

# PERIODONTITT OG REVMATOID ARTRITT

**Masteroppgave i odontologi**

**Vår 2019**

**av Sura Nur Koca og Feyza Zorluoglu**

**Kull H14**



**Det odontologiske fakultet**

**Universitetet i Oslo**

**Veileder:**

Inger Johanne Schytte Blix

Førsteamanuensis – Periodonti

# INNHALDSFORTEGNELSE

<b>FORORD</b> .....	3
<b>INTRODUKSJON</b> .....	4
<b>IMMUNSYSTEMET</b> .....	5
<b>Det Medfødte Immunsystem</b> .....	6
<b>Det Ervervete Immunsystem</b> .....	8
<b>AUTOIMMUNITET</b> .....	10
<b>PERIODONTIUM</b> .....	11
<b>GINGIVA</b> .....	11
<b>NORMALE FINGERLEDD</b> .....	12
<b>FYSIOLOGISK BENREMODELLERING</b> .....	12
<b>PERIODONTITT</b> .....	14
<b>Det orale mikrobiom</b> .....	14
<b>Porphyromonas gingivalis</b> .....	15
<b>Peptidyl-Arginin-Deiminase (PAD)</b> .....	17
<b>Peptidyl Arginin Deiminase fra <i>P. gingivalis</i> (PPAD)</b> .....	17
<b>Patogenesen ved periodontitt</b> .....	18
<b>Modifiserende faktorer</b> .....	19
<b>Genetikk</b> .....	19
<b>REVMATOID ARTRITT</b> .....	20
<b>Generelt om sykdommen</b> .....	20
<b>Symptomer ved RA</b> .....	20
<b>Biomarkører ved RA</b> .....	21
<b>Genetikk</b> .....	22
<b>Den delte epitopen</b> .....	23
<b>Miljøfaktorer</b> .....	24
<b>Patogenesen ved RA</b> .....	24
<b>Behandling av RA</b> .....	27
<b>FORBINDELSEN MELLOM PERIODONTITT OG REVMATOID ARTRITT</b> .....	28
<b>KONKLUSJON</b> .....	32
<b>REFERANSER</b> .....	33

## **FORORD**

I denne masteroppgaven har vi valgt å se nærmere på sammenhengen mellom periodontitt og revmatoid artritt. Det er flere studier som understøtter denne teorien. Bakgrunnen for valget av dette temaet er interessen for mulige sammenhenger mellom periodontitt og andre systemiske sykdommer. Som tannlegestudenter har vi lært at vi ikke bare skal fokusere på den orale helsen til pasientene våre, men også ha kunnskap om deres generelle helse og hvordan det kan ha en innvirkning på den orale helsen og vice versa. Muligheten for en forbindelse mellom kronisk periodontitt og revmatoid artritt har blitt nevnt flere ganger i undervisningen gjennom studietiden, men bakgrunnen for dette har vi ikke gått nærmere inn på. Derfor ønsker vi å se nærmere på bakgrunnen for sammenhengen mellom disse to tilstandene.

En stor takk rettes til vår veileder, førsteamanuensis Inger Johanne Schytte Blix, ved Det odontologiske fakultet, for god oppfølging og veiledning gjennom arbeidet med oppgaven. Vi takker for faglig støtte og tillit underveis.

## INTRODUKSJON

Opp gjennom årene har det vært flere studier som har undersøkt sammenhengen mellom periodontitt og revmatoid artritt. Begge er kroniske, inflammatoriske tilstander som kjennetegnes ved produksjon av proinflammatoriske molekyler som medfører destruksjon av ben. Revmatoid artritt er en såkalt autoimmun sykdom, hvor kroppens egne immunceller angriper leddene og fører gradvis til destruksjon av det. Det rammer kun 0.5-1 % av verdensbefolkningen (1). Periodontitt derimot, er en av verdens mest utbredte kroniske inflammatoriske sykdommer, med en forekomst på omlag 15-30 % i den voksne befolkningen i verden (2). Både kronisk periodontitt og revmatoid artritt debuterer hyppigst mellom 40 og 60 års alderen. De kan imidlertid forekomme hos pasienter i alle aldersgrupper. Individuer med kronisk periodontitt karakteriseres med lettblødende, erytematøs og hoven gingiva, med dype periodontale lommer og alveolart bentap, som ved senere faser kan gi mobile tenner og i verste fall tanntap (3). Pasientene har en økt blødningstendens ved tannpuss, og ved alvorligere former av sykdommen vil både funksjon og estetikk kunne rammes. Revmatoid artritt derimot, starter ofte med vage symptomer i form av hevelse, smerte, ømhet, varme og morgenstivhet i de små leddene i kroppen. Hverdagslige gjøremål slik som tannbørsting kan affiseres ved aktive perioder av sykdommen, noe som igjen vil kunne påvirke den orale hygien. Både revmatoid artritt og periodontitt er multifaktorielle sykdommer, som deler flere fellestrekk ved patofysiologien. Kronisk periodontitt oppstår som følge av en dysbiose i den orale mikrobiota (4), hvor immunsystemet aktiveres og starter en inflammatorisk respons i periodontiet. Etiologien til RA er fortsatt ikke fullstendig kartlagt, men det er trolig en kombinasjon av genetiske og miljømessige faktorer som fører til nedbrytning av immunologisk toleranse. Dette medfører aktivering av en kaskade med signalmolekyler som gir frigjøring av proinflammatoriske faktorer, noe som resulterer i økt osteoklastogenese og dermed destruksjon av ben.

I denne oppgaven ønsker vi å se på bakgrunnen for sammenhengen mellom periodontitt og revmatoid artritt, dette ved å gå gjennom relevante originalartikler publisert på PubMed i løpet av de siste 10 årene. På PubMed ble det brukt følgende søkeord «periodontitis and rheumatoid arthritis», og relevante review-artikler ble valgt.

## **IMMUNSYSTEMET**

For å kunne forstå immunologien ved periodontitt og revmatoid artritt, er vi først og fremst nødt til å se nærmere på immunsystemet og dets funksjon. Immunsystemet er kroppens naturlige forsvar mot infeksjose agens. Noen ganger kan det gå galt – ved autoimmunitet er det utløsende agens kroppens egne molekyler. Det inndeles i to hoveddeler: det medfødte- og det ervervede immunsystemet. Det medfødte, uspesifikke immunforsvaret utgjør første- og andrelinjeforsvaret mot fremmede antigener, og består av hud- og slimhinnebarrierer samt medfødte immunceller. De medfødte cellene inkluderer fagocytterende celler og NK-celler (natural killer cells). I tillegg utgjør komplementsystemet, som består av en rekke proteiner, en viktig del av det medfødte forsvaret. Dersom det medfødte immunforsvaret ikke klarer å beskytte kroppen mot inntrengte mikroorganismer, vil det ervervede aktiveres og prøve å ta hånd om problemet. Det ervervede, spesifikke immunforsvaret består av celler kalt lymfocytter. Disse inndeles i to hovedtyper; B-lymfocytter og T-lymfocytter. B-cellene overvåker det ekstracellulære miljøet ved hjelp av antistoffer, kalt immunglobulin, på deres overflate. T-cellene derimot, har som oppgave å overvåke det intracellulære miljøet. Dette gjør de ved å kommunisere med spesifikke molekyler kalt, HLA-molekyler, som informerer T-cellene om hva som finnes inne i cellene. Dette omtales i nærmere detalj senere (5).

## **CYTOKINER**

Det medfødte og det ervervede immunsystemet blir styrt av en rekke molekyler kalt cytokiner. Dette er små proteiner som produseres og sekreses av flere celler, og fungerer som intercellulære signalmolekyler. Cytokiner binder seg til spesifikke reseptorer på overflaten til ulike celler i immunsystemet, såkalte cytokinreseptorer. Cytokiner som er involvert i signaleringen mellom cellene i immunsystemet er interleukiner, interferoner, tumor nekrose faktor (TNF), koloni-stimulerende faktor og kjemokiner. De kan enten ha en pro-inflammatorisk funksjon, slik som IL-1 $\beta$ , IL-6 og TNF- $\alpha$ , eller anti-inflammatorisk funksjon, som involverer IL-4, IL10, IL-13 og INF $\gamma$  (6). Proinflammatoriske cytokiner produseres hovedsakelig av aktiverte makrofager, og deres funksjon er å oppregulere inflammatoriske reaksjoner. Anti-inflammatoriske cytokiner derimot, kontrollerer de pro-inflammatoriske cytokin responsene.

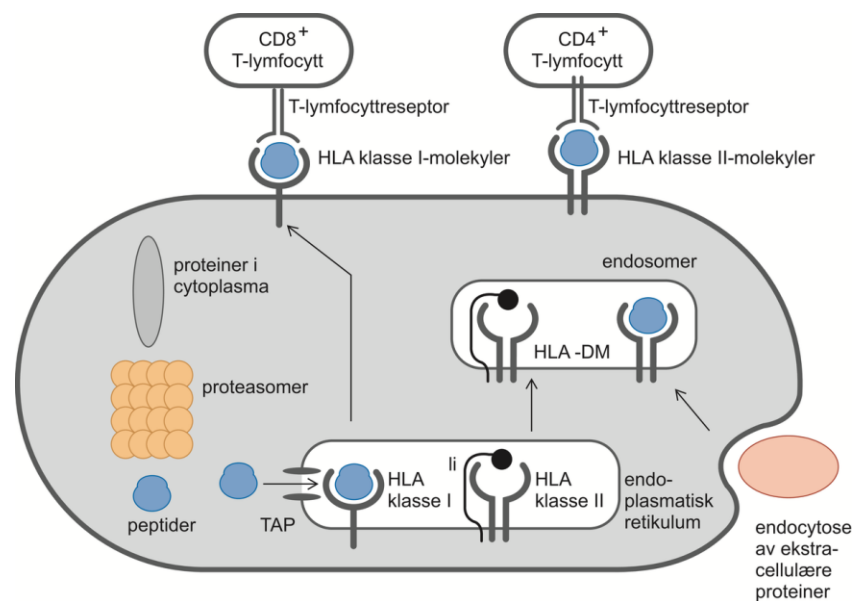
## DET MEDFØDTE IMMUNSYSTEM

Ved periodontitt vil bakterier aktivere det medfødte immunsystemet gjennom spesifikke repeterende molekyler på deres overflate, kalt Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs). Disse gjenkjennes av reseptorer på de medfødte leukocytene, kalt Pattern Recognizing Receptors (PRRs). Den mest sentrale av disse reseptorene hos mennesker er Toll-liknende reseptorer (TLR), men også Nucleotide Oligomerization Domain reseptorer (NOD) og mannosereseptorer. Når cellene som tilhører det medfødte immunforsvaret, stimuleres via disse reseptorene, begynner de å produsere proinflammatoriske cytokiner. I tillegg vil patogenene aktivere komplementsystemet, som bidrar til forsterkning av immunreaksjonen (5).

