound protein 2*, GRB2), é uma proteína sinal adaptadora crucial, já que contribui para a proliferação e desenvolvimento normal de células, ligando outras proteínas à membrana, após o recrutamento de receptor do fator de crescimento epidérmico (*Epidermal growth factor receptor*, EGFR) ativados ou de receptor tirosina quinase (*Receptor tyrosine kinases*, RTK) (QU et al., 2014). Assim que EGFR, ou outros RTKs, são ativados, Grb2 recruta SOS1 para a membrana, de modo a formar complexo de Grb2-SOS1, que é importante para a sinalização de transdução, e ativação de Ras/ MEK /MAPK (geralmente reconhecido como ERK) (BALTENSBERGER et al., 1993).

Os fatores de transcrição ativados por várias cascatas de transdução intracelular controlam a expressão gênica que promove modificações a longo prazo. Os genes que codificam os fatores de transcrição da família Fos, desempenham um papel importante na regulação da expressão de genes numa variedade de células. Eles são prontamente induzidos em resposta aos diversos estímulos, incluindo a estimulação elétrica, perturbações fisiológicas, estresse e drogas psicotrópicas (HUGHES; DRAGUNOW, 1995; SHENG; GREENBERG, 1990). Diferentes padrões temporais foram observados, de acordo com a proteína Fos em questão, entretanto esta indução é geralmente transitória. Foi demonstrado que FOSB (*FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B/ Oncogene viral de osteosarcoma murínico FBJ homólogo B*) induz a ativação de morte de células T humanas, quando ocorre a dimerização com c-Jun mediado via TCR/CD3 (BAUMANN et al., 2003).

O receptor de glicocorticóide nuclear sub-família 3, grupo C, membro 1 (*Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1*, NR3C1) tem inúmeros efeitos supressores sobre células do sistema imunológico, tanto por uma regulação positiva ou negativa. Receptores de glicocorticóides podem interagir e inibir a função de ambos os membros da família AP1 (*Activating protein-1/ Ativação da proteína 1*) e NF- κ B e, assim suprimir um grande número de respostas para vias de sinalização pró-inflamatória, que convergem para fatores transcricionais (OGAWA et al., 2005). Estudos em macrófagos indicam que antagonistas ao receptor NR3C1 não interferem na ativação inicial de fatores de transcrição NF- κ B, em resposta à sinalização à TLR ou TNF (DE BOSSCHER et al., 2003). Entretanto, recentes estudos fornecem evidências de alterações dependente do receptor de glicocorticóide na expressão e/ou localização subcelular de MAPKs e, proteína

fosfatase mitogênica ativada que podem influenciar na ativação de proteínas AP1 e outros fatores de transcrição dependente de sinalização (BECK et al., 2008; CHO; KIM, 2009; DIEFENBACHER et al., 2008; QUANTE et al., 2008).

EP300 é uma proteína nuclear de 300 kDa, originalmente isolada do adenovírus, associada à proteína E1A. EP300, uma fosfoproteína, é um cofator de transcrição com atividade acetiltransferase intrínseca (GHOSH et al., 2007). Ep300 controla a expressão de numerosos genes de maneira específica para tipo celular e sinalização, e desempenha um papel crucial na proliferação, apoptose e na embriogênese. Catalisando acetilação das histonas e fatores de transcrição, EP300 desempenha um papel na regulação epigenética. Evidências sugerem que a função anormal de p300 está associada à expressão desregulada do gene alvo, podendo implicar em inflamação (GHOSH et al., 2007).

As isoenzimas ciclooxigenases (Cyclo-oxygenase, COX) são responsáveis por um dos passos enzimáticos seqüenciais na biossíntese dos prostanóides. Foi demonstrada a existência de duas isoformas da COX, a saber: COX-1 e COX-2, que são enzimas associadas à membrana (XIE et al., 1991). A isoforma constitutiva, COX-1, a qual está presente em muitas células e tecidos, induz a produção de prostaglandinas envolvidas na regulação de funções fisiológicas como citoproteção da mucosa gástrica, homeostasia renal e função plaquetária. A segunda isoforma, a COX-2, codificada pelo gene *ptgs2*, converte o ácido araquidônico em prostaglandina H2 endoperóxido (*Prostaglandin H2*, PGH2), e é indetectável em muitos tecidos, entretanto é rapidamente expressa em resposta aos estímulos inflamatórios e mitogênicos, sendo, portanto responsável pela formação das prostaglandinas associadas à resposta inflamatória (HABIB et al., 1993; HEMPEL et al., 1994; LYONS-GIORDANO et al., 1993).

A interleucina 12 é um heterodímero de 70 kDa composta por duas subunidades ligadas por dissulfureto: 35 kDa (IL-12 α) e 40 kDa (IL-12 β) (MA et al., 1996, MAES et al., 1999; COMMINS et al., 2010). Esta citocina proporciona uma ligação entre a resposta imune inata e adquirida, já que seu papel imuno-regulador promove um efeito antagonista do equilíbrio de citocinas de Th1 / Th2 (*T helper cells 1/2*/Células T auxiliaries 1/2) (MITEVA; STANILOVA, 2008). IL-12, que é produzido por células apresentadoras de antígenos, tais como monócitos / macrófagos, células dendríticas e células B, tem efeitos pleiotrópicos sobre as células T e células “natural killers”, incluindo o aumento da citotoxicidade e efeitos co-mitogênicos mediados por

células T (KOBAYASHI et al., 1989; TRINCHIERI, 1997; TRINCHIERI; SCOTT, 1999).

A interleucina 6 é produzida por linfócitos, monócitos, macrófagos, células endoteliais, queratinócitos, fibroblastos e células tumorais (KISHIMOTO et al., 1995). Esta citocina é expressa em resposta à infecção, trauma ou desafio imunológico (KISHIMOTO et al., 1995). IL-6R é expresso por hepatócitos, neutrófilos, monócitos / macrófagos e alguns linfócitos, podendo ser encontrada na forma solúvel em sítios inflamados. Assim, IL-6 juntamente com IL-6R e o receptor gp 130, ativam a fosforilação intracelular (PABLOS ALVAREZ, 2009) de uma proteína chamada Janus quinase (Jak), que ativa o ativador de transcrição (STAT-3). STAT-3 entra no núcleo e ativa a expressão dos genes alvo (HEIRINCH et al., 2003). Além de STAT3, o receptor gp130 ativa a via das MAPK e a via PI3K/Akt, ambas de relevância na indução de fatores pró-inflamatórios de sobrevivência celular (HEIRINCH et al., 2003).

Interleucina 8 é uma quimiocina atratora de neutrófilos (BAGGIOLINI et al., 1994, 1997). Está envolvida em uma ampla variedade de processos fisiológicos e patológicos, que ocorrem desde a defesa do hospedeiro frente às infecções bacterianas ou fagocitose de tecido necrótico de várias desordens auto-imunes, incluindo, artrite reumatóide, psoríase e arterosclerose (GERSZTEN et al., 1999; HARADA et al., 1996). A IL-8 ativa com alta afinidade dois receptores, CXCR-1 (*Chemokine receptor 1/ Receptor de quimiocina 1*), que também reconhece uma segunda quimiocina, proteína quimiotática de granulócitos 2 (*G protein-coupled receptors, GCP-2*), e CXCR-2, o qual também pode ser ativada por várias outras quimiocinas, incluindo peptídeo de ativação de neutrófilo 2 (*Neutrophil-activating peptide-2, NAP-2*), oncogene a-g relacionado ao crescimento, e ativação da proteína 78 de ativação de neutrófilo, derivado de célula epitelial (ENA-78) (BAGGIOLINI et al., 1998; WUYTS et al., 1997). Ambos os receptores CXCR-1 e CXCR-2 são constitutivamente expressas em neutrófilos (HOLMES et al., 1991; MURPHY; TIFFANY, 1991).

A interleucina 10 é uma citocina do tipo II e faz parte da família de citocinas que incluem IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28 e IL-29. É uma citocina anti-inflamatória sintetizada principalmente por células T e macrófagos ativados. A IL-10 inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF, IL-1 e IL-6, produzidas por macrófagos e monócitos ativados, estimulando a produção endógena

de citocinas anti-inflamatórias (MOSSER; ZHANG, 2008). A IL-10 suprime a reabsorção óssea em cultura de células de medula óssea de camundongos MF-1 (OWENS et al., 1996) e também age diretamente em células monocíticas precursoras de osteoclastos, inibindo a expressão de fator nuclear de ativação de células T, citoplasmático, dependente de calcineurina 1 (*Nuclear factor of activated T-cells, Cytoplasmic, Calcineurin-Dependent 1*, NFATc-1) (EVANS; FOX, 2007).

Portanto, os dados da literatura, sugerem que OMP29 de *A. actinomycetemcomitans* pode estar associada com a doença periodontal. Desta forma, visando contribuir com o conhecimento sobre o papel de OMP29 na virulência de *A. actinomycetemcomitans*, o objetivo deste estudo foi analisar filogeneticamente o gene *omp29* em amostras de diferentes sorotipos, determinar a interação de OMP29 com proteínas de matriz extracelular e o efeito da sua interação com células epiteliais.

5 CONCLUSÃO

Dentro das condições experimentais do presente estudo e com base nos resultados, pôde-se concluir que:

- *omp29* e *omp29* parálogo (*omp29^{par}*) estão conservados em todas as cepas de *A. actinomycetemcomitans* avaliados. Variações filogenéticas foram observadas para *omp29* e *omp29^{par}*, bem como para os seus promotores e estas relacionam-se com os sorotipos.
- *omp29* foi transcrito por todos os isolados avaliados sem haver uma diferença muito grande que sugerisse que este fator seja responsável pela variabilidade do potencial patogênico entre os sorotipos.
- OMP29 é um imunógeno importante, já que induz altos títulos de anticorpos em camundongos Balb/c e é reconhecido em soro de paciente com periodontite agressiva.
- OMP29 interage com a fibronectina plasmática e celular, mas não com os colágenos tipo I, III, IV e V, fibrinogênio, laminina e plasminogênio.
- OMP29 e OMP29^{par} participam do processo de sinalização, observado quando *A. actinomycetemcomitans* interage com célula epitelial gengival (OBA-09), possivelmente alterando o perfil de receptores expressos pelas células epiteliais, pela regulação positiva da expressão de *tlr2*.
- OMP29 e OMP29^{par} alteram a expressão gênica de célula epitelial gengival (OBA), já que regulam negativamente a transcrição de *il-6r* e *il-8* e positivamente de *il-18*, sugerindo, portanto, que OMP29 pode participar na evasão do sistema imune.
- OMP29 e OMP29^{par} alteram a expressão gênica de célula epitelial gengival (OBA), possivelmente inibindo a apoptose, por regular negativamente genes

associados às vias apoptóticas, inibindo assim este importante mecanismo de defesa contra patógenos intracelulares.

Desta forma, OMP29 e possivelmente OMP29^{par} parecem ter um papel importante na patogênese de *A. actinomycetemcomitans*, possivelmente contribuindo para a evasão das defesas do hospedeiro e portanto favorecendo o estabelecimento da infecção.

REFERÊNCIAS*

- ADEREM, A.; ULEVITCH, R. J. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 782-787, 2000.
- AGERER, F.; MICHEL A.; OHLSEN K.; HAUCK C. R. Integrin mediated invasion of *Staphylococcus aureus* into human cells requires Src family protein tyrosine kinases. **J. Biol. Chem.**, v. 278, p. 42524-42531, 2003.
- AGERER, F.; LUX, S.; MICHEL, A.; ROHDE, M.; OHLSEN, K.; HAUCK, C. R. Cellular invasion by *Staphylococcus aureus* reveals a functional link between focal adhesion kinase and cortactin in integrin-mediated internalisation. **J. Cell. Sci.**, v. 118, p. 2189-2200, 2005.
- ALBANDAR, J. M.; DENARDIN, A. M.; ADESANYA, M. R.; DIEHL, S. R.; WINN, D. M. Associations between serum antibody levels to periodontal pathogens and early-onset periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 72, n. 11, p. 1463-1469, 2001.
- ALDERSON, M. R.; TOUGH, T. W.; DAVIS-SMITH, T.; BRADDY, S.; FALK, B.; SCHOOLEY, K. A.; GOODWIN, R. G.; SMITH, C. A.; RAMSDELL, F.; LYNCH, D. H. Fas ligand mediates activation-induced cell death in human T lymphocytes. **J. Exp. Med.**, v. 181, n. 1, p. 71-77, 1995.
- ALEXANDER, W. S.; HILTON, D. J. The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 22, p. 503-529, 2004.
- ANDO, E. S.; DE-GENNARO, L. A.; FAVERI, M.; FERES, M.; DIRIENZO, J. M.; MAYER, M. P. Immune response to cytolethal distending toxin of *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* in periodontitis patients. **J. Periodontal. Res.**, v. 45, p. 480-471, 2010.
- ANDO-SUGUIMOTO, E. S.; DA SILVA, M. P.; KAWAMOTO, D.; CHEN, C.; DIRIENZO, J. M.; MAYER, M. P. The cytolethal distending toxin of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* inhibits macrophage phagocytosis and subverts cytokine production. **Cytokine**, v. 66, n. 1, p. 46-53, 2014.
- ASAKAWA, R.; KAWAI, T.; KOMATSUZAWA, H.; YAMADA, S.; GONÇALVES, R. B.; IZUMI, S.; SUZUKI, N.; UCHIDA, Y.; OUHARA, K.; SHIBA, H.; TAUBMAN, M. A.; KURIHARA, H.; SUGA, I. M. Outer membrane protein 100, a versatile virulence factor of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **Mol. Microbiol.**, v. 50, p.1125-1139, 2003.
- ASIKAINEN, S.; LAI, C. H.; ALALUUSUA, S.; SLOTS, J. Distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotypes in periodontal health and disease. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 6, n. 2, p. 115-118, 1991.

* De acordo com:
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

ATAIDE, M. A.; ANDRADE, W. A.; ZAMBONI, D. S.; WANG, D.; SOUZA, MDO C.; FRANKLIN, B. S.; ELIAN, S.; MARTINS, F. S.; PEREIRA, D.; REED, G.; FITZGERALD, K. A.; GOLENBOCK, D. T.; GAZZINELLI, R. T. Malaria- induced NLRP12/NLRP3-dependent caspase-1 activation mediates inflammation and hypersensitivity to bacterial superinfection. **PLoS Pathog.**, v. 10, p. e1003885, 2014.

BACHRACH, G.; MUSTER, Z.; RAZ, I.; CHAUSHU, G.; STABHOLZ, A.; NUSSBAUM, G.; GUTNER, M.; CHAUSHU, S. Assessing the levels of immunoglobulins in the saliva of diabetic individuals with periodontitis using checkerboard immunodetection. **Oral Dis.**, v. 14, p. 51-59, 2008.

BAGGIOLINI, M. Chemokines and leukocyte traffic. **Nature**, v. 392, p. 565-568, 1998.

BAGGIOLINI, M.; DEWALD, B.; MOSER, B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines: CXC and CC chemokines. **Adv. Immunol.**, v. 55, p. 97-179, 1994.

BAGGIOLINI, M.; DEWALD, B.; MOSER, B. Human chemokines: an update. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 15, p. 675-705, 1997

BALASUBRAMANIAN, N.; ADVANI, S. H.; ZINGDE S. M. Protein kinase C isoforms in normal and chronic myeloid leukemic neutrophils: distinct signal for PKCa by immunodetection on PVDF membrane, decreased expression of PKCa and increased expression of PKCd in leukemic neutrophils. **Leuk. Res.**, v. 22, p. 597-604, 1998.

BALASUBRAMANIAN, N.; ADVANI, S. H.; ZINGDE, S. M. Protein kinase C isoforms in normal and leukemic neutrophils: altered levels in leukemic neutrophils and changes during myeloid maturation in chronic myeloid leukemia. **Leuk. Res.**, v. 26, p. 67-81, 2002.

BALTENSPERGER, K.; KOZMA, L. M.; CHERNIACK, A. D.; KLARLUND, J. K.; CHAWLA, A.; BANERJEE, U.; CZECH, M. P. Binding of the Ras activator son of sevenless to insulin receptor substrate-1 signaling complexes. **Science**, v. 260, n. 5116, p. 1950-1952, 1993.

BAUMANN, S.; HESS, J.; EICHHORST, S. T.; KRUEGER, A.; ANGEL, P.; KRAMMER, P. H.; KIRCHHOFF, S. An unexpected role for FosB in activation-induced cell death of T cells. **Oncogene**, v. 22, n. 9, p. 1333-1339, 2003.

BARBOSA, A. S.; ABREU, P. A.; NEVES, F. O.; ATZINGEN, M. V.; WATANABE, M. M.; VIEIRA, M. L.; MORAIS, Z. M.; VASCONCELLOS, S. A.; NASCIMENTO, A. L. A newly identified leptospiral adhesin mediates attachment to laminin. **Infect. Immun.**, v. 74, n. 11, p. 6356-6364, 2006.

BARKBY, H. E.; LEA, S. R.; PRESHAW, P. M.; TAYLOR, J. J. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. **Clin.**

Exp. Immunol., v. 149, n. 2, p. 217-225, 2007.

BECK, I. M.; VANDEN, B. W.; VERMEULEN, L.; BOUGARNE, N.; VANDER, C. B.; HAEGEMAN, G.; DE BOSSCHER, K. Altered subcellular distribution of MSK1 induced by glucocorticoids contributes to NF- κ B inhibition. **EMBO J.**, v. 27, p. 1682-1693, 2008.

BECK, E.; BREMER, E. Nucleotide sequence of the *ompA* gene coding the outer membrane protein II of *Escherichia coli* K-12. **Nucleic Acids Res.**, v. 8, p. 3011-3024, 1980.

BELIBASAKIS, G. N.; JOHANSSON, A. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* targets NLRP3 and NLRP6 inflammasome expression in human mononuclear leukocytes. **Cytokine**, v. 59, n. 1, p. 124-130, 2012.

BESWICK, E. J.; REYES, V. E. CD74 in antigen presentation, inflammation, and cancers of the gastrointestinal tract. **World J. Gastroenterol.**, v. 15, n. 23, p. 2855-2861, 2009.

BERTRAM, A.; ZHANG, H.; VON VIETINGHOFF, S.; DE PABLO, C.; HALLER, H.; SHUSHAKOVA, N.; LEY, K. Protein kinase C- θ is required for murine neutrophil recruitment and adhesion strengthening under flow. **J. Immunol.**, v. 188, n. 8, p. 4043-4051, 2012.

BHOWMICK, R.; PORE, D.; CHAKRABARTI, M. K. Outer membrane protein A (OmpA) of *Shigella flexneri* 2a induces TLR2-mediated activation of B cells: involvement of protein tyrosine kinase, ERK and NF- κ B. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. e109107, 2014.

BREMER, E.; COLE, S. T.; HINDENACH, I.; HENNING, U.; BECK, E.; KURZ, C.; SCHALLER, H. Export of a protein into the outer membrane of *Escherichia coli* K-12. Stable incorporation of the OmpA protein requires less than 193 amino-terminal amino-acid residues. **Eur. J. Biochem.**, v. 122, p. 223-231, 1982.

BERTRAND, M. J.; MILUTINOVIC, S.; DICKSON, K. M.; HO, W. C.; BOUDREAU, A.; DURKIN, J.; GILLARD, J. W.; JAQUI, J. B.; MORRIS, S. J.; BARKER, P. A. cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. **Mol. Cell**, v. 30, p. 689-700, 2008.

BIET, F.; LOCHT, C.; KREMER, L. Immunoregulatory functions of interleukin 18 and its role in defense against bacterial pathogens. **J. Mol. Med.**, v. 80, p. 147-162, 2002.

BOCHNER, B. S.; LUSCINSKAS, F. W.; GIMBRONE, M. A. JR.; NEWMAN, W.; STERBINSKY, S. A.; DERSE-ANTHONY, C. P.; KLUNK, D.; SCHLEIMER, R. P. Adhesion of human basophils, eosinophils, and neutrophils to interleukin 1-activated human vascular endothelial cells: contributions of endothelial cell adhesion molecules. **J. Exp. Med.**, v. 173, p. 1553-1556, 1991.

BOSHIRA, H.; LI, J.; SUNYER, J. O. Recent advances on the complement system of teleost fish. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 20, n. 2, p. 239-262, 2006.

BOSTANCI, N.; EMINGIL, G.; SAYGAN, B.; TURKOGLU, O.; ATILLA, G.; CURTIS, M. A.; BELIBASAKIS, G. N. Expression and regulation of the NALP3 inflammasome complex in periodontal diseases. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 157, p. 415-422, 2009.

BONIZZI, G.; KARIN, M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. **Trends Immunol.**, v. 25, p. 280-288, 2004.

BORGHESE, F.; CLANCHY, F. I. CD74: an emerging opportunity as a therapeutic target in cancer and autoimmune disease. **Exp. Opin. Ther. Targets**, v. 15, p. 237-251, 2011.

BUDUNELI, N.; KINANE, D. F. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 38, p. 85-105, 2011. Suplemento 11.

BURZ, C.; BERINDAN-NEAGOE, I.; BALACESCU, O.; IRIMIE, A. Apoptosis in cancer: key molecular signaling pathways and therapy targets. **Acta Oncol.**, v. 48, n. 6, p. 811-821, 2009.

BRADFORD, M. A. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal. Biochem.**, v. 72, p. 248-254, 1976.

BRUNHEIRA, A. T. P. **Detecção de *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* no biofilme subgingival e títulos séricos IgG contra OMP100 e OMP29.** 2007. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

CALANDRA, T.; ROGER, T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 3, p. 791-800, 2003.

CALIFANO, J. V.; SCHEIKEN, H. A.; TEW, J. G. Immunodominant antigen of *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* Y4 in high-responder patients. **Infect. Immun.**, v. 57, p. 1582-1589, 1989.

CARRANZA, F. A. JR.; SAGLIE, R.; NEWMAN, M. G.; VALENTIN, P. L. Scanning and transmission electron microscopic study of tissue invading microorganisms in localized juvenile periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 54, p. 598-617, 1983.

CARLINFANTE, G.; LAZZARETTI, M.; FERRARI, S.; BIANCHI, B.; CRAFA, P. P53, bcl-2 and Ki-67 expression in adenoid cystic carcinoma of the palate. A clinicopathologic study of 21 cases with long-term follow-up. **Pathol. Res. Pract.**, v. 200, n. 11-12, p. 791-799, 2005.

CHAE, J. J.; KOMAROW, H. D.; CHENG, J.; WOOD, G.; RABEN, N.; LIU, P. P.; KASTNER, D. L. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. **Mol. Cell**, v. 11, p. 591-604, 2003.

CHAE, J. J.; WOOD, G.; MASTERS, S. L.; RICHARD, K.; PARK, G.; SMITH, B. J.; KASTNER, D. L. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 103, p. 9982-9987, 2006.

CHAMAILLARD, M.; HASHIMOTO, M.; HORIE, Y.; MASUMOTO, J.; QIU, S.; SAAB, L.; OGURA, Y.; KAWASAKI A.; FUKASE, K., KUSUMOTO, S., VALVANO, M. A.; FOSTER, S. J.; MAK, T. W.; NUÑEZ, G.; INOHARA, N. An essential role for NOD1 in host recognition of bacterial peptidoglycan containing diaminopimelic acid. **Nat. Immunol.**, v. 4, p. 702-707, 2003.

CHEN, Y.; ZYCHLINSKY, A. Apoptosis induced by bacterial pathogens. **Microb. Pathog.**, v. 17, n. 203-212, p. 10, 1994.

CHENG, Y. A.; JEE, J.; HSU, G.; HUANG, Y.; CHEN, C.; LIN, C. P. A markerless protocol for genetic analysis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **J. Formos. Med. Assoc.**, v. 113, n. 2, p. 114-123, 2014.

CHITRAPRIYA, M. N.; RAO, S. R.; LAVU, V. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in different stages of inflammatory periodontal disease. **J. Indian. Soc. Periodontol.**, v. 19, n. 1, p. 14-17, 2015.

CHINNAIYAN, A. M.; O'ROURKE, K.; TEWARI, M.; DIXIT, V. M. FADD, a novel death domain-containing protein, interacts with the death domain of Fas and initiates apoptosis. **Cell**, v. 81, n. 4, p. 505-512, 1995.

CHO, I. J.; KIM, S. G. A novel mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and glucocorticoid receptor (GR) interacting protein-1-dependent combinatorial mechanism of gene transrepression by GR. **Mol. Endocrinol.**, v. 23, p. 86-99, 2009.

CICARELLI, L. M.; PERRONI, A. G.; ZUGAIB, M.; DE ALBUQUERQUE, P. B.; CAMPA, A. Maternal and cord blood levels of serum amyloid A, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interleukin-8 during and after delivery. **Mediators Inflamm.**, v. 2, p. 96-100, 2005.

COHEN, G. M. Caspases: the executioners of apoptosis. **Biochem. J.**, v. 326, p. 1-16, 1997.

COMMINS, S. P.; BORISH, L.; STEINKE, J. W. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 125, p. 53-72, 2010. Suplemento 2.

COVANI, U.; MARCONCINI, S.; GIACOMELLI, L.; SIVOZHELEVOV, V.; BARONE, A.; NICOLINI, C. Bioinformatic prediction of leader genes in human periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 79, n. 10, p. 1974-1983, 2008.

COVANI, U.; MARCONCINI, S.; DERCHI, G.; BARONE, A.; GIACOMELLI, L. Relationship between human periodontitis and type 2 diabetes at a genomic level: a data-mining study. **J. Periodontol.**, v. 80, n. 8, p. 1265-1273, 2009.

CONFER, A. W.; AYALEW, S. The OmpA family of proteins: Roles in bacterial pathogenesis and immunity. **Vet. Microbiol.**, v. 163, n. 3-4, p. 207-222, 2013.

COSTELLO, G. M.; VIPOND, R.; MACINTYRE, S. *Aeromonas salmonicida* possesses two genes encoding homologs of the major outer membrane protein, OmpA. **J. Bacteriol.**, v. 178, p. 1623-1630, 1996.

COTTER, T. G. Apoptosis and cancer: the genesis of a research field. **Nat. Rev. Cancer**, v. 9, n. 7, p. 501-507, 2009.

CORISDEO, S.; GYDA, M.; ZAIDI, M.; MOONGA, B. S.; TROEN, B. R. New insights into the regulation of cathepsin K gene expression by osteoprotegerin ligand. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 285, n. 2, p. 335-339, 2001.

CORTELLI, S. C.; FERES, M.; SHIBLI, J. A.; FIGUEIREDO, L. C.; PADILHA DE OLIVEIRA, V.; CORTELLI, J. R. Presence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* on the Community Periodontal Index (CPI) teeth in periodontally healthy individuals. **J. Contemp. Dent. Pract.**, v. 15, n. 85, p. 93, 2005.

CUTLER, C. W.; TENG, Y. T. Oral mucosal dendritic cells and periodontitis: Many sides of the same coin with new twists. **Periodontol.** 2000, v. 45, p. 35-50, 2007.

CLAIRE, M.; HOLLAND, H.; LAMBRIS, J. D. The complement system in teleosts. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 12, p. 399-420, 2002.

CRAIG, R. G.; BOYLAN, R.; YIP, J.; MIJARES, D.; IMAM, M.; SOCRANSKY, S. S.; TAUBMAN, M. A.; HAFFAJEE, A. D. Serum IgG antibody response to periodontal pathogens in minority populations: relationship to periodontal disease status and progression. **J. Periodontal. Res.**, v. 37, n. 2, p. 132-146, 2002.

CRAVEN, R. R.; GAO, X.; ALLEN, I. C.; GRIS, D.; BUBECK WARDENBURG J.; MCELVANIA-TEKIPPE, E.; TING, J. P.; DUNCAN, J. A. *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin activates the NLRP3- inflammasome in human and mouse monocytic cells. **PLoS One**, v. 4, n. 10, p. e7446, 2009.

CYBULSKY, M.I.; FRIES, J.W.; WILLIAMS, A.J.; SULTAN, P.; EDDY, R.; BYERS, M.; SHOWS, T.; GIMBRONE, M. A. JR.; COLLINS, T. Gene structure, chromosomal location, and basis for alternative mRNA splicing of the human VCAM1 gene. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 88, n. 17, p. 7859-7863, 1991.

DA SILVA-BOGHOSSIAN, C. M.; DO SOUTO, R. M.; LUIZ, R. R.; COLOMBO, A.P. Association of red complex, *A. actinomycetemcomitans* and non-oral bacteria with periodontal diseases. **Arch. Oral Biol.**, v. 56, n. 9, p. 899-906, 2011.