Celler i det medfødte immunsystemet omfatter nøytrofile-, eosinofile- og basofile granulocytter, monocytter, mastceller, makrofager, dendritiske celler og NK-celler. Nøytrofile granulocytter er drepeceller som blir tilkalt fra blodet ved behov, og som finnes i sirkulasjonen til enhver tid. Ved en bakteriell infeksjon vil de raskt migrere til det infiserte vevet via en prosess kalt kjemotakse. I det infiserte vevet vil det frigjøres en rekke proinflammatoriske molekyler, kalt kjemokiner, slik som TNF og IL-8. Disse øker ekspresjonen av adhesjonsmolekyler på endotelceller langs blodkar og dette rekrutterer flere celler til vevet. Nøytrofiler produserer også ulike proinflammatoriske cytokiner, slik som IL-1 og IL-17. IL-17 gir igjen produksjon av IL-8. IL-8 er en viktig stimulus for produksjon av NET (neutrophil extracellular traps) fra nøytrofiler. Dette er en ekstracellulær, matriks-lignende struktur bestående av DNA-tråder fra cellekjernen, intracellulære granuler og antimikrobielle peptider, som forhindrer bakterier i å spre seg (7).

Etter hvert vil monocytter migrere fra sirkulasjonen og til infeksjonsstedet, hvor de vil modnes og differensieres til makrofager. Makrofager er fagocytterende celler som spiller en avgjørende rolle i immunsystemet. Disse vevsresistente cellene kommer fra benmarg og befinner seg i hud og slimhinner. De har som hovedfunksjon å hindre at inntrengere får etablert seg i bindevevet. I tillegg er makrofager en av de viktigste antigenpresenterende celler (APCs). De kan presentere antigen, fragmenter fra patogener, på sin overflate via såkalte HLA II-molekyler. Antigenet blir gjenkjent av T-hjelpeceller ( $T_h$ -celler), som skiller ut kjemiske stoffer for å aktivere andre celler som B-celler. T-hjelpeceller produserer cytokinet  $INF-\gamma$  som er nødvendig for å holde makrofager aktive. Aktiverte makrofager skiller ut pro-inflammatoriske cytokiner som IL-1, IL-6 og  $TNF-\alpha$ , og IL-8 og IL-12. Disse vil påvirke andre celler i immunsystemet igjen. NK celler frigjør cytokiner som  $IFN-\gamma$  og  $TNF-\alpha$ , som påvirker makrofager og dendritiske celler og forsterker immunresponsen (8).

Dendritiske celler (DC) er bindeleddet mellom det medfødte og det ervervede immunsystemet. Disse cellene er vevsresistente, og er de viktigste antigen-presenterende celler i starten av en infeksjon. Når det medfødte immunforsvaret ikke greier å kvitte seg med infeksjonen, tilkaller de hjelp via DC. For å forstå deres antigen-presentere funksjon, må vi se nærmere på MHC-molekyler. Dette er proteiner som befinner seg på celleoverflaten og er ansvarlig for reguleringen av immunsystemet. MHC er en artsuavhengig betegnelse som kan benyttes om alle arter som har slike gener. Hos mennesket blir MHC kalt Humane Leukocyt-antigener, HLA. Vi skiller mellom HLA klasse I, som sitter på overflaten av nesten alle celler i kroppen, og HLA klasse II-molekyler, som finnes på overflaten til B-lymfocytter, DC og makrofager (9). HLA klasse I-molekylene har som oppgave å presentere peptider fra proteiner som blir produsert i cellens cytosol til  $CD8^+$  T-celler (cytotoksiske T-celler). Mens HLA klasse II-molekyler presenterer peptider fra proteiner som blir tatt opp i cellen ved endocytose, som opprinnelig var ekstracellulære proteiner (10). Peptidet blir presentert til  $CD4^+$  T-celler (T-hjelpeceller). Hvis immunsystemet ikke gjenkjenner peptidet, vil det bli oppdaget som et fremmed peptid, og det vil utløse en immunrespons (9).



**Figur 1.** En illustrasjon som viser at HLA klasse I-molekyler og HLA klasse-II molekyler syntetiseres i ER, og fraktes deretter til celleoverflaten hvor de blir vist fram til  $CD4^+$  og  $CD8^+$  T-celler (11).

Dendritiske celler vil respondere på PAMPs på overflaten til mikroorganismer via PRRs. Aktiverte DC vandrer deretter til regionale lymfeknuter med bearbeidet antigen på deres celleoverflate. På samme måte som makrofager, har de evnen til å fagocyttere ekstracellulære patogener, og presentere antigener på HLA klasse II molekyler til naive  $T_h$ -celler i lymfeknuten. DC samler informasjon om situasjonen på infeksjonsstedet, om hvilken type infeksjon vi har, gjennom PRRs og vet da hvilke cytokiner de skal lage for å aktivere den riktige delen av det spesifikke systemet (T- og B-celler).

Dermed vil de produsere de våpen som skal til for å hjelpe det medfødte immunforsvaret med å destruere inntrengeren. Naive  $T_h$ -celler som er spesifikke for de spesielle antigenene DC presenterer for dem, blir aktivert og drar til infeksjonsstedet for å sprite opp makrofagene (12).

## **DET ERVERVETE IMMUNSYSTEM**

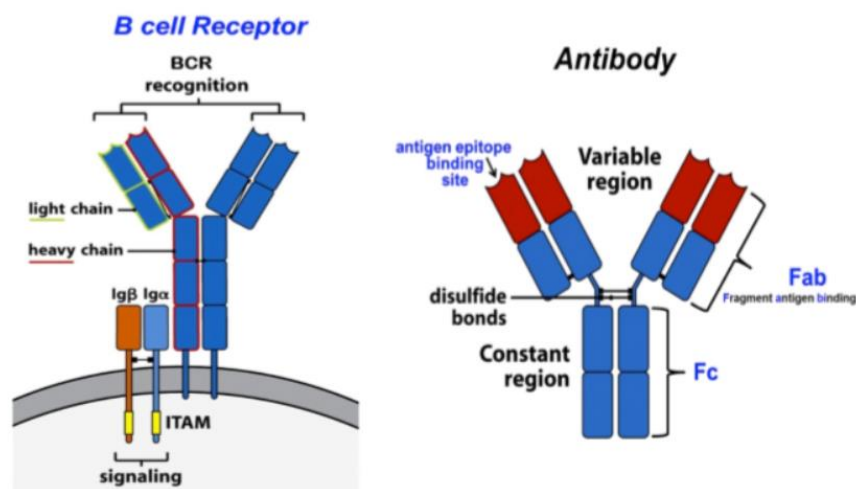
Det ervervete immunsystemet har en viktig rolle i periodontitt og RA, da de er involvert i patogenesen. T-lymfocytene er blant en av de viktigste cellene i det ervervede immunforsvaret. Det er tre ulike hovedtyper av T-celler: T-hjelpeceller ( $CD4^+$ ), cytotoksiske T-celler ( $CD8^+$ ) og regulatoriske T-celler ( $T_{reg}$ -celler). Disse cellene dannes i beinmargen, mens modningen foregår i thymus. Når en umoden  $CD4^+$   $T_h$ -celle blir presentert for et antigen av APCs, kan den umodne T-cellen differensiere til ulike  $T_h$ -celletyper, avhengig av hvilke cytokiner som blir produsert. Modne T-celler vandrer ut i sirkulasjonssystemet, for videre transport til kroppens ulike vev. T-cellene har T-cellereseptorer (TCR) som gjenkjenner spesifikke antigener bundet til HLA på overflaten av APCs, og vil binde seg til disse. Det vil medføre aktivering av T-cellene (13).

Prolifererende  $T_h$ -celler som utvikler seg til effektor-T-celler, skiller seg i to hovedtyper;  $T_h1$ - og  $T_h2$ -celler.  $T_h1$ -celler produserer cytokiner som er med på å organisere forsvaret mot virus og bakterier. Samtidig sørger de for produksjon av  $INF-\gamma$  og  $TNF-\alpha$ , som speeder opp makrofager og holder dem aktive. Disse  $T_h1$ -cellene stimulerer også B-cellene og gjør at de produserer antistoff.  $T_h$ -celler differensieres til  $T_h2$ -celler når APCs frigjør IL-4.  $T_h2$ -cellene er ansvarlig for produksjon av IL-4, IL-5 og IL-13, som spiller en viktig rolle for å forsvare oss mot parasitter og mot ekstracellulære bakterier.  $T_h17$ -celler sekreterer cytokiner slik som IL-17, som mobiliserer immunsystemet til å forsvare oss mot sopp eller ekstracellulære bakterier. IL-17 tiltrekker nøytrofiler til infeksjonsområdet, som hjelper til med å bekjempe en infeksjon (14).

Når kroppen ikke er truet av farlige inntrengere, vil regulatoriske T-celler frigjøre cytokiner som er laget for å holde immunsystemet i ro. Straks trusselen er blitt tatt hånd om er det viktig å slå av, og å kvitte seg med våpnene, som er effektorceller og deres cytokiner. Mekanismer samarbeider for å resette systemet, etter hver infeksjon slik at det vil være klar til å håndtere et eventuelt nytt angrep.  $T_{reg}$ -celler hemmer T-cellenes effektor funksjon, og sekreterer IL-10, et antiinflammatorisk cytokin som hemmer makrofagens funksjon.  $TGF-\beta$  induserer produksjon av flere  $T_{reg}$ -celler. De nedregulerer T-celleresponser og forhindrer også autoimmunitet. Makrofager og DC frigjør  $TGF-\beta$  og IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-21 og IL-23, som gir et miljø som støtter  $T_h17$ -differensiering og undertrykker differensiering av  $T_{reg}$ -celler, og dermed forskyver T-cellehomeostase mot inflammasjon.



B-celler har som hovedfunksjon å produsere antistoffer (immunglobulin). Immunglobulin består av to deler, en som gjenkjenner antigen og en som signaliserer (Figur 2). Genene som koder for den delen som gjenkjenner antigenet er laget ved å mikse og matche gen-segmenter. Dette skjer i benmargen. Vi får en kolleksjon av B-celler med reseptorer som er så forskjellige at de antagelig kan gjenkjenne hvilket som helst organisk molekyl i universet. Når B-cellen blir aktivert med sitt spesifikke antigen, vil cellen begynne å proliferere og lage en klon av identiske antistoffproduserende plasmaceller. Antistoffet er identisk med B-celle reseptoren som ble aktivert. B-celle reseptoren gjenkjenner intakt antigen. Antigenet blir fraktet med lymfen til nærmeste lymfeknute og binder seg her direkte til B-cellen, som har en spesifikk reseptor for nettopp dette antigenet (15). Men, for å kunne være effektiv trenger den hjelp av en T-celle som også har blitt stimulert av peptid/MHC på DC, fra det samme agens som utløste inflammasjonen. B-cellen modnes da i kimsentrene i lymfeknuten, danner en klon av identiske celler som utvikler seg til antistoffproduserende plasmaceller. Antistoffene vil sirkulere i blodet og komme til de infiserte områdene. Noen plasmaceller utvikler seg også lokalt i det infiserte vevet og ligger der og produserer antistoffer. Hvilket antistoff plasmacellene vil produsere, er avhengig av T-celle stimuleringen og hvilke signaler B-cellen mottar i form av cytokiner (13).



**Figur 2.** Illustrerer oppbygningen av immunglobulin, som består av en Fc del og en Fab del, som er antigenbindende del (16).

## AUTOIMMUNITET

Reumatoid artritt er en autoimmun tilstand og periodontitt har flere ganger blitt undersøkt for autoimmune komponenter. Et av det ervervede immunsystemets viktigste egenskaper er evnen til kunne skille mellom kroppens egne strukturer og fremmede molekyler. Modne lymfocytter, T- og B-celler, gjenkjenner og reagerer mot fremmede antigener, men skal ikke respondere på kroppens egne molekyler. Det at det adaptive immunsystemet ikke responderer på egne antigene strukturer, kalles toleranse. Denne toleransen utvikles ved at lymfocytene som har reseptorer som reagerer med såkalte selv-antigener, blir fjernet under modning ved hjelp av forskjellige mekanismer. Dette skjer i de sentrale lymfoide organene, benmarg og tymus. Det vil likevel være noen som unnslipper og som vil ha en viss affinitet for selv-antigener. Disse lymfocytene blir igjen normalt fjernet eller holdt i sjakk av mange forskjellige mekanismer i perifere vev. Dette kan skje ved en funksjonell inaktivering av selvreaktive kloner som måtte bli dannet. Bakgrunnen for dette er at når en lymfocytt stimuleres, det vil si, møter sitt spesifikke antigen, begynner den enten å dele seg og utvikle seg til en effektorcelle eller inaktiveres ved anergi. Ved anergi får ikke cellen den nødvendige stimuleringen som skal til for at den skal utvikle seg til en effektorcelle, og vil dermed bli ødelagt som følge av apoptose. På denne måten blir immunforsvaret forhindret i å reagere, og det vil ikke bli dannet antistoff eller aktiverte T-lymfocytter mot selv-antigenet. T<sub>reg</sub>-celler bidrar også til såkalt selv-toleranse, og disse mekanismene sammen forhindrer at immunforsvaret ikke angriper normale celler og vev i kroppen.

Disse mekanismene fungerer normalt veldig godt, men hvis de blir forstyrret eller dysregulert, kan auto-immunitet bli utviklet, som altså er immunresponser rettet mot kroppens egne celler og vev. Dette kan føre til mange ulike kroniske tilstander, kalt auto-immune sykdommer. Autoimmune responser ligner normale immunresponser mot patogener, ved at de er spesifikt aktivert ved antigener, i dette tilfelle av auto-antigener. De fører til auto-reaktive effektor celler og antistoffproduksjon, såkalt auto-antistoff. Autoimmun sykdom utvikles bare hvis flere av disse kontrollmekanismene sammenfaller slik at man får en vedvarende reaksjon til «selv», som inkluderer at det blir dannet effektorceller og molekyler som ødelegger vev. Selv om mekanismene som fører til dette ikke er fullt kartlagt, så er auto-immunitet betraktet som et resultat av en kombinasjon av genetisk disposisjon, sammenbrudd av naturlige toleranse-mekanismer og et miljø som er trigget av infeksjon. Ved ulike former for traumer, både fysiske og i forbindelse med infeksjoner, kan vev og celler bli ødelagt slik at antigener som normalt ikke har kontakt med immunsystemet, kommer ut i sirkulasjonen. Dermed kan ignorante T-lymfocytter få muligheten til å komme i kontakt med egne proteiner i konsentrasjoner og under betingelser som muliggjør en funksjonell aktivering (17).

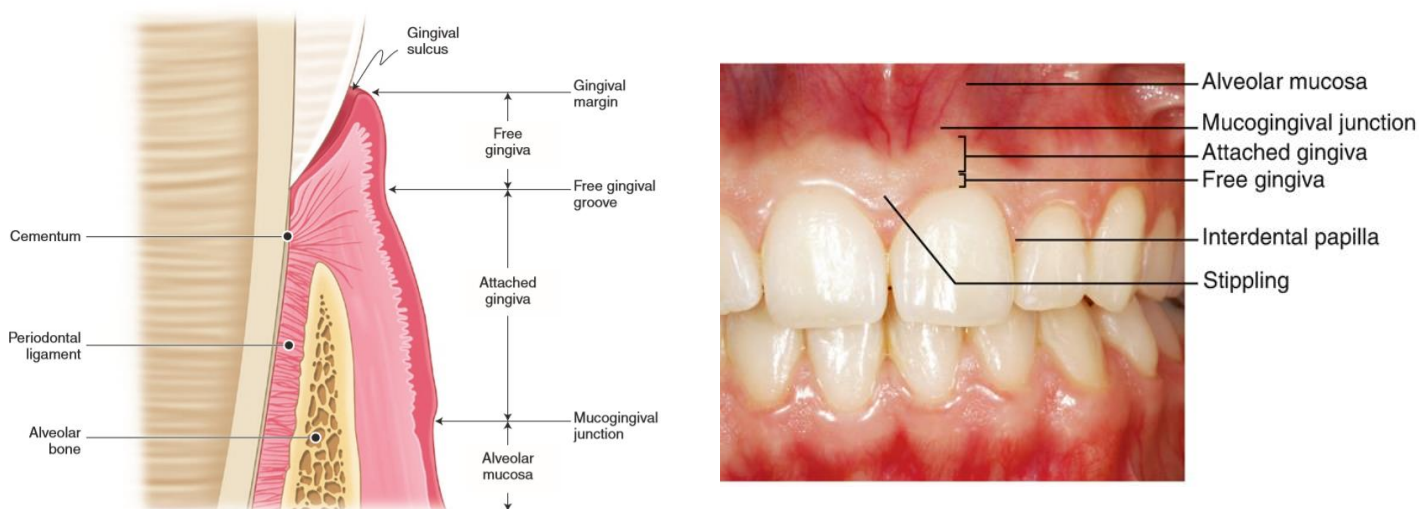
Før vi går videre til patofysiologien ved periodontitt og RA, ønsker vi å se nærmere på normal benfysiologi og normalanatomiske strukturer i periodontiet og i leddet. Dette vil bidra til bedre forståelse av utviklingen og forløpet av sykdommene.

## PERIODONTIUM

Periodontiet utgjør tennenes støtteapparat og består av gingiva, det periodontale ligament (PDL), sementum og alveolarbenet. PDL forbinder sementen på rotoverflaten til det omkringliggende alveolarbenet i maxilla og mandibula. Det består av kollagene fibre kalt sharpeyske fibre, som inkorporeres i hårdvevet. Sementum er mineralisert vev som omgir rot dentinet. Det alveolare benet gjennomgår, som alt annet benvev, en fysiologisk, kontinuerlig remodelleringsprosess. Ved periodontitt vil dette benet som støtter tennene destrueres og i verste fall medføre tap av tenner (18).

## GINGIVA

Gingiva er den delen av periodontiet som dekker alveolarbenet og omgir den cervikale delen av tannen. Figur 3 viser en skisse av de ulike delene av gingiva. Mellom tannkronen og den frie gingiva finner vi en naturlig spalte, kalt gingival sulcus. Like nedenfor gingival sulcus finner vi mufteepitelet (junctional epithelium), som ligger tett inntil tannoverflaten via hemidesmosomer. Den viktigste funksjonen til mufteepitelet er å utgjøre førstelinjeforsvaret mot periodontale patogener. Ved periodontal sykdom vil mufteepitelet bli fortykket og proliferere apikalt, slik at det dannes en lomme. Frisk gingiva er blekrosa, med et matt utseende og en fast konsistens. Mucogingivallinjen adskiller festet gingiva fra alveolar mucosa (18).

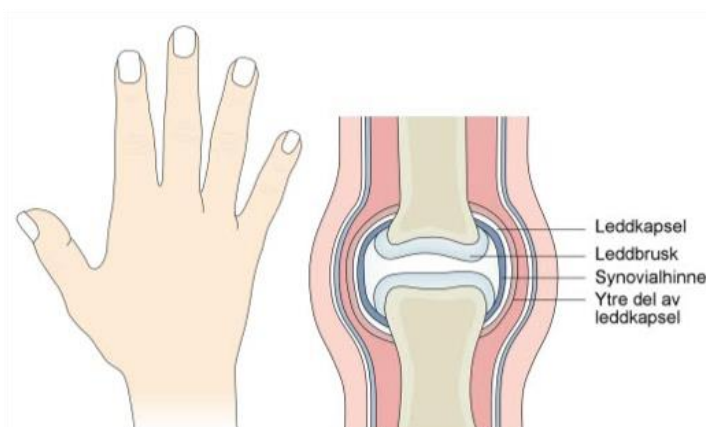


**Figur 3.** En illustrasjon som viser gingivas oppbygning på mikroskopisk og makroskopisk nivå (19).

## NORMALE FINGERLEDD

Et normalt fingerledd består av rørknokler, som ender i leddhodet – epifysen. Knoklene er atskilt med en leddspalte. Leddflatene er kledd med glatt bruskevvev for minimal friksjon. Leddkapselen er dannet av fast bindevev og omgir leddhodene og leddspalten slik at det oppstår et hulrom – leddhulen. Innsiden av leddekapselen er kledd av synovialmembranen som produserer en seig, proteinrik leddvæske (synovialvæske). Væsken smører leddene, gir næring til brusken og bidrar til ytterligere friksjonsreduisering. Normalt synovialt vev har ett til tre lag med celler kalt fibroblastlignende synoviocytter (FLS), med makrofager spedt imellom (20). Vi har, også her, en konstant remodelering av vevet, som tilpasses etter belastningene det utsettes for.

Ved RA vil synovialmembranen være inflammet, og infiltreres av flere immunceller og immunologiske molekyler. Leddene som rammes hyppigst er håndledd og fingerledd, men ledd i knær, albuer, ankler og føtter kan også rammes. I tillegg er det en bilateral affeksjon, det vil si at inflammasjonsprosessen opptrer symmetrisk (20).