DABO, S. M.; CONFER, A. W.; QUIJANO-BLAS, R. A. Molecular and immunological characterization of *Pasteurella multocida* serotype A:3 OmpA: evidence of its role in *P. multocida* interaction with extracellular matrix molecules. **Microb. Pathog.**, v. 35, n. 4, p. 147-157, 2003.

DABO, S. M.; CONFER, A.; MONTELONGO, M.; YORK, P.; WYCKOFF, J. H. III. Vaccination with *Pasteurella multocida* recombinant OmpA induces strong but non-protective and deleterious Th2-type immune response in mice. **Vaccine**, v. 26, n. 34, p. 4345-4351, 2008.

DARVEAU, R. P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 8, p. 481-490, 2010.

DANG, P. M.; HAKIM, J.; PÉRIANIN, A. Immunochemical identification and translocation of protein kinase Cz in human neutrophils. **FEBS Lett.**, v. 349, n. 3, p. 338-342, 1994.

DARDING, M.; MEIER, P. IAPs: guardians of RIPK1. **Cell Death Differ.**, v.19, n. 1, p. 58-66, 2012.

DATTA, D. B.; ARDEN, B.; HENNING, U. Major proteins of the *Escherichia coli* outer cell envelope membrane as bacteriophage receptors. **J. Bacteriol.**, v. 131, p. 821-829, 1977.

DE BOSSCHER, K.; VANDEN BERGHE, W; HAEGEMAN, G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor- κ B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. **Endocr. Rev.**, v. 24, p. 488-522, 2003.

DE MOLON, R. S.; DE AVILA, E. D.; BOAS NOGUEIRA, A. V.; CHAVES DE SOUZA, J. A.; AVILA-CAMPOS, M. J.; DE ANDRADE, C. R.; CIRELLI, J. A. Evaluation of the host response in various models of induced periodontal disease in mice. **J. Periodontol.**, v. 85, n. 3, p. 465-477, 2014.

DE VILLIERS, W. J.; LOUW, J. P.; STRACHAN, A. F.; ETSEBETH, S. M.; SHEPHARD, E. G.; DE BEER, F. C. C-reactive protein and serum amyloid A protein in pregnancy and labour. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 97, n. 8, p. 725-730, 1990.

DELIMA, A. J.; KARATZAS, S.; AMAR, S.; GRAVES, D. T. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. **J. Infect. Dis.**, v. 186, p. 511-516, 2002.

DEVERAUX, Q. L.; TAKAHASHI, R.; SALVESEN, G. S.; REED, J. C. X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases. **Nature**, v. 388, p. 300-304, 1997.

DIEFENBACHER, M.; SEKULA, S.; HEILBOCK, C.; MAIER, J. V.; LITFIN, M.; VAN DAM, H.; CASTELLAZZI, M.; HERRLICH, P.; KASSEL, O. Restriction to Fos family members of Trip6-dependent coactivation and glucocorticoid receptor-dependent trans-repression of activator protein-1. **Mol. Endocrinol.**, v. 22, p. 1767-1780, 2008.

DINARELLO, C. A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. **Blood**, v. 87, p. 2095-2147, 1996.

EBERSOLE, J. L.; TAUBMAN, M. A.; SMITH, D. J.; HAMMOND, B. F.; FREY, D. E. Human immune responses to oral microorganisms. II. Serum Antibody Responses to

antigens from *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* and the correlation with localized juvenile periodontitis. **J. Clin. Immunol.**, v. 3, p. 321-331, 1983.

EBERSOLE, J. L.; KRAIG, E.; BAUMAN, G.; SPITZNAGEL, J. K.; KOLODRUBETZ, D. Molecular approaches to leucotoxin as a virulence component in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **Arch. Oral Biol.**, p. 69-78, 1990. Suplemento 35.

ECKELMAN, B. P.; SALVESEN, G. S. The human anti-apoptotic proteins cIAP1 and cIAP2 bind but do not inhibit caspases. **J. Biol. Chem.**, v. 281, p. 3254-3260, 2006.

ECKELMAN, B. P.; SALVESEN, G. S.; SCOTT, F. L. Human inhibitor of apoptosis proteins: why XIAP is the black sheep of the family. **EMBO**, v. 7, p. 988-994, 2006.

EITEL, J.; MEIXENBERGER, K.; VAN LAAK, C.; ORLOVSKI, C.; HOCKE, A.; SCHMECK, B.; HIPPENSTIEL, S.; N'GUESSAN, P. D.; SUTTORP, N.; OPITZ, B. Rac1 regulates the NLRP3 inflammasome which mediates IL-1beta production in *Chlamydomphila pneumoniae* infected human mononuclear cells. **PLoS One**, v. 7, p. e30379, 2012.

ELICES, M. J.; OSBORN, L.; TAKADA, Y.; CROUSE, C.; LUHOWSKYJ, S.; HEMLER, M. E.; LOBB, R. R. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. **Cell**, v. 60, n. 4, p. 577-584, 1990.

ENGBRETSON, S. P.; GRBIC, J. T.; SINGER, R.; LAMSTER, I. B. GCF IL-1beta profiles in periodontal disease. **J. Clin. Periodontol.**, v. 29, p. 48-53, 2002.

ERIKSEN, K. T.; HAUBEK, D.; POULSEN, K. Intragenomic recombination in the highly leukotoxic JP2 clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **Microbiology**, v. 151, p. 3371-3379, 2005.

EVANS, K. E.; FOX, S. W. Interleukin-10 inhibits osteoclastogenesis by reducing NFATc1 expression and preventing its translocation to the nucleus. **BMC Cell. Biol.**, v. 8, p. 4, 2007.

FARIDA, R.; WILSON, M.; IVANYI, L. Serum Igg antibodies to lipopolysaccharides In various forms of periodontal disease in man. **Arch. Oral Biol.**, v. 31, p. 711-715, 1986.

FAVERI, M.; FIGUEIREDO, L. C.; DUARTE, P. M.; MESTNIK, M. J.; MAYER, M. P.; FERES, M. Microbiological profile of untreated subjects with localized aggressive periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 36, n. 9, p. 739-749, 2009.

FAUSTMAN, D.; DAVIS, M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases. **Nat. Rev. Drug. Discov.**, v. 9, n. 6, p. 482-493, 2010.

FIGUEREDO, C. M.; RESCALA, B.; TELES, R. P.; TELES, F. P.; FISCHER, R. G.; HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S.; GUSTAFSSON, A. Increased interleukin-18 in gingival crevicular fluid from periodontitis patients. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 23, p. 173-176, 2008.

FILIP, C.; FLETCHER, G.; WULFF, J. L.; EARHART, C. F. Solubilization of the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli* by the ionic detergent sodium-lauryl sarcosinate. **J. Bacteriol.**, v. 115, p. 717-722, 1973.

FINE, D. H.; VELLIAGOUNDER, K.; FURGANG, D.; KAPLAN, J. B. The *Actinobacillus actinomycetemcomitans* autotransporter adhesin Aae exhibits specificity for buccal epithelial cells from humans and old world primates. **Infect. Immun.**, v. 73, p. 1947-1953, 2005.

FINE, D. H.; MARKOWITZ, K.; FAIRLIE, K.; TISCHIO-BERESKI, D.; FERRENDIZ, J.; FURGANG, D.; PASTER, B. J.; DEWHIRST, F. E. A consortium of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus parasanguinis*, and *Filifactor alocis* is present in sites prior to bone loss in a longitudinal study of localized aggressive periodontitis. **J. Clin. Microbiol.**, v. 51, n. 9, p. 2850-2861, 2013.

FOWLER, T.; JOHANSSON, S.; WARY, K. K.; HOOK, M. Src kinase has a central role in in vitro internalisation of *Staphylococcus aureus*. **Cell Microbiol.**, v. 5, p. 417-426, 2003.

FUJISE, O.; WANG, Y.; CHEN, W.; CHEN, C. Adherence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* via serotype-specific polysaccharide antigens in lipopolysaccharides. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 23, p. 226-233, 2008.

FUJITA, T.; ASHIKAGA, A.; SHIBA, H.; UCHIDA, Y.; HIRONO, C.; IWATA, T.; TAKEDA, K.; KISHIMOTO, A.; HIRATA, R.; KAWAGUCHI, H.; SHIBA, Y.; KURIHARA, H. Regulation of IL-8 by Irsogladine maleate is involved in abolishment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced reduction of gap-junctional intercellular communication. **Cytokine**, v. 34, n. 5-6, p. 271-277, 2006.

FULLER, K.; MURPHY, C.; KIRSTEIN, B.; FOX, S. W.; CHAMBERS, T. J. TNF alpha potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. **Endocrinology**, v. 143, n. 3, p. 1108-1118, 2002.

FREUD, R.; COLE S. T. Cloning and molecular characterization of the OmpA gene from *Salmonella typhimurium*. **Eur. J. Biochem.**, v. 134, n. 3, p. 497-502, 1983.

GRIEB, G.; KIM, B. S.; SIMONS, D.; BERNHAGEN, J.; PALLUA, N. MIF and CD74 - suitability as clinical biomarkers. **Mini Rev. Med. Chem.**, v. 14, n. 14, p. 1125-1131, 2014.

GAFAN, G. P.; LUCAS, V. S.; ROBERTS, G. J.; PETRIE, A.; WILSON, M.; SPRATT, A. Prevalence of periodontal pathogens in dental plaque of children. **J. Clin. Microbiol.**, v. 42, n. 9, p. 4141-4146, 2004.

GARLET, G. P.; CARDOSO, C. R.; CAMPANELLI, A. P.; FERREIRA, B. R.; AVILA-CAMPOS, M. J.; CUNHA, F. Q.; SILVA, J. S. The dual role of p55 tumour necrosis factor-alpha receptor in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced experimental periodontitis: host protection and tissue destruction. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 147, n. 1, p. 128-138, 2007.

GARLET, G. P.; CARDOSO, C. R.; MARIANO, F. S.; CLAUDINO, M.; DE ASSIS, G. F.; CAMPANELLI, A. P.; ÁVILA-CAMPOS, M. J.; SILVA, J. S. Regulatory T cells attenuate experimental periodontitis progression in mice. **J. Clin. Periodontol.**, v. 37, p. 591-600, 2010.

GARLET, G. P.; CARDOSO, C. R.; SILVA, T. A.; FERREIRA, B. R.; AVILA-CAMPOS, M. J.; CUNHA, F. Q.; SILVA, J. S. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* through the modulation of mmps, rankl, and their physiological inhibitors. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 21, p. 12-20, 2006.

GEATCH, D. R.; HARRIS, J. I.; HEASMAN, P. A.; TAYLOR, J. J. In vitro studies of lymphocyte apoptosis induced by the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. **J. Periodont. Res.**, v. 34, n. 2, p. 70-78, 1999

GEMMELL, E.; CARTER, C. L.; HART, D. N.; DRYSDALE, K. E.; SEYMOUR, G. J. Antigen-presenting cells in human periodontal disease tissues. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 17, n. 6, p. 388-393, 2002.

GEMMELL, E.; SEYMOUR, G. J. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 35, p. 21-41, 2004.

GERSZTEN, R. E.; GARCIA-ZEPEDA, E. A.; LIM, Y. C.; YOSHIDA, M.; DING, H. A.; GIMBRONE, M. A. JR.; LUSTER, A. D.; LUSCINSKAS, F. W.; ROSENZWEIG, A. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium underflow conditions. **Nature**, v. 398, n. 6729, p. 718-723, 1999

GHOSH, A. K.; VARGA, J. The transcriptional coactivator and acetyltransferase p300 in fibroblast biology and fibrosis. **J. Cell Physiol.**, v. 213, n. 3, p. 663-671, 2007.

GURGEL, B. C.; DUARTE, P. M.; NOCITI, F. H. JR.; SALLUM, E. A.; CASATI, M. Z.; SALLUM, A. W.; DE TOLEDO, S. Impact of an anti-inflammatory therapy and its withdrawal on the progression of experimental periodontitis in rats. **J. Periodontol.**, v. 75, n. 12, p. 1613-1618, 2004.

GRAVES, D. T.; KANG, J.; ANDRIANKAJA, O.; WADA, K.; ROSSA, C. JR. Animal models to study host bacteria interactions involved in periodontitis. **Front. Oral Biol.**, v. 15, p. 117-132, 2012.

GRASWINCKEL, J. E.; VAN DER VELDEN, U.; VAN WINKELHOFF, A. J.; HOEK, F. J.; LOOS, B. G. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. **J. Clin. Periodontol.**, v. 31, p. 562-568, 2004.

GRENIER, J. M.; WANG, L.; MANJI, G. A.; HUANG, W. J.; AL-GARAWI, A.; KELLY, R.; CARLSON, A.; MERRIAM, S.; LORA, J. M.; BRISKIN, M.; DISTEFANO, P. S.; BERTIN, J. Functional screening of five PYPAP family members identifies PYPAP5 as a novel regulator of NF-kappaB and caspase-1. **FEBS Lett.**, v. 530, n. 1-3, p. 73-78, 2002.

GROSS, O.; POECK, H.; BSCHIEDER, M.; DOSTERT, C.; HANNESSCHLÄGER, N.; ENDRES, S.; HARTMANN, G.; TARDIVEL, A.; SCHWEIGHOFFER, E.; TYBULEWICZ, V.; MOCSAI, A.; TSCHOPP, J.; RULAND, J. Syk kinase signalling couples to the NLRP3 inflammasome for anti-fungal host defence. **Nature**, v. 459, n. 7245, p. 433-436. 2009.

GILLET, R.; JOHNSON N. W. Bacterial invasion of the periodontium in a case of juvenile periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 9, n. 1, p. 93-100. 1982.

GIRARDIN, S. E.; BONECA, I. G.; CARNEIRO, L. A.; ANTIGNAC, A.; JÉHANNON, M.; VIALA, J.; TEDIN, K.; TAHA, M. K.; LABIGNE, A.; ZÄHRINGER, U.; COYLE, A. J.; DISTEFANO, P. S.; BERTIN, J.; SANSONETTI, P. J.; PHILPOTT, D. J. Nod1 detects a unique muropeptide from Gram-negative bacterial peptidoglycan. **Science**, v. 300, n.5625, p. 1584-1587, 2003a.

GIRARDIN, S. E.; BONECA, I. G.; VIALA, J.; CHAMAILLARD, M.; LABIGNE, A.; THOMAS, G.; PHILPOTT, D. J.; SANSONETTI, P. J. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. **J. Biol. Chem.**, v. 278, n. 11, p. 8869-8872, 2003b.