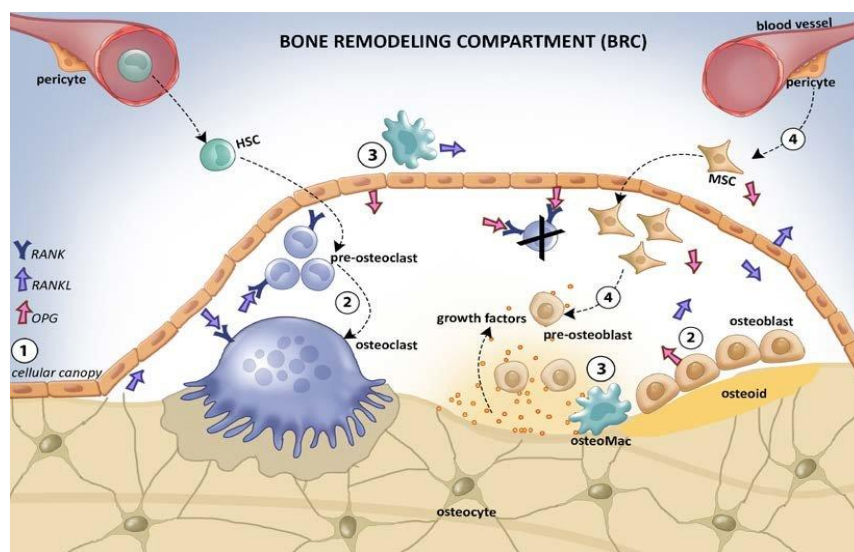
**Figur 4.** Normalanatomi av fingerledd (21).

## FYSIOLOGISK BENREMODELLERING

I alveolarbenet foregår det en konstant fysiologisk remodeleringsprosess som en respons på eksterne krefter, spesielt okklusale. I alle ledd, som i fingerleddene foregår det også en konstant remodelering som er tilpasset etter bruk, slik at knoklene skal tåle de belastningene de er utsatt for. I epifyseskiven produseres også konstant nytt bruskevvev. Det er to hovedtyper av celler som er involvert i benremodelleringen; osteoblaster og osteoklaster, som henholdsvis danner og resorberer den mineraliserte benmatriksen. Osteoblastene produserer ikke-mineralisert osteoid, som etter hvert mineraliseres og gir modent ben. Osteoklastene er de cellene som resorberer ben. Et viktig system i benremodelleringsprosessen er receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) systemet. RANKL er en ligand som binder seg til RANK, en reseptor på

celleoverflaten til osteoklast-forløpere og osteoklaster (18). Denne RANKL/RANK interaksjonen resulterer i osteoklast-differensiering og aktivering, og dermed igangsetting av benresorpsjonen. OPG er et glykoprotein som virker som en antagonist ved at den binder seg til RANK-reseptorene, og dermed hemmer bindingen av RANKL til RANK. Denne antagonist er hovedsakelig produsert av celler i osteoblastlinjen, men den kan også bli produsert av andre celler i benmargen (22). Balansen mellom RANKL/OPG aktiviteten kan dermed enten fremme bendannelse eller benresorpsjon. Når det gjelder lokal regulering av benremodellering, er det en rekke cytokiner og vekstfaktorer som påvirker bencellefunksjoner. Cytokiner som IL-1 $\beta$  og TNF- $\alpha$  regulerer ekspresjonen av RANKL og OPG.

T<sub>h</sub>17-celler har en viktig rolle i den patologiske benresorpsjonsprosessen. APCs vil initiere til differensieringen av T<sub>h</sub>17-celler ved å frigjøre følgende cytokiner; IL-23, IL-6 og TGF- $\beta$ . Ved en inflammasjonsprosess vil de aktiverte T<sub>h</sub>17-celle uttrykke en rekke proinflammatoriske cytokiner, slik som IL-17, IL-21, IL-22 og IL-26 (23) (24). Dette vil tiltrekke nøytrofiler til infeksjonsområdet. Det er spesielt cytokinet IL-17, som har en betydelig rolle i den patologiske resorpsjonsprosessen. IL-17 fører til osteoklastaktivering ved å indukere ekspresjon av RANKL fra osteoblaster. Dermed vil IL-17 indirekte føre til destruksjon av benet (25). I tillegg vil IL-17 aktivere synoviale makrofager i synovialmembranen ved RA til å frigjøre TNF og IL-1 $\beta$ , som initierer osteoklastogenese (26). Ved periodontitt og RA vil inflammasjonen føre til at dette systemet forstyrres ved at blant annet nivåene av IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$ , RANKL øker, mens nivået av OPG synker. Dette gir aktivering av osteoklaster via RANK, noe som resulterer i bentap.



**Figur 5.** En illustrasjon som viser fysiologisk benremodellering. Denne prosessen kommer i ubalanse ved periodontitt og revmatoid artritt (27).

# PERIODONTITT

## DET ORALE MIKROBIOM

Det er identifisert over 700 forskjellige bakteriearter i munnhulen (28). Disse bakteriene vil ved normale forhold leve i symbiose med hverandre. Dersom likevekten mellom bakteriene forskyves, kan det føre til utvikling av periodontal sykdom. Løe og medarbeidere viste med sin artikkel «Experimental Gingivitis in Man» (1965) at når man samler plakk på en ren tann, vil det i løpet av noen få dager utvikles et plakk som hovedsakelig består av gram-positive kokker og små staver. Etter ytterligere noen dager utvikler dette plaket seg videre og man finner små mengder gram-negative staver i tillegg. Etter som dagene går, finner man en mer og mer kompleks flora med større andel gram-negative staver og spirocheter. Det tar omtrent 21 dager før man ser tegn på gingivitt. Denne gingivitten kan holde seg stabil i lang tid, men hos noen individer kan den utvikle seg til en kronisk periodontitt, med tap av støttevev. Hvordan en relativt uskyldig gingivitt kan utvikle seg til en kronisk periodontitt vet man ikke sikkert. En hypotese går ut på at det såkalte oransje kompleks av bakterier kan ha betydning. Dette inkluderer gram-negative anaerobe bakterier, som *Fusobacterium nucleatum* og *Prevotella intermedia*. Når bakterier i det oransje komplekset er etablert, kan disse bakteriene skape en tilstand i gingiva som kan legge til rette for at man får oppvekst av bakterier man har gruppert og kalt det røde komplekset. I det røde komplekset finner vi *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* og *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*) (29) som også er gram-negative, men obligat anaerobe bakterier. Disse bakteriene kan gjøre at balansen i den etablerte biofilmen blir forstyrret, noe som fører til at man får et økopatologisk skift i det eksisterende plaket. En annen gram-negativ periodontal bakterie, såkalt *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a.*), har lenge vært assosiert med kronisk og aggressiv periodontitt (30). Det er ikke alltid immunsystemet kan bekjempe disse bakteriene. Når bakteriene forankres i den dysbiotiske biofilmen, vil de være resistente mot fagocytter og bakteriedrepende proteiner, peptider og reaktive oksygenradikaler, dermed blir det vanskelig for immunsystemet å utrydde dem. Dette fører til utvikling av en kronisk inflammatorisk reaksjon med irreversible skader på det periodontale vevet.

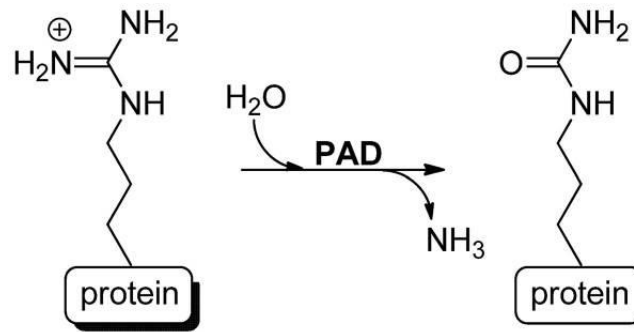
## **PORPHYROMONAS GINGIVALIS**

*Porphyromonas gingivalis* er en såkalt asakkarolytisk bakterie, det vil si en bakterie som er avhengig av nitrogenholdige substrater for overlevelse og vekst. Denne bakterien er utpekt som en mulig kandidat når det gjelder sammenhengen mellom RA og periodontitt. Bakterien er også satt i forbindelse med andre systemiske sykdommer som aterosklerose og Alzheimers sykdom (31).

*P. gingivalis* har flere virulensfaktorer som kan trenge inn i gingiva og bidra til vevsødeleggelse i forbindelse med induksjon av inflammasjon. Den har et stort utvalg av PAMPs, som inkluderer lipopolysakkarid (LPS), fimbriae (adhesjonsmolekyler på bakterieveggen), gingipainer (proteaser) og ekstracellulære hydrolytiske enzymer (32). Gingipainer som er cysteinproteaser, er blant de viktigste virulensfaktorene til *P. gingivalis*. Den produserer to typer cysteinproteaser: lysin-spesifikk gingipain K (Kgp) og arginin-spesifikk gingipain RgpA og RgpB. Dette gjør at bakterien kan bidra til destruksjon av det periodontale vevet, både direkte og indirekte ved å modulere vertens inflammatoriske respons.

## **MULIGE MEKANISMER FOR DANNELSE AV AUTOANTIGENER**

En mekanisme som kan føre til at i utgangspunktet ignorante lymfocytter kan bli aktivert, er hvis tilgangen til eller formen på selv-antigener blir forandret. Kroppens proteiner gjennomgår posttranslasjonelle modifikasjoner som en del av normale fysiologiske prosesser. Dette foregår lokalt i vevene, etter at proteiner er dannet. Slike endrede proteinstrukturer er ikke nødvendigvis til stede i primære lymfoide organer under induksjon av sentral toleranse. Dermed har det blitt vist at vi kan få autoreaktivitet rettet mot denne typen endringer av kroppens egne molekyler. Disse modifikasjonene kan bestå i at aminosyrer blir fosforylert, acylert, deamidert, glykosylert, citrullinert eller myristoylert (17). Ved citrullinering vil aminosyren arginin blir omdannet til citrullin, en annen aminosyre. Citrullinering er viktig ved blant annet epitelial differensiering, glykosylering, lipidering, regulering av genuttrykk, apoptose og inflammasjonsprosesser (33). Citrullinering skjer ved at den primære ketamin-gruppen i arginin (=NH) erstattes av en keton-gruppe (=O), også kalt deaminering (Figur 6). Ved nøytral pH er arginin positivt ladet, mens citrullin har ingen ladning ved nøytral pH. Fritt arginin blir deaminert av enzymer kalt arginin-deaminaser (ADI), mens det vi skal se på er arginin som inngår i proteiner. De deamineres av et annet enzym, kalt peptidyl-arginin-deiminase (PAD).



**Figur 6.** Illustrasjon av citrullinering, hvor ketamin-gruppen (=NH) erstattes av keton-gruppe (=O).

Når et protein blir modifisert, kan det føre til at den tredimensjonale strukturen blir endret. Hvis dette igjen fører til at proteinfoldningsmønsteret endres, kan interaksjonen med naboproteiner og funksjonen til proteinet påvirkes (34). Dersom det oppstår så store forandringer at immunforsvaret ikke kjenner dem igjen som egne, såkalte neo-antigener, vil det genereres en immunrespons via aktivering av PRRs (31). Det er fire citrullinerte antigener som er velkjente ved RA; fibrinogen, et protein som finnes oppløst i blodet og som har en viktig funksjon ved koagulasjon, vimentin, et strukturelt protein som er av typen III intermediært filament, kollagen type II, som finnes i bindevev og er hovedbestanddelen i bruskk og leddbrusk, og  $\alpha$ -enolase, et glykolytisk enzym som uttrykkes i nesten alle vev. Av disse er citrullinert vimentin og  $\alpha$ -enolase svært spesifikke for denne sykdommen (35) (36).

I det periodontale epitelet er citrullinering også en vanlig fysiologisk prosess, men man finner citrullinering i periodontalt bindevev bare i forbindelse med en inflammasjonsprosess. Det støttes ved at det har blitt rapportert økte mengder av citrullinerte proteiner i periodontalt bindevev ved periodontitt, sammenlignet med friskt periodontium (37). Citrullinerte proteiner ved periodontitt har hovedsakelig blitt påvist i inflammatoriske celler, endotelceller og fibroblastlignende celler i bindevevet i gingiva (38). Vimentin produseres i epitel- og mesenkymceller (39) og det finnes rikelig i periodontalligamentet (PDL) (40) og i bindevevet i periodontiet (41). Hos følsomme individer, det vil si individer som er genetisk predisponert og/eller utsatt for visse miljøfaktorer, kan citrullinering initiere en kaskade av reaksjoner som leder til induksjon av RA (42) (43) (44).



## ENZYMER SOM KATALYSERER CITRULLINERING

### PEPTIDYL-ARGININ-DEIMINASE (PAD)

Enzymet som katalyserer normal citrullinering er Peptidyl-Arginin-Deiminase (PAD). Hos mennesket er det blitt identifisert fem forskjellige PAD-enzymmer; PAD1, PAD2, PAD3, PAD4 og PAD6. PAD1 og PAD3 uttrykkes hovedsakelig i epidermis og hårfollikler, PAD2 finnes i vev slik som muskel-, hematopoietiske- og hjerne celler, og PAD4 finnes hovedsakelig i hematopoietiske celler (34). I forbindelse med RA er PAD2 og PAD4 spesielt relevante. De er funnet i synovialmembranen (45), i celler i synovialvæsken (46) og ekstracellulært i synovialvæsken (47). Både ved periodontitt og revmatoid artritt har det blitt rapportert overekspresjon og økt aktivitet av disse enzymene (48). Som ved RA, er det spesielt aktivitet av PAD2 og PAD4 man finner i gingivalvevet hos pasienter med periodontitt (38).

### PEPTIDYL-ARGININ-DEIMINASE FRA *P. GINGIVALIS* (PPAD)

*P. gingivalis* har evnen til å produsere PAD, såkalt *P. gingivalis*-avledet-Peptidyl-Arginin-Deiminase (PPAD). Dette er et enzym som kan citrullinere proteiner, og kan ved dette spille en rolle ved patogenesen til RA (49). *P. gingivalis* er unik ved at den er den eneste kjente bakterien som kan uttrykke dette enzymet (50). Det er vist at PPAD kan katalysere omdannelsen av arginin til citrullin i humane peptider, som humane  $\alpha$ -enolasepeptider, fibrinogen og vimentin (51). PPAD-enzymet skiller seg betydelig fra human PAD, fordi den er aktiv ved høyere pH og krever ikke kalsium som PAD, som trenger høye konsentrasjoner av kalsium for å være aktivt. PPAD vil i tillegg citrullinere fritt arginin, mens humane PAD altså mangler denne egenskapen (34). Denne aktiviteten er mulig fordi *P. gingivalis* har evne til å danne gingipainer. Disse kan først klippe proteinkjeder, slik at det dannes peptider og proteinfragmenter, og det kan føre til at arginindelen eksponeres og kan citrullineres av PPAD.

*P. gingivalis* har bakterielle adhesiner som fimbriae og proteinaser (52) på overflaten, som kan binde seg til vertsproteiner. PPAD er også lokalisert på bakterieoverflaten, noe som muliggjør en effektiv citrullinering av vertspoteinene (34). Studier har påvist PPAD (53) og gingipainer (54) i gingivalvæsken hos både pasienter med RA og pasienter med periodontitt, og disse enzymene har da mulighet til å citrullinere substrater som fibrinogen (45) og  $\alpha$ -enolase, som finnes i gingivas bindevev, og dermed gi produksjon av auto-antistoffer. I tillegg kan PPAD modulere inflammasjonen i det infiserte periodontiet, ved å forårsake citrullinering av arginin i bradykinin (55) og C5a anafylatoksin (56), som påvirker deres aktivitet. PPAD kan også bidra til produksjon av prostaglandiner i infiserte fibroblaster (51), noe som kan forverre en inflammasjon i periodontiet. PPAD kan altså enten virke direkte, ved produksjon av citrullinerte epitoper, eller indirekte ved å

oppretholde inflammasjoner i periodontalt vev. Ved periodontal inflammasjon kan *P. gingivalis* og/eller PPAD komme over i blodbanen, og ved det gi muligheten for at enzymet kan gi citrullinering av proteiner i andre deler av kroppen (33). Det kan være en mulig nøkkelforbindelse mellom periodontitt og RA.

## **PATOGENESEN VED PERIODONTITT**

Selv om de orale bakteriene er en del av vår normalflora, vil en biofilm på tennene som ligger i kontakt med det gingivale vevet, fører til gingivitt, som er en reversibel tilstand. Som ved enhver inflammasjonstilstand vil epitelceller og andre residente leukocytter fra det medfødte immunforsvaret reagere på bakteriekomponenter via TLR-reseptorer, og frigjøre pro-inflammatoriske cytokiner. Dette sammen med aktivering av komplementfaktorene C3a og C5a, gjør at vi får økt permeabilitet i karene i gingiva. Avstanden mellom endotelcellene vil øke, og større molekyler og leukocytter kan passere gjennom karveggen og ut i vevet.

I tillegg vil mastceller og andre residente celler frigjøre en rekke cytokiner, slik som TNF- $\alpha$ , som gir økt migrasjon av nøytrofiler til vevet. Nøytrofiler frigjør deres lysosomale innhold i gingival sulcus, og disse kan gi destruksjon av bindevevet. Som nevnt tidligere, vil nøytrofiler produsere pro-inflammatoriske cytokiner og NET. Samtidig kan nøytrofiler frigjøre en rekke faktorer slik som reaktive oksygen radikaler, kollagenase og andre proteaser (35), som vil kunne skade det infiserte vevet.

Infiltratet består hovedsakelig av T-celler, med et flertall av CD4+ T-celler, dendritiske celler og fagocyterende makrofager. T-celler aktiveres av DC og vandrer til det inflammerte gingivale vevet (37). De aktiverte CD4+ T-cellene vil produsere INF- $\gamma$ , som øker aktiviteten til nøytrofiler og makrofager. Dersom bakteriebelegget på tennene ikke fjernes, vil infiltratet av lymfocytter og plasmaceller i periodontalt vev øke (57). Plasmacellene vil etterhvert utgjøre hovedandelen av infiltratet. Nedbrytingen av bindevevet fører til tap av feste rundt tannen, og som et resultat migrerer mufteepitelet i apikal retning, og danner dermed såkalt periodontal lomme (3) (58). Samtidig vil matrise metalloproteinaser (MMP) frigjøres, enzymer som gir ødeleggelse av periodontiet og gir dypere periodontal lomme. Økt permeabilitet av lommeepitelet gjør det mulig for bakterielle produkter å trenge inn i vevet, og dette gir en kontinuerlig cytokinproduksjon som opprettholder inflammasjonsprosessen i vevet. Denne tilstanden kalles en etablert lesjon, og er en slags overgangslesjon mellom gingivitt og kronisk periodontitt. Dette kan holde seg stabil over lang tid, altså uten irreversibelt tap av støttevev. Men, i noen tilfeller kan denne tilstanden utvikle seg til en periodontitt. Vi vet ikke sikkert hvorfor dette skjer, da man finner de samme cellene som ved etablert lesjon. Derimot vet vi at dysregulering av RANKL/OPG systemet er viktige også her når det gjelder

den periodontale bennedbrytningen. Studier har vist at IL-17 og RANKL blir overregulert mens IL-10 blir nedregulert i aktive periodontale lesjoner (59). Etter hvert som lesjonen utvikler seg, blir alveolart bentap tydelig (60).

## **MODIFISERENDE FAKTORER**

Periodontitt er en kompleks sykdom med multifaktoriell etiologi. Det er en kronisk inflammatorisk lidelse som påvirkes av både genetiske og miljømessige faktorer slik som oral hygiene, alder, røyking, stress og systemiske sykdommer (61). Røyking gir større risiko for utvikling av periodontal sykdom ved at produksjonen av proteolytiske enzymer øker, fibroblaster destrueres og antall T-celler øker. Dette gir destruksjon av periodontiet, og samtidig øker det sykdomsprogresjonen (62). Andre risikofaktorer ved periodontal sykdom, er ukontrollert diabetes mellitus og kardiovaskulære sykdommer, som flere studier har rapportert assosiasjon til (63) (64). Stress er en annen faktor som er assosiert med dårlig oral hygiene, nedsatt immunforsvar og er potensielt økt risiko for periodontitt (65).

## **GENETIKK**

Gener som kan forekomme i forskjellige varianter i normalbefolkningen kalles alleler, eller allele gener. Det betegnes som polymorfisme. Det har blitt påvist polymorfismer ved flere ledd i tilknytning til periodontitt (66). Dette innebærer blant annet polymorfisme av gener som koder for cytokiner som IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  og IL-10, og gener for inflammatoriske mediatorer som MMP-3 og MMP-9 (67). I tillegg har det blitt funnet polymorfismer i reseptorer i det medfødte immunsystemet, som for eksempel TLR2 og TLR4. Polymorfisme relatert til HLA-genet har også blitt rapportert ved periodontitt. Studier har dokumentert assosiasjoner mellom HLA-antigener og periodontitt (68). En meta-analyse viste at HLA klasse I molekyler av typen HLA-A9 og HLA-B15, induserte økt mottakelighet for aggressiv periodontitt (69). En annen studie har påvist at HLA-DRB1, HLA-DQB1 og HLA-DR4, og deres subgrupper er forbundet med periodontitt (66, 70). Imidlertid mangler det tilstrekkelig med studier som kan underbygge denne assosiasjonen (71).

# REVMATOID ARTRITT

## GENERELT OM SYKDOMMEN

På samme måte som periodontitt, er revmatoid artritt en kronisk, inflammatorisk tilstand, hvor kroppens immunforsvar feilaktig angriper leddene i kroppen. Dette skaper en inflammasjonsprosess i leddene, som opprettholdes av kroppens egne antistoffer og immunceller – en såkalt autoimmun tilstand. RA er en sykdom som ikke kan kureres ved behandling, men behandling har en symptomlindrende, forebyggende og beskyttende funksjon i leddene. Tilstanden kan føre til permanent funksjonshemming og påvirker pasientenes livskvalitet i varierende grad.