GUNSOLLEY, J. C.; BURMEISTER, J. A.; TEW, J. G.; BEST, A. M.; RANNEY, R. R. Relationship of serum antibody to attachment level patterns in young adults with juvenile periodontitis or generalized severe periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 58, p. 314-320, 1987.

GUNSOLLEY, J. C.; TEW, J. G.; CONNOR, T.; BURMESITER, J. A.; SCHENKEIN, H. A. Relationship between race and antibody reactive with periodontitis-associated bacteria. **J. Periodontal Res.**, v. 26, p. 59-63, 1991.

GUNSOLLEY, J. C.; TEW, J. G.; GOOSS, C. M.; BURMEISTER, J. A.; SCHENKEIN, H. A. Effects of race and periodontal status on antibody reactive with *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* Strain Y4. **J. Periodontal Res.**, v. 23, p. 303-307, 1988.

GUPTA, B.; SAWHNEY, A.; PATIL, N.; YADAV, M.; TRIPATHI, S.; SINHA, S.; SHARMA, S.; GUPTA, S. Effect of surgical periodontal therapy on serum C-reactive protein levels using ELISA in both chronic and aggressive periodontitis patient. **J. Clin. Diagn. Res.**, 2015. In press.

GORDON, M. K.; HAHN, R. A. Collagens. **Cell Tissue Res.**, v. 339, n. 1, 247-257, 2010.

GORE, Y.; STARLETS, D.; MAHARSHAK, N.; BECKER-HERMAN, S.; KANEYUKI, U.; LENG, L.; BUCALA, R.; SHACHAR, I. Macrophage migration inhibitory factor induces B cell survival by activation of a CD74-CD44 receptor complex. **J. Biol. Chem.**, v. 283, n. 5, p. 2784-2792, 2008.

HABIB, A.; CREMINON, C.; FROBERT, Y.; GRASSI, J.; PRADELLES, P.; MACLOUF, J. Demonstration of an inducible cyclooxygenase in human endothelial cells using antibodies against the carboxyl-terminal region of cyclooxygenase-2. **J. Biol. Chem.**, v. 268, p. 23448-23454, 1993.

HÄCKER, H.; KARIN M. Regulation and function of IKK and IKK-related kinases. **Sci. STKE.**, v. 2006, n. 357, p. re13, 2006.

HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. **Periodontol.** **2000**, v. 5, p. 78-111, 1994.

HAJISHENGALLIS, G. Immune evasion strategies of *Porphyromonas gingivalis*. **J Oral Biosci.**, v. 53, n. 3, p. 233-240, 2011.

HAJISHENGALLIS, G.; LIANG, S.; PAYNE, M. A.; HASHIM, A.; JOTWANI, R.; ESKAN, M. A.; MCINTOSH, M. L.; ALSAM, A.; KIRKWOOD, K. L.; LAMBRIS, J. D.; DARVEAU, R. P.; CURTIS, M. A. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. **Cell Host Microbe**, v. 10, n. 5, p. 497-506, 2011.

HAJISHENGALLIS, G.; LAMONT, R. J. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. **Mol. Oral Microbiol.**, v. 27, n. 6, p. 409-419, 2012.

HAJISHENGALLIS, G.; LAMONT, R. J. Breaking bad: manipulation of the host response by *Porphyromonas gingivalis*. **Eur. J. Immunol.**, v. 44, n. 2, p. 328-338, 2014.

HASNAN, J.; YUSOF, M. I.; DAMITRI, T. D.; FARIDAH, A. R.; ADENAN, A. S.; NORBAINI, T. H. Relationship between apoptotic markers (Bax and Bcl-2) and biochemical markers in type 2 diabetes mellitus. **Singapore Med. J.**, v. 51, n. 1, p. 50-55, 2010.

HARADA, A.; MUKAIDA, N.; MATSUSHIMA, K. Interleukin 8 as a novel target for intervention therapy in acute inflammatory diseases. **Mol. Med. Today**, v. 2, n. 11, p. 482-489, 1996.

HARASZTHY, V. I.; HARIHARAN, G.; TINOCO, E. M.; CORTELLI, J. R.; LALLY, E. T.; DAVIS, E.; ZAMBON, J. J. Evidence for the role of highly leucotoxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the pathogenesis of localized juvenile and other forms of early-onset periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 71, n. 6, p. 912-922, 2000.

HAUBEK, D.; WESTERGAARD, J. Detection of a highly toxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (JP2) in a Moroccan immigrant family with multiple cases of localized aggressive periodontitis. **Int. J. Paediatr. Dent.**, v. 14, n. 1, p. 41-48, 2004.

HAUBEK, D.; POULSEN, K.; ASIKAINEN, S.; KILIAN, M. Evidence for absence in northern Europe of especially virulent clonal types of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **J. Clin. Microbiol.**, v. 33, n. 2, p. 395-401, 1995.

HAUBEK, D.; POULSEN, K.; WESTERGAARD, J.; DAHLEN, G.; KILIAN, M. Highly toxic clone of *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* in geographically widespread cases of juvenile periodontitis in adolescents of african origin. **J. Clin. Microbiol.**, v. 34, n. 6, p. 1576-1578, 1996.

HAUBEK, D.; POULSEN, K.; KILIAN, M. Microevolution and patterns of dissemination of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*. **Infect. Immun.**, v. 75, n. 6, p. 3080-3088, 2007.

HEINRICH, P. C.; BEHRMANN, I.; HAAN, S.; HERMANN, H. M.; MÜLLER-NEWEN, G.; SCHAPER, F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. **Biochem. J.**, v. 374, p. 1-20, 2003.

HEMPEL, S. L.; MONICK, M. M.; HUNNINGHAKE, G. W. Lipopolysaccharide induces prostaglandin H synthase-2 protein and mRNA in human alveolar macrophages and blood monocytes. **J. Clin. Invest.**, v. 93, n. 1, p. 391-396, 1994.

HENDERSON, B.; NAIR, S.; PALLAS, J.; WILLIAMS, M. A. Fibronectin: a multidomain host adhesin targeted by bacterial fibronectin-binding proteins. **FEMS Microbiol. Rev.**, v. 35, n. 1, p. 147-200, 2011.

HENDERSON, B.; NAIR, S. P.; WARD, J. M.; WILSON, M. Molecular pathogenicity of the oral opportunistic pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **Annu. Rev. Microbiol.**, v. 57, p. 29-55, 2003

HENDERSON, I. R.; NAVARRO-GARCIA, F.; DESVAUX, M.; FERNANDEZ, R. C.; ALA'ALDEEN, D. Type V protein secretion pathway: the autotransporter story. **Microbiol. Mol. Biol. Rev.**, v. 68, n. 4, p. 692-744, 2004.

HOCKENBERY, D.; NUÑEZ, G.; MILLIMAN, C.; SCHREIBER, R. D.; KORSMEYER, S. J. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. **Nature**, v. 348, n. 6299, p. 334-336, 1990.

HOLMES, W. E.; LEE, J.; KUANG, W. J.; RICE, G. C.; WOOD, W. I. Structure and functional expression of a human interleukin-8 receptor. **Science**, v. 253, n. 5, p. 1278-1280, 1991.

HOLZHAUSEN, M.; SPOLIDORIO, D. M.; MUSCARA, M. N.; HEBLING, J.; SPOLIDORIO, L. C. Protective effects of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in experimental periodontitis in rats. **J. Periodontol.**, v. 40, n. 3, p. 208-211, 2005.

HONG, H.; SZABO, G.; TAMM, L. K. Electrostatic couplings in OmpA ion-channel gating suggest a mechanism for pore opening. **Nat. Chem. Biol.**, v. 2, n. 11, p. 627-635, 2006.

HUANG, X.; YANG, X.; NI, J.; XIE, B.; LIU, Y.; XUAN, D.; ZHANG, J. Hyperglucose contributes to periodontitis: involvement of the NLRP3 pathway by engaging the innate immunity of oral gingival epithelium. **J. Periodontol.**, v. 86, n. 2, p. 327-335, 2015.

HUGHES, P.; DRAGUNOW, M. Induction of immediate-early genes and the control of neurotransmitter-regulated gene expression within the nervous system. **Pharmacol. Rev.**, v. 47, n. 1, p. 133-178, 1995.

HURST, S. M.; WILKINSON, T. S.; MCLOUGHLIN, R. M.; JONES, S.; HORIUCHI, S.; YAMAMOTO, N.; ROSE-JOHN, S.; FULLER, G. M.; TOPLEY, N.; JONES, S. A. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. **Immunity**, v. 14, n. 6, p. 705-714, 2001.

HUYNH, Q. N.; WANG, S.; TAFOLLA, E.; GANSKY, S. A.; KAPILA, S.; ARMITAGE, G. C.; KAPILA, Y. L. Specific fibronectin fragments as markers of periodontal disease status. **J. Periodontol.**, v. 73, n. 10, p. 1101-1110, 2002.

ISHIWATARI-HAYASAKA, H.; KAWASHIMA, H.; OSAWA, T.; NAGATA, S.; MIYASAKA, M. Induction of cell death by chimeric L-selectin-Fas receptors. **Int Immunol.**, v. 9, n. 4, p. 627-635, 1997.

KAJITA, K.; HONDA, T.; AMANUMA, R.; DOMON, H.; OKUI, T.; ITO, H.; YOSHIE, H.; TABETA, K.; NAKAJIMA, T.; YAMAZAKI, K. Quantitative messenger RNA expression of Toll-like receptors and interferon-alpha1 in gingivitis and periodontitis. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 22, n. 6, p. 398-402, 2007.

KAJIYA, M.; KOMATSUZAWA, H.; PAPANTONAKIS, A.; SEKI, M.; MAKIHIRA, S.; OUHARA, K.; KUSUMOTO, Y.; MURAKAMI, S.; TAUBMAN, M. A.; KAWAI, T. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Omp29 is associated with bacterial entry to gingival epithelial cells by F-actin rearrangement. **PLoS One**, v. 6, n. 4, p. e18287, 2011.

KAPLAN, J. B.; PERRY, M. B.; MACLEAN, L. L.; FURGANG, D.; WILSON, M. E.; FINE, D. H. Structural and genetic analyses of Opolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotype f. **Infect Immun.**, v. 69, n. 9, p. 5375-5384, 2001.

KAPUR, R.; HEITINK-POLLÉ, K. M.; PORCELIJN, L.; BENTLAGE, A. E.; BRUIN, M. C.; VISSER, R.; ROOS, D.; SCHASFOORT, R. B.; DE HAAS, M.; VAN DER SCHOOT, C. E.; VIDARSSON, G. C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia. **Blood**, v.125, n. 11, p. 1793-1802, 2015.

KATZ, J.; SAMBANDAM, V.; WU, J. H.; MICHALEK, S. M.; BALKO-VETZ, D. F. Characterization of *Porphyromonas gingivalis*-induced degradation of epithelial cell junctional complexes. **Infect. Immun.**, v. 68, n. 3, p. 1441-1449, 2000.

KATO, S.; NAKASHIMA, K.; NAGASAWA, T.; ABIKO, Y.; FURUICHI, Y. Involvement of Toll-like receptor 2 in apoptosis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-infected THP-1 cells. **J. Microbiol. Immunol. Infect.**, v. 46, n. 3, p. 164-170, 2013.

SHIWAMURA, S.; UEDA, H.; OKAMURA, H. Roles of interleukin-18 in tissue destruction and compensatory reactions. **J. Immunother.**, v. 25, p. 4-11, 2002. Suplemento 1.

KATZ, J.; SAMBANDAM, V.; WU, J. H.; MICHALEK, S. M.; BALKO-VETZ, D. F. Characterization of *Porphyromonas gingivalis*-induced degradation of epithelial cell junctional complexes. **Infect. Immun.**, v. 68, n. 3, p. 1441-1449, 2000.

KATO, S.; NAKASHIMA, K.; NAGASAWA, T.; ABIKO, Y.; FURUICHI, Y. Involvement of Toll-like receptor 2 in apoptosis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-infected THP-1 cells. **J. Microbiol. Immunol. Infect.**, v. 46, n. 3, p. 164-170, 2013.

KAWAI, T.; EISEN-LEV, R.; SEKI, M.; EASTCOTT, J. W.; WILSON, M. E.; TAUBMAN, M. A. Requirement of B7 costimulation for Th1-mediated inflammatory bone resorption in experimental periodontal disease. **J. Immunol.**, v. 164, n. 4, p. 2102-2109, 2000.

KAWAMOTO, D.; ANDO, E. S.; LONGO, P. L.; NUNES, A. C.; WIKSTRÖM, M.; MAYER, M. P. Genetic diversity and toxic activity of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* isolates. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 24, p. 493-501, 2009.

KIDA, Y.; KOBAYASHI, M.; SUZUKI, T.; TAKESHITA, A.; OKAMATSU, Y.; HANAZAWA, S.; YASUI, T.; HASEGAWA, K. Interleukin-1 stimulates cytokines, prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-1 production via activation of MAPK/AP-1 and NF-kappaB in human gingival fibroblasts. **Cytokine**, v. 29, n. 4, p. 159-168, 2005.

KIESELBACH, T.; ZIJNGE V.; GRANSTRÖM, E.; OSCARSSON, J. Proteomics of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* outer membrane vesicles. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0138591, 2015.

KILIAN, M.; FRANDBSEN, E. V.; HAUBEK, D.; POULSEN, K. The etiology of periodontal disease revisited by population genetic analysis. **Periodontol.** 2000, v. 42, p. 158-179, 2006.

KIM, H. J.; HAWKE, N.; BALDWIN, A. S. NF-kappaB and IKK as therapeutic targets in cancer. **Cell Death Different.**, v. 13, n. 5, p. 738-747, 2006.

KIM, Y. G.; PARK, J. H.; SHAW, M. H.; FRANCHI, L.; INOHARA, N.; NÚÑEZ, G. The cytosolic sensors Nod1 and Nod2 are critical for bacterial recognition and host defense after exposure to Toll-like receptor ligands. **Immunity**, v. 28, n. 2, p. 246-257, 2008.

KIM, S. A.; YOO, S. M.; HYUN, S. H.; CHOI, C. H.; YANG, S. Y.; KIM, H. J.; JANG, B. C.; SUH, S. I.; LEE, J. C. Global gene expression patterns and induction of innate immune response in human laryngeal epithelial cells in response to *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, v. 54, n. 1, p. 45-52, 2008.

KIM, T. S.; FRANK, P.; EICKHOLZ, P.; EICK, S.; KIM, C. K. Serotypes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in patients with different ethnic backgrounds. **J. Periodontol.**, v. 80, n. 12, p. 2020-2027, 2009.

KINANE, D. F.; MOONEY, J.; EBERSOLE, J. L. Humoral immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. **Periodontol** 2000, v. 20, p. 289-340, 1999.

KRISHNAN, S.; CHEN, S.; TURCATEL, G.; ARDITI, M.; PRASADARAO, N. V. Regulation of Toll-like receptor 2 interaction with Ecgp96 controls *Escherichia coli* K1 invasion of brain endothelial cells. **Cell Microbiol.**, v. 15, n. 1, p. 63-81, 2013.

KISHIMOTO, T.; AKIRA, S.; NARAZAKI, M.; TAGA, T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. **Blood**, v. 86, n.4, p. 1243-1254, 1995.

KISHIMOTO, A.; FUJITA, T.; SHIBA, H.; KOMATSUZAWA, H.; TAKEDA, K.; KAJIYA, M.; HAYASHIDA, K.; KAWAGUCHI, H.; KURIHARA, H. Irsogladine maleate abolishes the increase in interleukin-8 levels caused by outer membrane protein 29 from *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* through the ERK pathway in human gingival epithelial cells. **J. Periodontal Res.**, v. 43, n. 5, p. 508-513, 2008.

KITTICHOTIRAT, W.; BUMGARNER, R.; CHEN, C. Markedly different genome arrangements between serotype a strains and serotypes b or c strains of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **BMC Genomics**, v. 11, p. 489, 2010.

KITTICHOTIRAT, W.; BUMGARNER, R. E.; ASIKAINEN, S.; CHEN, C. Identification of the pangenome and its components in 14 distinct *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* strains by comparative genomic analysis. **PLoS One**, v. 6, n. 7, p. e22420, 2011.

KITTICHOTIRAT, W.; BUMGARNER, R. E.; CHEN, C. Evolutionary Divergence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **J. Dent. Res.**, v. 95, n. 1, p. 94-101, 2016.

KIKKERT, R.; LAINE, M. L.; AARDEN, L. A.; VAN WINKELHOFF, A. J. Activation of Toll-like receptors 2 and 4 by Gram negative periodontal bacteria. *Oral Microbiol. Immunol.*, v. 22, n. 3, p. 145-151, 2007.

KOBAYASHI, M.; FITZ, L.; RYAN, M.; HEWICK, R. M.; CLARK, S. C.; CHAN, S.; LOUDON, R.; SHERMAN, F.; PERUSSIA, B.; TRINCHIERI, G. Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. **J. Exp. Med.**, v. 170, p. 827-845, 1989.

KOBAYASHI, H.; NAGASAWA, T.; ARAMAKI, M.; MAHANONDA, R.; ISHIKAWA, I. Individual diversities in interferon gamma production by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with periodontopathic bacteria. **J. Periodontal. Res.**, v. 35, n. 6, p. 319-328, 2000a.

KOBAYASHI, K.; TAKAHASHI, N.; JIMI, E.; UDAGAWA, N.; TAKAMI, M.; KOTAKE, S.; NAKAGAWA, N.; KINOSAKI, M.; YAMAGUCHI, K.; SHIMA, N.; YASUDA, H.; MORINAGA, T.; HIGASHIO, K.; MARTIN, T. J.; SUDA, T. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. **J. Exp. Med.**, v. 191, n. 2, p. 275-286, 2000b.

KOMATSUZAWA, H.; ASAKAWA, R.; KAWAI, T.; OCHIAI, K.; FUJIWARA, T.; TAUBMAN, M. A.; OHARA, M.; KURIHARA, H.; SUGAI, M. Identification of six major outer membrane proteins from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **Gene**, v. 288, n. 1-2, p. 195-201, 2002.

KOMATSUZAWA, H.; KAWAI, T.; WILSON, M. E.; TAUBMAN, M. A.; SUGAI, M.; SUGINAKA, H. Cloning of the gene encoding the *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotype b OmpA-like outer membrane protein. **Infect. Immun.**, v. 67, n. 2, p. 942-945, 1999.

KONDO, S.; SAUDER, D. N. Tumor necrosis factor (TNF) receptor type 1 (p55) is a main mediator for TNF-alpha-induced skin inflammation. **Eur. J. Immunol.**, v. 27, n. 7, p. 1713-1718, 1997.

KORNMAN, K. S.; PAGE, R. C.; TONETTI, M. S. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. **Periodontology 2000**, v. 14, p. 33-53, 1997.

KORSMEYER, S. J.; WEI, M. C.; SAITO, M.; WEILER, S.; OH, K. J.; SCHLESINGER, P. H. Pro-apoptotic cascade activates BID, which oligomerizes BAK or BAX into pores that result in the release of cytochrome c. **Cell Death Differ.**, v. 7, n. 12, p. 1166-1173, 2000.

KURITA-OCHIAI, T.; FUKUSHIMA, K.; OCHIAI, K. Butyric acid-induced apoptosis of murine thymocytes, splenic T cells, and human Jurkat T cells. **Infect. Immun.**, v. 65, n. 1, p. 35-41, 1997.

KUZENKO, Y.; ROMANYUK, A.; POLITUN, A.; KARPENKO, L. S100, bcl2 and myeloperoxid protein expressions during periodontal inflammation. **BMC Oral Health**, 2015. In press.

KLEINSCHMIDT, J. H. Folding kinetics of the outer membrane proteins OmpA and FomA into phospholipid bilayers. **Chem. Phys. Lipids**, v. 141, n. 1-2, p 30-47, 2006.

KLESNEY-TAIT, J.; HILTKE, T. J.; MACIVER, I.; SPINOLA, S. M.; RADOLF, J. D.; HANSEN, E. J. The major outer membrane protein of *Haemophilus ducreyi* consists of two OmpA homologs. **J. Bacteriol.**, v. 179, n. 5, p. 1764-1773, 1997.

KLIMKE, W. A.; FROST, L. S. Genetic analysis of the role of the transfer gene, traN, of the F and R100-1 plasmids in mating pair stabilization during conjugation. **J. Bacteriol.**, v 180, n. 16, p. 4036-4043, 1998.

KLIMKE, W. A.; RYPIEN, C. D.; KLINGER, B.; KENNEDY, R. A.; RODRIGUEZ-MAILLARD, J. M.; FROST, L. S. The mating pair stabilization protein, TraN, of the F plasmid is an outer membrane protein with two regions that are important for its function in conjugation. **Microbiology**, v. 151, p. 3527-3540, 2005.

KLOSE, M.; MACLNTYRE, S.; SCHWARZ, H.; HENNING, U. The influence of amino substitutions within mature part of an *Escherichia coli* outer membrane protein (OmpA) on assembly of the polypeptide into its membrane. **J. Biol. Chem.**, v. 263, n. 26, p. 13297-13302, 1988.

KOEBNIK, R.; LOCHER, K. P.; VAN GELDER, P. Structure and function of bacterial outer membrane proteins: barrels in a nutshell. **Mol. Microbiol.**, v. 37, n. 2, p. 239-253, 2000.

JEANNIN, P.; RENNO, T.; GOETSCH, L.; MICONNET, I.; AUBRY, J. P.; DELNESTE, Y.; HERBAULT, N.; BAUSSANT, T.; MAGISTRELLI, G.; SOULAS, C.; ROMERO, P.; CEROTTINI, J. C.; BONNEFOY, J. Y. OmpA targets dendritic cells, induces their maturation and delivers antigen into the MHC class I presentation pathway. **Nat. Immunol.**, v. 1, n. 6, p. 502-509, 2000.

JEANNIN, P.; MAGISTRELLI, G.; GOETSCH, L.; HAEUW, J. F.; THIEBLEMONT, N.; BONNEFOY, J. Y.; DELNESTE, Y. Outer membrane protein A (OmpA): a new pathogen-associated molecular pattern that interacts with antigen presenting cells-impact on vaccine strategies. **Vaccine**, p. 23-27, 2002. Suplemento 4.

JIN, M. S.; KIM, S. E.; HEO, J. Y.; LEE, M. E.; KIM, H. M.; PAIK, S. G.; LEE, H.; LEE, J. O. Crystal structure of the TLR1-TLR2 heterodimer induced by binding of a triacylated lipopeptide. **Cell**, v. 130, n. 6, p. 1071-1082, 2007.

JINADASA, R. N.; BLOOM, S. E.; WEISS, R. S.; DUHAMEL, G. E. Cytolethal distending toxin: a conserved bacterial genotoxin that blocks cell cycle progression, leading to apoptosis of a broad range of mammalian cell lineages. **Microbiology**, v. 157, p. 1851-1875, 2011.

JOCHUM, W.; PASSEGUE, E.; WAGNER, E. F. AP-1 in mouse development and tumorigenesis. **Oncogene**, v. 20, p. 2401-2412, 2001.

JONES, S. A. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. **J. Immunol.**, v. 175, n. 6, p. 3463-3468, 2005.

JU, S. T.; PANKA, D. J.; CUI, H.; ETTINGER, R.; EL-KHATIB, M.; SHERR, D. H.; STANGER, B. Z.; MARSHAK-ROTHSTEIN, A. Fas(CD95)/FasL interactions required for programmed cell death after T-cell activation. **Nature**, v. 373, n. 6513, p. 444-448, 1995.

JUKES, T. H.; CANTOR, C. R. (1969). "Evolution of protein molecules". In Munro, H. N. **Mammalian protein metabolism**. New York: Academic Press, 1969, p. 121-123.

LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, v. 227, p. 680-685, 1970.

LALLA, E.; KAPLAN, S.; YANG, J.; ROTH, G. A.; PAPAPANOU, P. N.; GREENBERG, S. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor-alpha secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. **J. Periodontal Res.**, v. 42, n. 3, p. 274-282, 2007.

LAM, J.; TAKESHITA, S.; BARKER, J. E.; KANAGAWA, O.; ROSS, F. P.; TEITELBAUM, S. L. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of

macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. **J. Clin. Invest.**, v. 106 n. 12, p. 1481-1488, 2000.

LENG, L.; BUCALA, R. Insight into the biology of macrophage migration inhibitory factor (MIF) revealed by the cloning of its cell surface receptor. **Cell Res.**, v. 16, n. 2, p. 162-168, 2006.

LENG, L.; METZ, C. N.; FANG, Y.; XU, J.; DONNELLY, S.; BAUGH, J.; DELOHERY, T.; CHEN, Y.; MITCHELL, R.A.; BUCALA, R. MIF signal transduction initiated by binding to CD74. **J. Exp. Med.**, v. 197, n. 11, p. 1467-1476, 2003.

LI, H.; LIN, X. Positive and negative signaling components involved in TNF α -induced NF- κ B activation. **Cytokine**, v. 41, n. 1, p. 1-8, 2008.

LI, P.; NIJHAWAN, D.; BUDIARDJO, I.; SRINIVASULA, S. M.; AHMAD, M.; ALNEMRI, E. S.; WANG, X. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. **Cell**, v. 91, n. 4, p. 479-489, 1997.

LI, L.; MATEVSKI D.; ASPIRAS M.; ELLEN, R. P.; LEPINE, G. Two epithelial cell invasion-related loci of the oral pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 19, n. 1, p. 16-25, 2004.

LI, M.; FIRTH, J. D.; PUTNINS, E. E. Keratinocyte growth factor-1 expression in healthy and diseased human periodont tissues. **J. Periodont. Res.**, v. 40, n. 2, p. 118-128, 2005.

LIAO, H.; BUCALA, R.; MITCHELL, R. A. Adhesion-dependent signaling by macrophage migration inhibitory factor (MIF). **J. Biol. Chem.**, v. 278, n. 1, p. 76-81, 2003.

LISTGARTEN, M. A.; HELLDEN, L. Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. **J. Clin. Periodont.**, v. 5, n. 2, p. 115-132, 1978.

LÖE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B. Experimental gingivitis in man. **J. Periodontol.**, v. 36, p. 177-187, 1965.

LOESCHE, W. J.; SYED, S. A.; SCHMIDT, E.; MORRISON, E. C. Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. **J Periodontol.**, v. 56, n. 8, p. 447-56, 1985.

LONGO, P.L. **Construção, análise de fenótipo e da transcrição gênica de uma amostra mutante de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deficiente em *arcB***. 2008. 112 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

LUO, X.; BUDIARDJO, I.; ZOU, H.; SLAUGHTER, C.; WANG, X. Bid, a Bcl2 interacting protein, mediates cytochrome c release from mitochondria in response to activation of cell surface death receptors. **Cell**, v. 94, n. 4, p. 481-490, 1998.

LYONS-GIORDANO, B.; PRATTA, M. A.; GALBRAITH, W.; DAVIS, G. L.; ARNER, E. C. Interleukin-1 differentially modulates chondrocyte expression of cyclooxygenase-2 and phospholipase A2. **Exp. Cell Res.**, v. 206, n. 1, p. 58-62, 1993.

MA, X.; ASTE-AMEZAGA, M.; TRINCHIERI, G. Regulation of interleukin-12 production. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 795, p. 13-25, 1996.

MAEDA, T.; MAEDA, H. ; YAMABE, K.; MINESHIBA, J.; TANIMOTO, I.; YAMAMOTO, T.; NARUISHI, K.; KOKEGUCHI, S.; TAKASHIBA, S. Highly expressed genes in a rough-colony-forming phenotype of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: implication of a mip-like gene for the invasion of host tissue. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, v. 58, n. 2, p. 226-236, 2009.

MAES, M.; SONG, C.; LIN, A. H.; BONACCORSO, S.; KENIS, G.; DE JONGH, R.; BOSMANS, E.; SCHARPE, S. Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. **Neuropsychopharmacology**, v. 20, p. 370-379, 1999.

MAHANONDA, R.; PICHYANGKUL, S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. **Periodontol.** 2000, v. 43, p. 41-55, 2007.

MAHONEY, D. J.; CHEUNG, H. H.; MRAD, R. L.; PLENCHETTE, S.; SIMARD, C.; ENWERE, E.; ARORA, V.; MAK, T. W.; LACASSE, E. C.; WARING, J.; KORNELUK, R. G. Both cIAP1 and cIAP2 regulate TNF-alpha-mediated NF-KB activation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 105, n. 33, p. 11778-11783, 2008.

MANGAN, D.; TAICHMAN, N.; LALLY, E.; WAHL, S. Lethal effects of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin on human T lymphocytes. **Infect. Immun.**, v. 59, n. 9, p. 3267-3272, 1991.

MANICASSAMY, S.; GUPTA, S.; SUN, Z. Selective function of PKC-theta in T cells. **Cell. Mol. Immunol.**, v. 3, p. 263-270, 2006.