## SYMPTOMER VED RA

Vanlige symptomer inkluderer stive ledd, smerter og hevelse. Stivheten oppstår spesielt om morgenen, mens de andre symptomene øker ofte i løpet av dagen. Noen opplever en generell følelse av å være uvel. Andre symptomer ved RA er tap av funksjon og mobilitet, vekttap, muskelsmerter og svakhet. En følelse av utmattelse og mangel på overskudd er typisk. I tillegg kan det oppstå opphovning av huden; økt væske i leddet gjør det bløt og ømt. Rødhhet og varme relatert til inflammasjonsprosessen, er også symptomer som kan oppstå i leddene (72). Noen pasienter opplever også symptomer i andre organsystemer, slik som øyne, hud, hjerte, nyrer, nervesystemet, fordøyelsessystemet eller lunger. Derfor kalles tilstanden ofte for en systemisk lidelse.

Smerter og dysfunksjon i forbindelse med denne auto-immune sykdommen kan gi utfordringer i forbindelse med hverdagslige gjøremål, slik som blant annet opprettholdelse av en god oral hygiene. Sykdomsaktiviteten ved RA måles ved hjelp av DAS28 (disease activity score) (73). Tallet beregnes ut fra antall hovne og ømme ledd, senkningen (SR) og pasientens egen vurdering av sin tilstand (74).



**Figur 7.** Et bilde av fingrene til en pasient som er rammet av revmatoid artritt. Svanehalsforandringer av de ytterste leddene er karakteristisk (75).

## BIOMARKØRER VED RA

RA diagnostiseres først og fremst ved hjelp av et kriteriesystem basert på kliniske symptomer og funn, men det er flere reumatoide sykdommer som i starten av en sykdomsutvikling kan gi lignende symptomer. Sykdommen kan gi irreversible leddskader, så det er viktig å få satt en riktig diagnose så tidlig som mulig. Den første biomarkøren man fant er revmatoid faktor (RF). Dette er en viktig serologiske test for diagnose og prediksjon av RA (76). Det er polyklonale autoantistoffer som binder seg til den konstante regionen av Fc-fragmentet i immunglobulin, det vil si den delen av antistoffet som interagerer med reseptorer på cellenes overflate. Noen auto-antistoffer er til stede i store mengder, men da vanligvis i en ikke-immunogen form. IgG er et godt eksempel, fordi de finnes i store mengder i blod og i ekstracellulær væske. B-celler som er spesifikke for den konstante regionen av IgG er vanligvis ikke aktivert fordi IgG er monomerisk og kan derfor ikke kryssreagere med B-celle reseptorer. Men, når vi får dannet immunkomplekser som følge av infeksjon vil det kunne være nok IgG i en multivalent form til at en respons i ellers ignorante B celler responderer. Høye nivåer av RF i blodet blir ofte assosiert med RA, men spesifisiteten er dårlig. Kun 25 % av de som har positiv RF, har RA. Flere individer uten RA kan ha positiv RF og individer med andre auto-immune sykdommer kan ha normale nivåer av RF. Senere har et annet auto-antistoffsystem, Anti-Citrullinert Protein-Antistoff (ACPA), også kalt anti-cyklisk citrullinerte proteiner (anti-CCP), som er antistoffer mot syklisk citrullinerte peptider, funnet å ha høyere spesifisitet som biomarkør ved RA, enn revmatoid faktor. Det finnes forskjellige isotyper av ACPA, slik som IgG, IgA og IgM, hvor IgG er dominerende hos pasienter med RA (73).

I en studie kunne ACPA detekteres i serum hos 60-80 % av RA pasientene, med en spesifisitet på 85-99 % (77), og i en annen studie var spesifisiteten på 95-98 % . Det vil si at de fleste pasienter med RA, produserer ACPA, og deres tilstedeværelse har den høyeste prediktive verdien for utvikling av RA. Hvis man i tillegg finner tilstedeværelse av RF, kan det tyde på en økt risiko for sykdomsutviklingen (78). Disse auto-antistoffene kan være tilstede før revmatoid artritt blir symptomatisk (79). En studie viser at i sera fra noen pasienter kunne ACPA bli funnet hele 18 år før sykdomsutbrudd (80) . Dette kan indikere at det initiale tapet av immuntoleranse mot citrullinerte proteiner, kan skyldes en inflammatorisk reaksjon som oppstår utenfor leddet (81).

Tilstedeværelsen av ACPA er assosiert med alvorligere symptomer, vevsødeleggelse og økt dødelighet (82) (83). det vil si at det er korrelert med sykdomsgraden av RA (34). Pasienter med ACPA-positiv sykdom har ofte mer aggressiv sykdom og en mindre gunstig prognose enn de med ACPA-negativ sykdom (84). Dette skyldes trolig dannelse av immunkomplekser av ACPA med citrullinholdige antigener, og påfølgende binding av RF, som kan føre til større

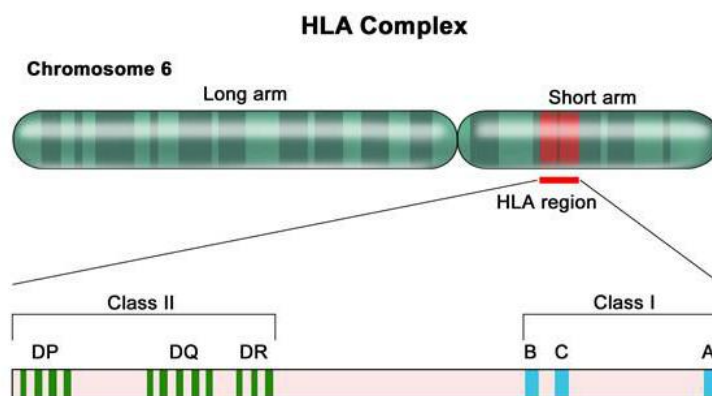
komplementaktivering og aktivering av immunsystemet (85). ACPA binder seg til antigener i inflammert synovium og gir vevsskade (86). In vitro studier har vist at ACPA binder seg til Fc-reseptorene uttrykt på overflaten til immunceller, og aktiverer komplementsystemet via klassisk og alternativ pathway (87)

## **GENETIKK**

Revmatoid artritt involverer et komplekst samspill mellom genotype, miljøfaktorer og sannsynlighet. Studier har vist at genetikk spiller en rolle ved om lag 50 % (84) til 65 % (88) når det gjelder etiologien ved RA. Det har blitt karakterisert flere enn 100 loci som er forbundet med risiko for å utvikle revmatoid artritt. Locus angir posisjonen til et enkelt gen som koder for en polypeptidkjede, og som kan skilles genetisk fra alle andre nabo-gener. MHC (major histocompatibility complex) er det viktigste vevsforliklighetskomplekset. Dette komplekset koder for MHC-molekyler. Det er et kompleks med gener som hjelper immunsystemet med å skille mellom kroppens egne- og fremmede proteiner produsert av patogener. Så HLA-komplekset er et genkompleks med gener som koder for HLA-molekyler. HLA-komplekset befinner seg på den korte armen av kromosom nr. 6, med omtrent 4 millioner basepar (Figur 8).

## **POLYMORFISME**

Som nevnt tidligere skiller vi mellom HLA klasse I og HLA klasse II molekyler. Disse er ansvarlig for reguleringen av immunforsvaret. Begge klassene er heterodimerer som består av en  $\alpha$ - og en  $\beta$ -kjede, som er forankret i cellemembranen. HLA klasse I-genene koder for  $\alpha$ -kjeden som utgjør en stor del av HLA klasse I-molekylet, og som danner den peptid-bindende delen av molekylet.  $\beta$ -kjeden utgjør en mindre del av HLA klasse I-molekylet, og kodes av et gen på kromosom nr. 15. HLA klasse II-genene på kromosom nr. 6 koder for både  $\alpha$ -kjeden og  $\beta$ -kjeden, som til sammen danner den peptidbindende delen. I klasse II-regionen finner vi HLA-D, som har flere grupper eller familier av loci. Spesielt viktige er HLA-DR, HLA-DP og HLA-DQ. Hver av disse gruppene inneholder minst to funksjonelle loci. HLA-DRB1 genet koder for HLA klasse II- $\beta$ -kjeden, mens HLA-DRA koder for HLA klasse II- $\alpha$ -kjeden. Hos menneske finnes det en rekke varianter av hvert locus i HLA klasse I og II-regionen. HLA genene viser stor polymorfisme. Det er mange auto-immune sykdommer som er koblet opp mot noen av disse polymorfismene. Det finnes, for eksempel knapt noen med Bekhterevs sykdom som ikke har HLA-B27 allelet (89). Når det gjelder revmatoid artritt er det særlig den delte epitopen, som er HLA-DRB1 allelet som har en sentral rolle.



**Figur 8.** En forenklet illustrasjon av HLA-komplekset.

### DEN DELTE EPITOPEN

Når det gjelder revmatoid artritt er det særlig locus HLA-DRB1 som er satt i forbindelse med denne sykdommen. Det er blitt bekreftet hos pasienter som er positive for RF og ACPA. Dette er spesielt alleler som inneholder en *felles* aminosyrekjede i HLA-DRB1 regionen, som er betegnet som *den delte epitopen*. Dette allelet gir økt sensitivitet for utvikling av RA, er assosiert med alvorlig RA, og er den mest signifikante genetiske risikoen for utvikling av sykdommen (90). Den delte epitopen refererer vanligvis til en aminosyrekjede som er overrepresentert blant RA pasienter. Denne består av 3 homologe aminosyresekvens-varianter: QKRAA, QRRAA eller RRRAA (91). Val og Leu i posisjonen 11 i HLA-DRB1 locuset har blitt beskrevet som en annen risikofaktor hos ACPA-positive pasienter til å utvikle RA (92). En annen studie har vist at varianter av HLA-DRB1 molekylet med tilstedeværelse av ulike aminosyrer i posisjonene 11 og 13, ga den sterkeste risikoen for ACPA-positiv RA (93). Pasienter med ACPA-negativ sykdom har også genetiske risikofaktorer, med de er mindre veletablerte (43).

Andre mulige forklaringer på etiologien ved RA i forhold til forbindelsen mellom revmatoid artritt og den delte epitopen inkluderer molekylær «mimicry». Dette er en teori som innebærer at et fremmed antigen deler sekvens eller strukturelle likheter med auto-antigener, som kan resultere i kryssaktivering av autoreaktive T- eller B-celler ved patogen-avledede peptider (94, 95). Når kroppen infiseres av et fremmed antigen, vil det dannes spesifikke antistoffer mot dette antigenet. Dersom dette antigenet deler strukturelle likheter med selv-antigener, vil ikke immunsystemet klare å skille selv-antigener fra disse, og starte en autoimmun reaksjon. Et eksempel på dette er aminosyrekjeden QKRAA i HLA-DRB1 allelet, som også uttrykkes på Epstein-barr proteinet gp110 (96). Studier har vist at molekylær mimicry med Epstein barr viruset muligens kan trigge utviklingen av RA hos genetisk disponerte individer (97).

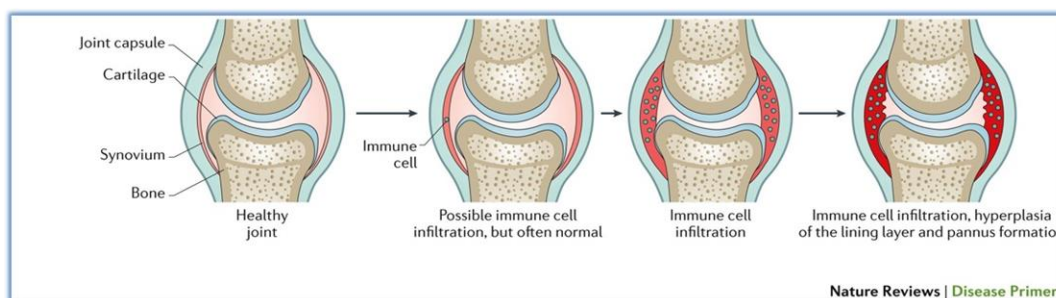
## MILJØFAKTORER

RA antas å utløses av en kombinasjon av genetiske og miljømessige faktorer som fører til nedbrytning av immuntoleranse ved mukosale overflater, spesielt lungene, periodontium og tarmene. Utvikling av revmatoid artritt er forbundet med miljøfaktorer. De genetiske og miljømessige faktorene som medierer oksidativt stress, inkludert sigarettøyking antas å spille en viktig rolle i denne sammenheng (98). Røyking anses som den mest etablerte miljømessige risikofaktoren (42), dette gjelder særlig for ACPA-positive pasienter. Noen studier har vist at røyking kan lede til citrullinering av proteiner i inflammet vev. Livslang sigarettøyking er positivt forbundet med risikoen for RA (99).

Andre former for lungeeksponering, for eksempel i form av silika, øker risikoen for revmatoid artritt blant personer med mottakelige HLA-DR4 gener, som ved ny nomenklatur kalles HLA-DRB1\*0401. Noen miljøfaktorer kan via endogen PAD4 fremme posttranslasjonelle modifikasjoner i lungevev eller andre barrierevev, og gi citrullinering av mukosale proteiner. Som beskrevet tidligere finnes det flere citrullinerte humane proteiner inkludert  $\alpha$ -enolase, keratin, fibrinogen, fibronektin, kollagen type II og vimentin (38, 39). Infeksiøse midler slik som for eksempel Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, E.coli og det gastrointestinale mikrobiumet har lenge vært knyttet til revmatoid artritt, selv om mekanismene fortsatt er uklare (63) (100).

## PATOGENESEN VED RA

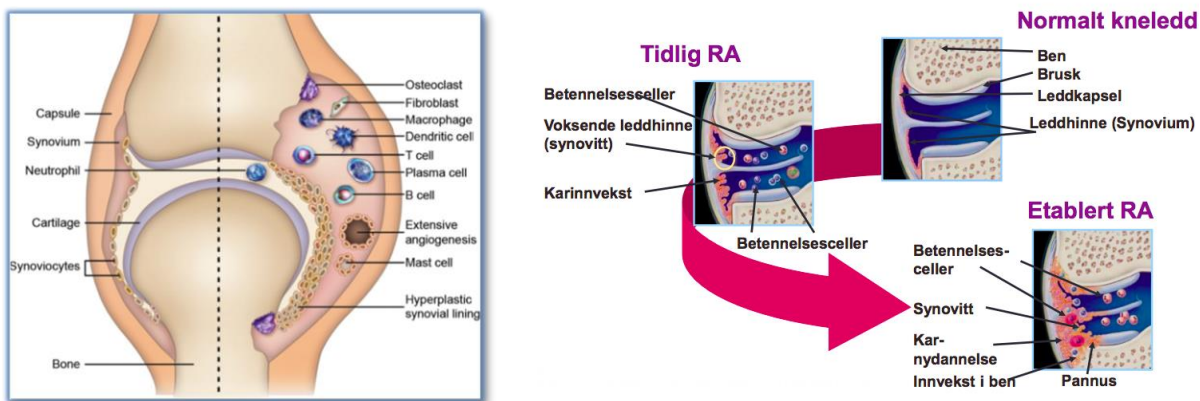
Ved revmatoid artritt er det en kronisk inflammasjon i synovialmembranen i leddene, kalt *synovitt*. Som ved enhver inflammasjon begynner prosessen med endotelial aktivering, hvor flere celler migrerer til vevet (101). Det synoviale vevet ved RA blir hyperplastisk, ødematøst og kjennetegnes ved økt infiltrasjon av både medfødte og ervervede immunceller (102) (103). Celler som makrofager produserer VEGF (vascular endothelial growth factor), som stimulerer proliferasjon av endotelceller og øker vaskulær permeabilitet i synovialmembranen. Dette induserer angiogenesen - vi får flere blodkar og dermed kan immunceller lettere migrere til leddene (104).



**Figur 9.** Illustrasjon av leddene ved de ulike stadiene av RA. Den første figuren viser et friskt ledd, og de påfølgende figurene viser henholdsvis leddet ved preklinisk RA, tidlig RA og etablert RA (105).



Som et resultat av dette vil det dannes et fortykket område kalt *pannus*. Pannus består av aktiverte, eller aggressive makrofager, FLS og andre inflammatoriske celler som frigjør vevsnedbrytende enzymer, slik som MMPs (106). FLS kan migrere fra ledd til ledd, de kan f. eks. migrere fra håndledd på høyre side til håndledd på venstre side, og det er derfor man får symmetrisk artritt ved RA. Over tid vil pannus vokse i størrelsen, invadere leddkammeret, og bryte ned ben- og bruskvev i leddene (107). Leddspalten blir smalere etter hvert og ved alvorlig sykdomsforløp kan det oppstå *ankylose*. Ankylose betyr at bein vokser eller fusjonerer sammen i leddene. Dette fører til at man mister evnen til å bevege leddene. Til tross for økningen i mengden blodkar forblir det inflammerte synoviet hypoksisk (108). Dette medfører at celler dør ved nekrose, noe som gir ytterligere stimulering av immunresponsen (109). Synoviets permeabilitet for store molekyler øker, mens den reduseres for noen mindre molekyler. Hyaluronsyre, ett protein med smørende funksjon, skifter til lavere molekylær vektform i RA, og går tapt fra leddet (110).



**Figur 10 og 11.** Illustrasjon av forandringene som skjer i synoviet og synovialkammeret ved RA. Ved etablert RA vil pannus invadere synovialkammeret, og gi brusk- og bendegenerasjon (111).

Makrofager utskiller ulike proinflammatoriske og regulatoriske cytokiner, vekstfaktorer og kjemokiner, slik som IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , GM-CSF (granulocyt-makrofag koloni-stimulerende faktor), IL-8 og MCP1 (monocyt chemoattractant protein) (112), som vil rekruttere og påvirke andre leukocytter. I tillegg utskiller de MMPs, og kan stimulere til benresorpsjon (113). De aktiverte makrofagene vil også produsere proteinet CD68. CD68 gjør at makrofagene kan binde seg til organ-spesifikke lektiner og selektiner, noe som gjør dem i stand til å angripe spesielle områder i spesifikke vev. Studier har vist at mengden av disse korrelerer med sykdomsaktiviteten målt ved DAS28 (114). Nøytrofiler bidrar til inflammasjonen blant annet ved å syntetisere prostaglandiner, proteaser og reaktive oksygenprodukter (115). Vi får

en kronisk runddans, hvor medfødte leukocytter produserer cytokiner og kjemokiner som aktiverer og stimulerer celler i det adaptive immunsystemet, som igjen holder de medfødte cellene i gang.

Ved skadelig stimuli vil makrofager og andre celler i det medfødte immunsystemet respondere med produksjon av cytokinet INF- $\gamma$ . En overdreven produksjon av dette cytokinet kan bidra til RA patogenese. Studier viser at INF- $\gamma$  gener er signifikant oppregulert i nøytrofiler hos RA pasienter sammenlignet med nøytrofiler hos friske individer (116). Det har også blitt rapportert at nøytrofiler utskiller PAD enzymer, som gir citrullinering av proteiner i leddene, noe som gir en vedvarende immunrespons (81).

T<sub>h</sub>-celler utgjør omtrent 50 % av immuncellene i synoviet. Tidligere ble det antatt at patogenesen ved RA var i all hovedsak drevet av T<sub>h</sub>1-celler, men fokuset har i økende grad vært på rollen til T<sub>h</sub>17-celler, som gir økt benresorpsjon. Aktiverte T-celler, B-celler, fibroblaster, monocytter og makrofager gir aktivering av osteoklaster via RANKL uttrykt på T-celler, B-celler og fibroblaster, og RANK på makrofager, dendritiske celler og pre-osteoklaster (117). Det er i tillegg blitt identifisert en undergruppe av T<sub>h</sub>17-celler i synoviet ved RA. Disse er potente produsenter av proinflammatoriske cytokiner, og er resistente mot T<sub>reg</sub>-celleinhivering (118).

Flere studier har vist at en ubalanse mellom T<sub>h</sub>17- og T<sub>reg</sub>-celler er en mulig nøkkelmekanisme i utviklingen og progresjonen av RA (119). Mesenchymale stamceller hos RA pasienter har vist seg å ikke være i stand til å nedregulere T<sub>h</sub>17-celler, sammenlignet med friske kontroller (120). Studier har rapportert redusert CD4+ T-celle apoptose, økt T<sub>h</sub>17-celle-kjemotakse og osteoklastogenese hos RA pasienter (121). Nyere studier har vist at IL-9 produserende T<sub>h</sub>9-celle muligens er involvert i RA patogenesen ved å gi B-celle hjelp og fremme B-celle differensiering, proliferering og antistoffproduksjon. Det har blitt funnet overekspressjon av IL-9 synovialvevet og økt T<sub>h</sub>9-celler i perifere blodet hos RA pasienter (122).

Ved RA er ACPA-produserende B-celler tilstede i synoviet og i sirkulasjonen (123). Disse cellene er involvert i patogenesen ved regulering av T-celle funksjoner, dannelsen av antistoffer mot citrullinerte peptider (ACPA) og produksjon av proinflammatoriske faktorer. De utskiller mange viktige cytokiner, og presenterer antigener til T-lymfocytter i synoviet (124). På den måten bidrar de blant annet til aktivering av CD4 + T-celler. ACPA kan være patogent ved å binde seg til TLR på makrofager, eller ved å aktivere osteoklaster via dannelse av immunkompleks med RF (125). Dette vil potensere effekten av den inflammatoriske og destruktive responsen (83). Patogenesen ved RA er fortsatt ikke fullstendig utforstått, og det trengs mer forskning innenfor dette feltet.