MAO, S.; PARK, Y.; HASEGAWA, Y.; TRIBBLE, G. D.; JAMES, C. E.; HANDFIELD, M.; STAVROPOULOS, M. F.; YILMAZ, O.; LAMONT, R. J. Intrinsic apoptotic pathways of gingival epithelial cells modulated by *Porphyromonas gingivalis*. **Cell Microbiol.**, v. 9, n. 8, p. 1997-2007, 2007.

MARIATHASAN, S.; WEISS, D. S.; NEWTON, K.; MCBRIDE, J.; O'ROURKE, K.; ROOSE-GIRMA, M.; LEE, W. P.; WEINRAUCH, Y.; MONACK, D. M.; DIXIT, V. M. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. **Nature**, v. 440, n. 7081, p. 228-232, 2006.

MARCH, C.; MORANTA, D.; REGUEIRO, V.; LLOBET, E.; TOMÁS, A.; GARMENDIA, J.; BENGOCHEA, J. A. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane protein A is required to prevent the activation of airway epithelial cells. **J. Biol. Chem.**, v. 286, n. 12, p. 9956-9967, 2011.

MARCONCINI, S.; COVANI, U.; BARONE, A.; VITTORIO, O.; CURCIO, M.;

BARBUTI, S.; SCATENA, F.; FELLI, L.; NICOLINI, C. Real-time quantitative polymerase chain reaction analysis of patients with refractory chronic periodontitis. **J Periodontol.**, v. 82, n. 7, p. 1018-1024, 2011.

MARTINS, M. D.; JIAO, Y.; LARSSON, L.; ALMEIDA, L. O.; GARAICOA-PAZMINO, C.; LE, J. M.; SQUARIZE, C. H.; INOHARA, N.; GIANNOBILE, W. V.; CASTILHO, R. M. Epigenetic modifications of histones in periodontal disease. **J. Dent. Res.**, 2015. In press.

MASTELLOS, D. C.; RICKLIN, D.; HAJISHENGALLIS, E.; HAJISHENGALLIS, G.; LAMBRIS, J. D. Complement therapeutics in inflammatory diseases: promising drug candidates for C3-targeted intervention. **Mol. Oral Microbiol.**, 2015. In press.

MATSUSHIMA, K.; TAGUCHI, M.; KOVACS, E. J.; YOUNG, H. A.; OPPENHEIM, J. J. Intracellular localization of human monocyte associated interleukin 1 (IL 1) activity and release of biologically active IL 1 from monocytes by trypsin and plasmin. **J. Immunol.**, v. 136, n. 18, p. 2883-2891, 1986.

MCCLOUGHLIN, R. M.; WITOWSKI, J.; ROBSON, R. L.; WILKINSON, T. S.; HURST, S. M.; WILLIAMS, A. S.; WILLIAMS, J. D.; ROSE-JOHN, S.; JONES, S. A.; TOPLEY, N. Interplay between IFN-gamma and IL-6 signaling governs neutrophil trafficking and apoptosis during acute inflammation. **J. Clin. Invest.**, v. 112, n. 4, p. 598-607, 2003.

MESSINGER, J. E.; NELTON, E.; FEENEY, C.; GONDEK, D. C. Chlamydia Infection Across Host species boundaries promotes distinct sets of transcribed anti-apoptotic factors. **Front. Cell Infect. Microbiol.**, v. 5, p. 96, 2105.

MIGGIN, S. M.; O'NEILL, L. A. New insights into the regulation of TLR signaling. **J Leukoc Biol.**, v. 80, n. 2, p. 220-226, 2006.

MIHARA, M.; HASHIZUME, M. YOSHIDA, H.; SUZUKI, M.; SHIINA, M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. **Clinical Science**, v. 122, n. 4, p. 143-159, 2012.

MILLER, E. J.; LI, J.; LENG, L.; MCDONALD, C.; ATSUMI, T.; BUCALA, R.; YOUNG, L. H. Macrophage migration inhibitory factor stimulates AMP-activated protein kinase in the ischaemic heart. **Nature**, v. 451, n. 7178, p. 578-582, 2008.

MINTZ, K. P.; FIVES-TAYLOR, P. M. Binding of the periodontal pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to extracellular matrix proteins. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 14, n. 2, p. 109-116, 1999.

MINTZ, K. P.; FIVES-TAYLOR, P. M. Adhesion of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to a human oral cell line. **Infect. Immun.**, v. 62, n. 9, p. 3672-3678, 1994.

MINTZ, K. P. Identification of an extracellular matrix protein adhesin, EmaA, which mediates the adhesion of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to collagen. **Microbiology**, v. 150, p. 2677-2688, 2004.

MITEVA, L.; STANILOVA, S. The combined effect of interleukin (IL)-10 and IL-12 polymorphisms on induced cytokine production. **Hum. Immunol.**, 69, n. 9, p. 562-566, 2008.

MITCHELL, R. A.; METZ, C. N.; PENG, T.; BUCALA, R. Sustained mitogen-activated protein kinase (MAPK) and cytoplasmic phospholipase A2 activation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). Regulatory role in cell proliferation and glucocorticoid action. **J. Biol. Chem.**, v. 274, n. 25, p. 18100-18106, 1999.

MORI, Y.; YOSHIMURA, A.; UKAI, T.; LIEN, E.; ESPEVIK, T.; HARA, Y. Immunohistochemical localization of Tolllike receptors 2 and 4 in gingival tissue from patients with periodontitis. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 18, n. 1, p. 54-58, 2003.

MOSSER, D. M.; ZHANG, X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. **Immunol. Rev.**, v. 226 p. 205-218, 2008.

MOGENSEN, J. E.; OTZE, D. E. Interaction between folding factors and bacterial outer membrane proteins. **Mol. Microbiol.**, v. 57, n. 2, p. 326-346, 2005.

MORONA, R.; KLOSE, M.; HENNING, U. *Escherichia coli* K-12 outer membrane protein (OmpA) as a bacteriophage receptor: analysis of mutant genes expressing altered proteins. **J. Bacteriol.**, v. 159, n. 2, p. 570-578, 1984.

MUHLE, I.; RAU, J.; RUSKIN, J. Vertebral osteomyelitis due to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **JAMA**, v. 241, p. 1824-1825, 1979.

MUNSON, R. S.; GRASS, S.; WEST, R. Molecular cloning and sequence of the gene for the outer membrane protein P5 of *Haemophilus influenzae*. **Infect. Immun.**, v. 61, n. 9, p. 4017-4020, 1993.

MURPHY, P. M.; TIFFANY, H. L. Cloning of complementary DNA encoding a functional human interleukin-8 receptor. **Science**, v. 253, p. 1280-1283, 1991.

NAGATA, S. Apoptosis by death factor. **Cell**, v. 88, p. 355-365, 1997.

NAGATA, S.; SUDA, T. Fas and Fas ligand: lpr and gld mutations. **Immunol. Today**, v. 16, n. 1, p. 39-43, 1995.

NAGATA, S.; GOLSTEIN, P. The Fas death factor. **Science**, v. 267, n. 5203, p. 1449-1456, 1995.

NAKANISHI, K.; YOSHIMOTO, T.; TSUTSUI, H.; OKAMURA, H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. **Annu. Rev. Immunol.**, v.19, p. 423-474, 2001.

NAKAO, M.; TSUJIKURA, M.; ICHIKI, S.; VO, T. K.; SOMAMOTO, T. The complement system in teleost fish: Progress of post-homolog-hunting researches. Developmental and comparative. **Immunology**, v. 35, n. 12, p. 1296-1308, 2011.

NASSAR, C. A.; NASSAR, P. O.; NASSAR, P. M.; SPOLIDORIO, L. C. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents bone resorption. **Braz. Oral Res.**, v. 19, p. 36-40, 2005.

NAKANO, K.; INABA, H.; NOMURA, R.; NEMOTO, H.; TAMURA, K.; MIYAMOTO, E.; YOSHIOKA, H.; TANIGUCHI, K.; AMANO, A.; OOSHIMA, T. Detection and serotype distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in cardiovascular specimens from Japanese patients. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 22, p. 136-139, 2007.

NIKAIDO, H. Isolation of outer membranes. In: CLARK V. L.; BAVOIL, P. M. (Ed.). **Bacterial Pathogenesis: selected methods in enzymology**. San Diego, C.A.: Academic Press, 1997. p. 113-122.

NG, J.; HIROTA, S. A.; GROSS, O.; LI, Y.; ULKE-LEMEE, A.; POTENTIER, M. S.; SCHENCK, L. P.; VILAYSANE, A.; SEAMONE, M. E.; FENG, H.; ARMSTRONG, G. D.; TSCHOPP, J.; MACDONALD, J. A.; MURUVE, D. A.; BECK, P. L. *Clostridium difficile* toxin-induced inflammation and intestinal injury are mediated by the inflammasome. **Gastroenterology**, v. 139, n. 2, p. 542-552, 2010.

NOGUCHI, T.; SHIBA, H.; KOMATSUZAWA, H.; MIZUNO, N.; UCHIDA, Y.; OUHARA, K.; ASAKAWA, R.; KUDO, S.; KAWAGUCHI, H.; SUGAI, M.; KURIHARA H. Syntheses of prostaglandin E2 and E-cadherin and gene expression of beta-defensin-2 by human gingival epithelial cells in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, **Inflammation**, v. 27, n. 6, p. 341-349, 2003.

NONAKA, M.; SMITH, S. L. Complement system of bony and cartilaginous fish. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 10, n. 3, p. 215-228, 2000.

OGAWA, S.; LOZACH, J.; BENNER, C.; PASCUAL, G.; TANGIRALA, R. K.; WESTIN, S.; HOFFMANN, A.; SUBRAMANIAM, S.; DAVID, M.; ROSENFELD, M. G.; GLASS, C. K. Molecular determinants of crosstalk between nuclear receptors and Toll-like receptors. **Cell**, v. 122, n. 5, 707-721, 2005.

OGURA, Y.; SUTTERWALA, F. S.; FLAVELL, R. A. The inflammasome: first line of the immune response to cell stress. **Cell**, v. 126, n. 4, p. 659-662, 2006.

OFORI-DARKO, E.; ZAVROS, Y.; RIEDER, G.; TARLÉ, S. A.; VAN ANTWERP, M.; MERCHANT, J. L. An OmpA-like protein from *Acinetobacter* spp. stimulates gastrin and interleukin-8 promoters. **Infect Immun.**, v. 68, n. 6, p. 3657-3666, 2000.

OKUGAWA, T.; KANEKO, T.; YOSHIMURA, A.; SILVERMAN, N.; HARA, Y. NOD1 and NOD2 mediate sensing of periodontal pathogens. **Journal of Dental Research**, v. 89, n. 2, p. 186-191, 2010.

OSHIMI, Y.; ODA, S.; HONDA, Y.; NAGATA, S.; MIYAZAKI, S. Involvement of Fas ligand and Fas-mediated pathway in the cytotoxicity of human natural killer cells. **J Immunol.**, v. 157, n. 7, p. 2909-2915, 1996.

OROZCO, A.; GEMMELL, E.; BICKEL, M.; SEYMOUR, G. J. Interleukin-1 β , interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with

gingivitis and periodontitis. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 21, n. 4, p. 256-260, 2006.

OZÇAKA, O.; NALBANTSOY, A.; BUDUNELI, N. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. **J. Periodontal Res.**, v. 46, n. 5, p. 592-598, 2011.

OWENS, J. M.; GALLAGHER, A. C.; CHAMBERS, T. J. IL-10 modulates formation of osteoclasts in murine hemopoietic cultures. **J. Immunol.**, v. 157, n. 2, p. 936-940, 1996.

PABLOS ALVAREZ, J. L. Interleukin 6 in the physiopathology of rheumatoid arthritis. **Reumatol. Clin.**, v. 5, n. 1, p. 34-39, 2009.

PFAFFL, M. W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. **Nucleic Acids Res.** v. 29, n. 9, p. e45, 2001.

PAGE, M. I.; KING, E. O. Infection due to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Haemophilus aphrophilus*. **New Eng. J. Med.**, v. 275, p. 181-188, 1966.

PALM, N. W.; DE ZOETE, M. R.; FLAVELL, R. A. Immune-microbiota interactions in health and disease. **Clin. Immunol.**, v. 159, n. 2, p. 122-127, 2015.

PANKOV, R.; YAMADA, K. M. Fibronectin at a glance. **J. Cell Sci.**, v. 115, p. 3861-3863, 2002.

PAPADAKIS, K. A.; TARGAN, S. R. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. **Gastroenterology**, v. 119, n. 4, p. 1148-1157, 2000.

PARK, E.; NA, H. S.; SONG, Y. R.; SHIN, S. Y.; KIM, Y. M.; CHUNG, J. Activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes by *Porphyromonas gingivalis* infection. **Infect. Immun.**, v. 82, n. 1, p. 112-123, 2014.

PATUREL, L.; CASALTA, J. P.; HABIB, G.; NEZRI, M.; RAOULT, D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 10, p. 98-118, 2004.

PFEIFHOFER, C.; KOFLER K.; GRUBER, T.; TABRIZI, N. G.; LUTZ, C.; MALY, K.; LEITGES, M.; BAIER, G. Protein kinase C α affects Ca²⁺ mobilization and NFAT cell activation in primary mouse T cells. **J. Exp. Med.**, v. 197, n. 11, p. 1525-1535, 2003.

PICK-KOBER, K. H.; MUNKER, D.; GRESSNER, A. M. Fibronectin is synthesised as an acute phase reactant in rat hepatocytes. **J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, v. 24, n. 8, p. 521-528, 1986.

PINHEIRO, E. T.; KAWAMOTO, D.; OTA-TSUZUKI, C.; ALMEIDA, L. R.; NUNES, A. C.; LONGO, P. L.; WIKSTROM, M.; MAYER, M. P. Analysis of genotypic variation in genes associated with virulence in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* clinical isolates. **J. Periodontal Res.**, v. 46, n. 3, p. 310-317, 2011.

PINHO MDE, N.; PEREIRA, L. B.; DE SOUZA, S. L.; PALIOTO, D. B.; GRISI, M. F.; NOVAES, A. B. JR.; TABA, M. JR. Short-term effect of COX-2 selective inhibitor as an adjunct for the treatment of periodontal disease: a clinical double-blind study in humans. **Braz. Dent. J.**, v. 19, n. 4, p. 323-328, 2008

PUOHINIEMI, R.; KARVONEN, M.; VUOPIO-VARKILA, J.; MUOTIALA, A.; HELANDER, I. M.; SARVAS, M. A strong antibody response to the periplasmic C-terminal domain of the OmpA protein of *Escherichia coli* is produced by immunization with purified OmpA or with whole *E. coli* or *Salmonella* Typhimurium bacteria. **Infect. Immun.**, v. 58, n. 6, p. 1691-1696, 1990.

PRADEEP, A. R.; SUKE, D. K.; PRASAD, M. V.; SINGH, S. P.; MARTANDE, S. S.; NAGPAL, K.; NAIK, S. B.; GURUPRASAD, C. N.; RAJU, A. P.; SINGH, P.; SIDDAYA, M. Expression of key executioner of apoptosis caspase-3 in periodontal health and disease. **J. Investig. Clin. Dent.**, 2014. In press.

PRESHAW, P. M.; TAYLOR, J. J. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? **J. Clin. Periodontol.**, v. 38, p. 60-84, 2011. Suplemento 11.

QU, Y.; CHEN, Q.; LAI, X.; ZHU, C.; CHEN, C.; ZHAO, X.; DENG, R.; XU, M.; YUAN, H.; WANG, Y.; YU, J.; HUANG, J. SUMOylation of Grb2 enhances the ERK activity by increasing its binding with Sos1. **Mol. Cancer**, v. 13, p. 95, 2014.

QUANTE, T.; NG, Y. C.; RAMSAY, E. E.; HENNESS, S.; ALLEN, J. C.; PARMENTIER, J.; GE, Q.; AMMIT, A. J. Corticosteroids reduce IL-6 in ASM cells via up-regulation of MKP-1. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v. 39, n. 2, 208-217, 2008.

RAMS, T. E.; LISTGARTEN, M. A.; SLOTS, J. *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* subgingival presence, species-specific serum immunoglobulin G antibody levels, and periodontitis disease recurrence. **J. Periodontal Res.**, v. 41 n. 3, p. 228-234, 2006.

RAMSEIER, C. A.; KINNEY, J. S.; HERR, A.E.; BRAUN, T.; SUGAI, J. V.; SHELBURNE, C. A.; RAYBURN, L. A.; TRAN, H. M.; SINGH, A. K.; GIANNOBILE, W. V. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. **J. Periodontol.**, v. 80, n. 3, p. 436-446, 2009.

RAKESH, K.; AGRAWAL, D. K. Controlling cytokine signaling by constitutive inhibitors. **Biochem. Pharmacol.**, v. 70, n. 5, p. 649-657, 2005.

RAKIĆ, M.; ZELIĆ, K.; PAVLICA, D.; HADZIMIHAJLOVIĆ, M.; MILASIN, J.; MILIĆIĆ, B.; NIKOLIĆ, N.; STAMATOVIĆ, N.; MATIĆ, S.; ALEKSIĆ, Z.; JANKOVIĆ, S. Association between clinical parameters and the presence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in patients with progressive periodontal lesions. **Vojnosanit Pregl.**, v. 67, n. 11, p. 898-902, 2010.

RICE, G. E.; MUNRO, J. M.; BEVILACQUA, M. P. Inducible cell adhesion molecule 110 (INCAM-110) is an endothelial receptor for lymphocytes. A CD11/CD18-independent adhesion mechanism. **J. Exp. Med.**, v. 171, n. 4, p. 1369-1374, 1990.

ROSEN, A.; CASCIOLA-ROSEN, L. Macromolecular substrates for the ICE-like proteases during apoptosis. **J. Cell Biochem.**, v. 64, n. 1, p. 50-54, 1997.

RYLEV, M.; KILIAN, M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. **J. Clin. Periodontol.**, v. 35, p 346-361, 2008. Suplemento 8.

SAARELA, M.; ASIKAINEN, S.; ALALUUSUA, S.; PYHÄLÄ, L.; LAI, C. H.; JOUSIMIES-SOMER, H. Frequency and stability of mono- or polyinfection by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotypes a, b, c, d or e. **Oral Microbiol. Immunol.**, v. 7, n. 5, p. 277-279, 1992.

SAGLIE, F. R.; CARRANZA, F. A. JR.; NEWMAN, M. G.; CHENG, L.; LEWIN, K. J. Identification of tissue-invading bacteria in human periodontal disease. **J. Periodont. Res.**, v. 17, n. 5, p. 452-455, 1982.

SAHOO, M.; CEBALLOS-OLVERA, I.; DEL BARRIO, L.; RE, F. Role of the inflammasome, IL-1 β , and IL-18 in bacterial infections. **Scientific World Journal**, v. 11, p. 2037-2050, 2011.

SAITOU, N.; NEI, M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. **Mol. Biol. Evol.**, v. 4, n. 4, p. 406-425, 1987.

SAMBROOK, J.; FRITSCH, E. F.; MANIATIS, T. **Molecular cloning: a laboratory manual**. 2. ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

SANDIG, H.; MCDONALD, J.; GILMOUR, J.; ARNO, M.; LEE, T. H.; COUSINS, D.J. Fibronectin is a TH1-specific molecule in human subjects. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 124, n. 3, p. 528-535, 2009.

SANDT, C. H.; HILL, C. W. Four different genes responsible for nonimmune immunoglobulin-binding activities within a single strain of *Escherichia coli*. **Infect. Immun.**, v.68, n. 4, p. 2205-2214. 2000.

SANTORO, M. M.; SAMUEL, T.; MITCHELL, T.; REED, J. C.; STAINIER, D. Y. Birc2 (clap1) regulates endothelial cell integrity and blood vessel homeostasis. **Nat. Genet.**, v. 39, n. 11, p. 1397-1402, 2007.

SECOMBES, C. J. The nonspecific immune system: cellular defenses. In: IWAMA, G.; NAKANISHI, T. (Ed.). **The fish immune system**. London: Academic Press, 1996. p. 95-103.

SELVARAJ, S. K.; PRASADARAO, N. V. *Escherichia coli* K1 inhibits proinflammatory cytokine induction in monocytes by preventing NF-kappaB activation. **J. Leukoc. Biol.**, v. 78, n. 2, p. 544-554, 2005.

SCHEIDEREIT, C. I κ B kinase complexes: Gateways to NF-kB activation and transcription. **Oncogene**, v. 25, n. 51, p. 6685-6705, 2006.

SCHULTE, S.; SUKHOVA, G. K.; LIBBY, P. Genetically programmed biases in Th1 and Th2 immune responses modulate atherogenesis. **Am. J. Pathol.**, v. 172, n. 6, p. 1500-1508, 2008.

SCHRODER, K.; TSCHOPP, J. The inflammasomes. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 821-832, 2010.

SCHWARZ-LINEK, U.; HOOK, M.; POTTS, J. R. Fibronectin binding proteins of Gram-positive cocci. **Microbes Infect.**, v. 8, n. 8, p. 2291-2298, 2006.

SHACHAR, I.; FLAVELL, R. A. Requirement for invariant chain in B cell maturation and function. **Science**, v. 274, n. 5284, p. 106-108, 1996.

SHENG, M.; GREENBERG, M. E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. **Neuron**, v. 4, n. 4, p. 477-485, 1990.

SHENKER, B. J.; WALKER, L. P.; ZEKAVAT, A.; BOESZE-BATTAGLIA, K. Lymphoid susceptibility to the *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin is dependent upon baseline levels of the signaling lipid, phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate. **Mol. Oral Microbiol.**, 2015a. In press.

SHENKER, B. J.; BOESZE-BATTAGLIA, K.; SCURON, M. D.; WALKER, L. P.; ZEKAVAT, A.; DLAKIĆ, M. The toxicity of the *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin correlates with its phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate phosphatase activity. **Cell Microbiol.**, 2015b. In press.

SHI, X.; LENG, L.; WANG, T.; WANG, W.; DU, X.; LI, J.; MCDONALD, C.; CHEN, Z.; MURPHY, J. W.; LOLIS, E.; NOBLE, P.; KNUDSON, W.; BUCALA, R. CD44 is the signaling component of the macrophage migration inhibitory factor-CD74 receptor complex. **Immunity**, v. 25, n. 4, p. 595-606, 2006.

SHINJI, H.; SAKURADA, J.; SEKI, K.; MURAI, M.; MASUDA, S. Different effects of fibronectin on the phagocytosis of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci by murine peritoneal macrophages. **Microbiol. Immunol.**, v. 42, n. 12, p. 851-861, 1998.

SHINJI, H.; KAMADA, M.; SEKI, K.; TAJIMA, A.; IWASE, T.; MASUDA, S. Expression and distribution of very late antigen-5 in mouse peritoneal macrophages upon ingestion of fibronectin bound *Staphylococcus aureus*. **Microbiol. Immunol.**, 51, n. 1, p. 63-71, 2007.

SMITH, S. G.; MAHON, V.; LAMBERT, M. A.; FAGAN, R. P. A molecular Swiss army knife: OmpA structure, function and expression. **FEMS Microbiol. Lett.**, v. 273, n. 1, p. 1-11, 2007a.

SMITH, M. L.; GOURDON, D.; LITTLE, W. C.; KUBOW, K. E.; EGUILUZ, R. A.; LUNA-MORRIS, S.; VOGEL, V. Force-induced unfolding of fibronectin in the extracellular matrix of living cells. **PLoS Biol.**, v. 5, n. 10, p. e268, 2007b.

SOCRANSKY, S. S. Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. **J. Dent. Res.**, v. 49, n. 2, p. 203-222, 1970.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. **Periodontology 2000**, v. 5, p. 7-25, 1994.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.; CUGINI, M. A.; SMITH, C.; KENT, JR. R. L. Microbial complexes in subgingival plaque. **J. Clin. Periodontol.**, v. 25, n. 2, p. 134-144, 1998.

SLOTS, J.; REYNOLDS H. S.; GENCO R. J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: a cross-sectional microbiological investigation. **Infect. Immun.**, v. 29, n. 3, p. 1013-1020, 1980.

SORKIN, B. C.; NIEDERMAN, R. Short chain carboxylic acids decrease human gingival keratinocyte proliferation and increase apoptosis and necrosis. **J. Clin. Periodontol.**, v. 25, n. 4, p. 311-315, 1998.

SPAHICH, N. A.; KENJALE, R.; MCCANN, J.; MENG, G.; OHASHI, T.; ERICKSON H. P.; ST GEME, J. W. 3RD. Structural determinants of the interaction between the *Haemophilus influenzae* Hap autotransporter and fibronectin. **Microbiology**, v. 160, p. 1182-1190, 2004.

STARR, R.; WILLSON, T. A.; VINEY, E. M.; MURRAY, L. J.; RAYNER, J. R.; JENKINS, B. J.; GONDA, T. J.; ALEXANDER, W. S.; METCALF, D.; NICOLA, N. A.; HILTON, D. J. A family of cytokine-inducible inhibitors of signaling. **Nature**, v. 387, n. 6636, p. 917-921, 1997.

STASHENKO, P.; DEWHIRST, F. E.; PEROS, W. J.; KENT, R. L.; AGO, J. M. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. **J. Immunol.**, v. 138, n. 5, p. 1464-1468, 1987.

STEINBERG, S. F. Structural basis of protein kinase C isoform function. **Physiol. Rev.**, 88, n. 4, p. 1341-1378, 2008.

STEWART-TULL, D. E. The immunological activities of bacterial peptidoglycans. **Annu. Rev. Microbiol.**, v. 34, p. 311-340, 1980.

SODERQUIST, B.; ALRIKSSON, I.; KALLMAN, J.; KIHLLSTROM, E. The influence of adhesive and invasive properties of *Staphylococcus aureus* defective in fibronectin-binding proteins on secretion of interleukin-6 by human endothelial cells. **APMIS**, v. 114, n. 2, p. 112-116, 2006.

SUGAWARA, S.; UEHARA, A.; NOCHI, T.; YAMAGUCHI, T.; UEDA, H.; SUGIYAMA, A.; HANZAWA, K.; KUMAGAI, K.; OKAMURA, H.; TAKADA, H. Neutrophil proteinase 3-mediated induction of bioactive IL-18 secretion by human oral epithelial cells. **J. Immunol.**, v. 167, n. 11, p. 6568-6575, 2001.

SUGAWARA, Y.; UEHARA, A.; FUJIMOTO, Y.; KUSUMOTO, S.; FUKASE, K.; SHIBATA, K.; SUGAWARA, S.; SASANO, T.; TAKADA, H. Toll-like receptors, NOD1, and NOD2 in oral epithelial cells. **J. Dent. Res.**, v. 85, n. 6, p. 524-529, 2006.

SUN, Z.; ARENDT, C. W.; ELLMEIER, W.; SCHAEFFER, E. M.; SUNSHINE, M. J.; GANDHI, L.; ANNES, J.; PETRZILKA, D.; KUPFER, A.; SCHWARTZBERG, P. L.; LITTMAN, D. R. PKC-theta is required for TCR-induced NF-kB activation in mature but not immature T lymphocytes. **Nature**, v. 404, n. 6776, p. 402-407, 2000.

SWANT, J. D.; RENDON, B. E.; SYMONS, M.; MITCHELL, R. A. Rho GTPase-dependent signaling is required for macrophage migration inhibitory factor-mediated expression of cyclin D1. **J. Biol. Chem.**, v. 280, n. 24, p. 23066-23072, 2005.

TABETA, K.; YAMAZAKI, K.; AKASHI, S.; MIYAKE, K.; KUMADA, H.; UMEMOTO, T.; YOSHIE, H. Toll-like receptors confer responsiveness to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in human gingival fibroblasts. **Infect. Immun.**, v. 68, n. 6, p. 3731-3735, 2000.

TAICHMAN, D. B.; CYBULSKY, M. I.; DJAFFAR, I.; LONGENECKER, B. M.; TEIXIDO, J.; RICE, G. E.; ARUFFO, A.; BEVILACQUA, M. P. Tumor cell surface alpha 4 beta 1 integrin mediates adhesion to vascular endothelium: demonstration of an interaction with the N-terminal domains of INCAM-110/VCAM-1. **Cell Regul.**, v. 2, n. 5, p. 347-356, 1991.

TANG, G.; KAWAI, T.; KOMATSUZAWA, H.; MINTZ, K. P. Lipopolysaccharides mediate leukotoxin secretion in *Aggregatibacter actinomycetem comitans*. **Mol. Oral Microbiol.**, v. 27, n. 2, p. 70-82, 2012.

TEIXEIRA, R. E.; MENDES, E. N.; CARVALHO, M. A. R.; NICOLI, J. R.; FARIAS, L. M.; MAGALHÃES, P. P. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotype specific genotypes and periodontal status in Brazilian subjects. **Can. J. Microbiol.**, v. 52, n. 3, p. 182-188, 2006.

THORNBERRY, N. A.; BULL, H. G.; CALAYCAY, J. R.; CHAPMAN, K. T.; HOWARD, A. D.; KOSTURA, M. J.; MILLER, D. K.; MOLINEAUX, S. M.; WEIDNER, J. R.; AUNINS, J.; ELLISTON, K. O.; AYALA, J. M.; CASANO, F. J.; CHIN, J.; DING, G. J. J. F.; EGGER, L. A.; GAFFNEY, E. P.; LIMJUCO, G.; PALYHA, O. C.; RAJU, S. M.; TREBAUL, A.; CHAN, E. K.; MIDWOOD, K. S. Regulation of fibroblast migration by tenascin-C. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 35, p. 695-697, 2007.

TILLET, W. S.; FRANCIS, T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. **J. Exp. Med.**, v. 52, n. 4, p. 561-571, 1930.

TINOCO, E. M.; LYGSTADAAS, S. P.; PREUS, H. R.; GJERMO, P. Attachment loss and serum antibody levels against autologous and reference strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in untreated localized juvenile periodontitis patients. **J. Clin. Periodontol.**, v. 24, n. 12, p. 937-944, 1997.

TOMASINI-JOHANSSON, B. R.; KAUFMAN, N. R.; ENSENBERGER, M. G.; OZERI, V.; HANSKI, E.; MOSHER, D. F. A 49-residue peptide from adheisin F1 of

Streptococcus pyogenes inhibits fibronectin matrix assembly. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 26, p. 23430-23439, 2001.

TØONJUM, T.; BUKHOLM, G.; BØOVRE, K. Identification of *Haemophilus aphrophilus* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by DNA-DNA hybridization and genetic transformation. **J. Clin. Microbiol.**, v. 28, n. 9, p. 1994-1998, 1990.

TORRES, A. G.; LI, Y.; TUTT, C. B.; XIN, L.; EAVES-PYLES, T.; SOONG, L. Outer membrane protein A of *Escherichia coli* O157:H7 stimulates dendritic cell activation. **Infect Immun.**, v. 74, n. 5, p. 2676-2685, 2006.

TRINCHIERI, G. Cytokines acting on or secreted by macrophages during intracellular infection (IL-10, IL-12, IFN- γ). **Curr. Opin. Immunol.**, v. 9, p. 17-23, 1997.

TRINCHIERI, G.; SCOTT, P. Interleukin-12: basic principles and clinical applications. **Curr. Top. Microbiol. Immunol.**, v. 238, p. 59-78, 1999.

TRINCHIERI, G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 3, n. 2, p. 133-146, 2003.

TSAI, I. S.; TSAI, C. C.; HO, Y. P.; HO, K. Y.; WU, Y. M.; HUNG, C. C. Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease. **Cytokine**, v. 31, n. 1, p. 34-40, 2005.

TSCHOPP, J.; IRMLER, M.; THOME, M. Inhibition of fas death signals by FLIPs. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 10, n. 5, p. 552-558, 1998.

UCHIDA, Y.; SHIBA, H.; KOMATSUZAWA, H.; TAKEMOTO, T.; SAKATA, M.; FUJITA, T.; KAWAGUCHI, H.; SUGAI, M.; KURIHARA, H. Expression of IL-1 beta and IL-8 by human gingival epithelial cells in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **Cytokine**, v. 14, n. 3, p. 152-161, 2001.

UCHIDA, Y.; SHIBA, H.; KOMATSUZAWA, H.; HIRONO, C.; ASHIKAGA, A.; FUJITA, T.; KAWAGUCHI, H.; SUGAI, M.; SHIBA, Y.; KURIHARA, H. Irsogladine maleate influences the response of gap junctional intercellular communication and IL-8 of human gingival epithelial cells following periodontopathogenic bacterial challenge. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 333, n. 2, p. 502-507, 2005.

UDAGAWA, N.; TAKAHASHI, N.; KATAGIRI, T.; TAMURA, T.; WADA, S.; FINDLAY, D. M.; MARTIN, T. J.; HIROTA, H.; TAGA, T.; KISHIMOTO, T.; SUDA, T. Interleukin (IL)-6 induction of osteoclast differentiation depends on IL-6 receptors expressed on osteoblastic cells but not on osteoclast progenitors. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 182, n. 5, p. 1461-1468, 1995.

UMEDA, J. E. **Análise da expressão gênica após a interação entre *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e célula epitelial.** Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2010.

UMEDA, J. E.; LONGO, P. L.; SIMIONATO, M. R.; MAYER, M. P. Differential transcription of virulence genes in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotypes. **J. Oral Microbiol.**, 2013. In press.

UMEDA, J. E.; DEMUTH, D. R.; ANDO E. S.; FAVERI, M.; MAYER, M. P. A. Signaling transduction analysis in gingival epithelial cells after infection with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **Mol. Oral Microbiol.**, v. 27, n. 1, p. 23-33, 2012.

VALIÑO-RIVAS, L.; BAEZA-BERMEJILLO, C.; GONZALEZ-LAFUENTE, L.; SANZ, A. B.; ORTIZ, A.; SANCHEZ-NIÑO, M. D. CD74 in kidney disease. **Front. Immunol.**, v. 6, p. 1-8, 2015.

VAN ALPHEN, L.; HAVEKES, L.; LUGTENBERG, B. OmpA major outer membrane protein d of *Escherichia coli* K12. **FEBS Lett.**, v. 75, p. 285-290, 1977.

VAN ESSCHE, M.; LOOZEN, G.; GODTS, C.; BOON, N.; PAUWELS, M.; QUIRYNEN, M.; TEUGHEL, W. Bacterial antagonism against periodontopathogens. **J Periodontol.**, v. 84, n. 6, p. 801-811, 2013.

VAN PARIJS, L.; IBRAGHIMOV, A.; ABBAS, A.K. The roles of costimulation and Fas in T cell apoptosis and peripheral tolerance. **Immunity**, v. 4, n. 3, p. 321-328, 1996.

VAN PUTTEN, J. P.; DUENSING, T. D.; COLE, R. L. Entry of OpaA+ gonococci into HEp-2 cells requires concerted action of glycosaminoglycans, fibronectin and integrin receptors. **Mol. Microbiol.**, v. 29, n. 1, p. 369-379, 1998.

VANDEN BERGHE, T.; LINKERMANN, A.; JOUAN-LANHOUE, S.; WALCZAK, H.; VANDENABEELE, P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 15, p. 135-147, 2014.

VANGESTEL, C.; VAN DE WIELE, C.; MEES, G.; PEETERS, M. Forcing cancer cells to commit suicide. **Cancer Biother. Radiopharm.**, v. 24, n. 4, p. 395-407, 2009.

VIALA, J.; CHAPUT, C.; BONECA, I. G.; CARDONA, A.; GIRARDIN, S. E.; MORAN, A. P.; ATHMAN, R.; MÉMET, S.; HUERRE, M. R.; COYLE, A. J.; DISTEFANO, P. S.; SANSONETTI, P. J.; LABIGNE, A.; BERTIN, J.; PHILPOTT, D. J.; FERRERO, R. L. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. **Nat. Immunol.**, v. 5, p. 1166-1174, 2004.

VOGEL, H.; JAHNIG, F. Models for the structure of outer-membrane proteins of *Escherichia coli* derived from Raman spectroscopy and prediction methods. **J. Mol. Biol.**, v. 190, p. 191-199, 1986.

VARFOLOMEEV, E.; GONCHAROV, T.; FEDOROVA, A. V.; DYNEK, J. N.; ZOBEL, K.; DESHAYES, K.; FAIRBROTHER, W. J.; VUCIC, D. c-IAP1 and c-IAP2 are critical mediators of tumor necrosis factor alpha (TNFalpha)-induced NF-KB activation. **J. Biol. Chem.**, v. 283, p. 24295-24299, 2008.

WAGNER, E. F.; EFERL, R. Fos/AP-1 proteins in bone and the immune system. **Immunol. Rev.**, v. 208, p. 126-140, 2005.

WAGNER, E. F.; NEBREDA, A. R. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. **Nat. Rev. Cancer**, v. 9, n. 8, p. 537-549, 2009.

WALLACH, D.; ARUMUGAM, T. U.; BOLDIN, M. P.; CANTARELLA, G.; GANESH, K. A.; GOLTSEV, Y.; GONCHAROV, T. M.; KOVALENKO, A. V.; RAJPUT, A.; VARFOLOMEEV, E. E.; ZHANG, S. Q. How are the regulators regulated? The search for mechanisms that impose specificity on induction of cell death and NF- κ B activation by members of the TNF/NGF receptor family. **Arthritis Res.**, v. 4, p. 189-196, 2002. Suplemento 3.

WANG, C. Y.; MAYO, M. W.; KORNELUK, R. G.; GOEDEL, D. V.; BALDWIN, A. S. JR. NF- κ B antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. **Science**, v. 281, n. 5383, p. 1680-1683, 1998.

WANG, Y.; GOODMAN, S. D.; REDFIELD, R. J.; CHEN, C. Natural transformation and DNA uptake signal sequences in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **J. Bacteriol.**, v.184, n. 13, p. 3442-3449, 2002.

WATANABE, H.; MARSH, P. D.; IVANYI, L. Antigens of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* identified by immunoblotting with sera from patients with localized human juvenile periodontitis and generalized severe periodontitis. **Arch. Oral Biol.**, v. 34, n. 8, p. 649-656, 1989.

WESTLING, K.; VONDRACEK, M. *Actinobacillus (Aggregatibacter) actinomycetemcomitans* (HACEK) identified by PCR/16S rRNA sequence analysis from the heart valve in a patient with blood culture negative endocarditis. **Scand. J. Infect. Dis.**, v. 40, n. 11-12, p. 981-983, 2008.

WILENSKY, A.; SEGEV, H.; MIZRAJI, G.; SHAUL, Y.; CAPUCHA, T.; SHACHAM, M.; HOVAV, A. H. Dendritic cells and their role in periodontal disease. **Oral Dis.**, v. 20, n. 2, p. 119-126, 2014.

WILSON, M. E. The heat modifiable outer membrane protein of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: relationship to ompA proteins. **Infect. Immun.**, v. 59, n. 7, p. 2505-2507, 1991a.

WILSON, M. IgG antibody response of localized juvenile periodontitis patients to the 29 kilodalton outer membrane protein of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **J. Periodontol.**, v. 62, n. 3, p. 211-218, 1991b.

WILSON, M. E.; HAMILTON, R. G. Immunoglobulin G subclass response of juvenile periodontitis subjects to principle outer membrane proteins of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. **Infect. Immun.**, v. 63, n. 3, p. 1062-1069, 1995.

WILSON, M. E.; SCHIFFERLE, R. E. Evidence that the serotype b antigenic determinant of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 resides in the polysaccharide moiety of lipopolysaccharide. **Infect. Immun.**, v. 59, n. 4, p. 1544-1551, 1991.

WUYTS, A.; VAN OSSELAER, N.; HAELENS, A.; SAMSON, I.; HERDEWIJN, P.; BEN-BARUCH, A.; OPPENHEIM, J.J.; PROOST, P.; VAN DAMME, J. Characterization of synthetic human granulocyte chemotactic protein 2: usage of chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 and in vivo inflammatory properties. **Biochemistry**, v. 36, n. 9, p. 2716-2723, 1997.

YAMADA, K. M.; PANKOV, R.; CUKIERMAN, E. Dimensions and dynamics in integrin function. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 36, n. 8, p. 959-966, 2003.

YANG, H. W.; HUANG, Y. F.; CHAN, Y.; CHOU, M. Y. Relationship of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotypes to periodontal condition: prevalence and proportions in subgingival plaque. **Eur. J. Oral Sci.**, v. 113, n. 1, p. 28-33, 2005.

YAO, L.; BENGUALID, V.; LOWY, F. D.; GIBBONS, J. J.; HATCHER, V. B.; BERMAN, J. W. Internalization of *Staphylococcus aureus* by endothelial cells induces cytokine gene expression. **Infect Immun.**, v. 63, n. 5, p. 1835-1839, 1995.

YEN, C. A.; DAMOULIS, P. D.; STARK, P. C.; HIBBERD, P. L.; SINGH, M.; PAPAS, A. S. The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 79, n. 1, p. 104-113, 2008.

YILMAZ, O.; WATANABE, K.; LAMONT, R. J. Involvement of integrins in fimbriae-mediated binding and invasion by *Porphyromonas gingivalis*. **Cell. Microbiol.**, v. 4, n. 5, p. 305-314, 2002.

YOSHIMURA, A.; LIEN, E.; INGALLS, R. R.; TUOMANEN, E.; DZIARSKI, R.; GOLENBOCK, D. Cutting edge: recognition of Gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. **J. Immunol.**, v. 163, n. 1, p. 1-5, 1999.

YOSHIMURA, A.; NAKA, T.; KUBO, M. SOCS proteins, cytokine signaling and immune regulation. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 7, n. 6, p. 454-465, 2007.

YUCEL, O.O.; BERKER, E.; GARIBOGLU, S.; OTLU, H. Interleukin-11, interleukin-1 β , interleukin-12 and the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. **J. Clin. Periodontol.**, v. 35, n. 5, p. 365-370, 2008.

XIE, W. L.; CHIPMAN, J. G.; ROBERTSON, D. L.; ERIKSON, R.; SIMMONS, D. L. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 88, n. 7, p. 2692-2696, 1991.

ZAMBON, J. J.; CHRISTERSSON, L. A.; SLOTS, J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families. **J. Periodontol.**, v. 54, p. 707-711, 1983.

ZAMIR, E.; GEIGER, B. Components of cell-matrix adhesions. **J. Cell Sci.**, v. 114, p. 3577-3579, 2001.

ZHANG, X.; ALNAEELI, M.; SINGH, B.; TENG, Y. T. Involvement of SOCS3 in regulation of CD11c+ dendritic cell-derived osteoclastogenesis and severe alveolar bone loss. **Infect. Immun.**, v. 77, n. 5, p. 2000-2009, 2009.

ZHONG, H.; MAY, M. J.; JIMI, E.; GHOSH, S. The phosphorylation status of nuclear NF-kappa B determines its association with CBP/p300 or HDAC-1. **Mol. Cell.**, v. 9, n. 3, p. 625-636, 2002.

ZYCHLINSKY, A.; PREVOST, M.; SANSONETTI, P. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages. **Nature**, v. 358, n. 6382, p. 167-169, 1992.