## BEHANDLING AV RA

Valget av behandling hos pasienter med RA, avhenger av alvorlighetsgraden ved denne tilstanden. For å se nærmere på dette, har vi brukt hjemmesiden til Norske Revmatikerforbund og andre relevante nettsteder. Noen personer med revmatisme holder plagene i sjakk med sunt kosthold og mosjon. Andre har stort utbytte av fysioterapi og andre manuelle behandlingsformer. Det er også mange som er avhengige av ulike medisiner for å komme gjennom hverdagen.

Leddgikt lar seg pr. i dag ikke helbrede, men det finnes mange forskjellige sykdomsmodifiserende legemidler som kan mildne sykdomsforløpet. Den vanligste medikamentgruppen kalles DMARDs, som står for Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs. Disse medikamentene har bare det til felles at de har gunstig effekt ved leddgikt. De påvirker sykdomssprossen og gjør at man får mindre hevelse i leddene og mindre smerter, samtidig som de begrenser leddskaden og gir bedre funksjon. Disse medikamentene deles inn i to hovedtyper, de ikke-biologiske og de biologiske. Metotreksat er det mest brukte medikamentet i dag, og er av ikke - biologisk type. Det er et immunsuppressivt middel som brukes hyppig ved kreft og revmatologi. Andre medikamenter er visse typer antimalariamidler, sulfapreparater og gullpreparater blant andre. Disse brukes mest som kombinasjonspreparater. Når det gjelder biologiske medikamenter, finner vi TNF-alfa hemmere, interleukinhemmere og monoklonale antistoffer. Alle disse medikamentene påvirker hele organismen, og gir store bivirkninger. Det ville være en stor forbedring hvis sykdommen kunne behandles mer spesifikt.

Vi har lest i VG (11. Mai) og på UIOs hjemmeside, at en norsk/internasjonal forskningsgruppe med postdoktor Asbjørn Christophersen i spissen har funnet en spesifikk og uvanlig T-celle type hos personer med cøliaki. De viste også at denne celletypen var tilstede ved andre auto-immune tilstander, som systemisk sklerose og systemisk lupus erythematosus (SLE). Som ved RA er det spesielle HLA-alleler som peker seg ut hos personer med cøliaki. Det er HLA-DQ2/8 man finner i denne forbindelse. Artikkelen antyder også at denne T-celle typen kan ha betydning også når det gjelder revmatoid artritt. Håpet er at man ved å finne de cellene som er sentrale ved auto-immun sykdom, kan utvikle spesifikke medikamenter tilsvarende den immunterapien som nå utvikles mot cancer. Denne type behandling vil da bare bli rettet mot de aktuelle auto-immune systemene og vil dermed gi minimale generelle bivirkninger (126).

## **FORBINDELSEN MELLOM PERIODONTITT OG REVMATOID ARTRITT**

Som vi har beskrevet tidligere har periodontitt og RA flere fellestrekk i patofysiologien, både i forhold til de inflammatoriske prosessene og mekanismene for bendebruksjon. Begge tilstandene er multifaktorielle. De deler felles miljømessige faktorer slik som røyking, aldring og stress. I tillegg har det blitt påvist økt ekspresjon av HLA-DRB1 allelet ved begge tilstandene. Dette allelet er sterkt forbundet med RA, men assosiasjonen til periodontitt er mindre dokumentert (127). Periodontitt og RA er karakterisert med lokale, kroniske inflammatoriske reaksjoner med flere cytokiner og inflammatoriske markører til felles. Fleste studier har funnet høye nivåer av proinflammatoriske cytokiner og andre mediatorer av inflammasjon ved begge tilstandene, slik som MMP-9 (128), TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, RANKL og OPG. Flere studier tyder på at det er et gjensidig forhold mellom RA og periodontitt (129) (130) (131), men funnene er tvetydige. Mange studier har vist at periodontitt er mer prevalent hos pasienter med aktiv RA enn hos friske individer (132) (133) (134) (135), og at pasienter med RA er mer utsatt for utvikling av periodontitt (132).

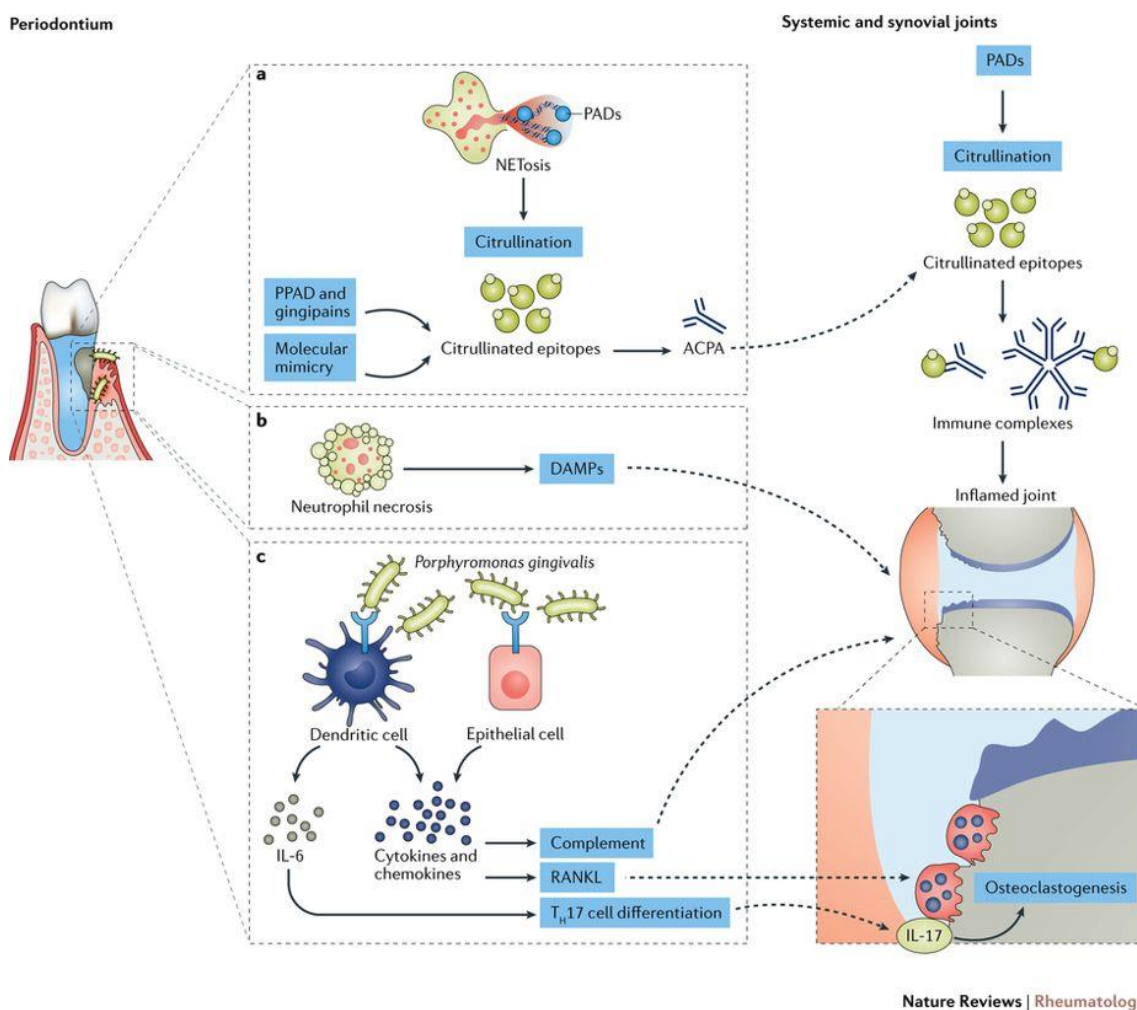
### **T-CELLER**

T<sub>h</sub>17 spiller en sentral rolle ved patogenesen til både periodontitt og RA (33). Bannedbrytning drevet av pro-inflammatoriske T<sub>h</sub>17-celler, er et patologisk kjennemerke ved begge tilstandene (136). Som nevnt tidligere, er denne cellen viktig for differensiering av osteoklaster og utvikling av benresorpsjon. En studie påviste økte systemiske nivåer av T<sub>h</sub>17-celler hos mus som ble oralt infisert med *P. gingivalis*. Dette resulterte i utvikling av artritt, som tyder på at oral infeksjon med *P. gingivalis* muligens kan påvirke utviklingen av RA, hvor T<sub>h</sub>17-celler har en viktig funksjon (137). Ved en annen dyrestudie fra 2017, ble det også påvist høyere nivåer av T<sub>h</sub>17-celler hos mus med artritt, som hadde blitt oralt infisert med *P. gingivalis*. Samtidig ble det rapportert alvorligere leddskader, sammenlignet med ikke-infiserte mus med artritt. Dette skyldes økte nivåer av TNF og IL-17 (138). Disse studiene bekrefter T<sub>h</sub>17-cellenes betydning ved patogenesen til sykdommene. Det er likevel viktig å bemerke seg at det kan foreligge forskjeller mellom T<sub>h</sub>17-celler fra mennesker og mus.

### ***P. GINGIVALIS***

Som tidligere nevnt, er *P. gingivalis* og dens citrullinerende funksjon, en viktig etiologisk faktor ved RA. Flere studier har vist tilstedeværelse av *P. gingivalis* hos pasienter med RA (139) (138). Frigjøring av PPAD, gir citrullinering av proteiner i gingiva med påfølgende produksjon av ACPA (140). Citrullinerte proteiner kan vandre fra periodontiet, gjennom blodbanen, og til leddene hvor de kan føre til kronisk inflammasjon (33). I tillegg kan *P. gingivalis* og/eller PPAD komme over i blodbanen, og dette åpner muligheten for citrullinering av proteiner i andre deler av kroppen

(Figur 12). *P. gingivalis* har blitt påvist i synovialvæsken ved RA (33). Som det har blitt påpekt tidligere, kan PPAD ha en betydelig innvirkning på utvikling og progresjon av RA via citrullinering av proteiner og dannelse av neo-epitoper. Dette enzymet kan sette i gang en kjede av kaskader, som bryter immuntoleransen mot citrullinerte proteiner hos genetisk følsomme individer, og fører til ACPA produksjon og utvikling av RA i synoviet (42, 43). På denne måten kan en infeksjon med *P. gingivalis*, påvirke lokalsamfunnet i leddet (81).



Nature Reviews | Rheumatology

**Figur 12.** Foreslåtte mekanismer ved sammenhengen mellom periodontal sykdom og revmatoid artritt. *P. gingivalis* eller citrullinerte epitoper kan bevege seg til leddene med blodbanen og føre til inflammasjon i leddet (81).

En studie rapporterte forhøyede antistoffnivåer mot gingipain R (RgpB) hos pasienter med RA, spesielt i ACPA-positive RA-pasienter (141). Videre har en annen studie vist signifikant høyere nivåer av antistoffer mot *P. gingivalis* og ACPA hos individer med RA, sammenlignet med friske kontroller (3, 142). Dette kan tyde på økt aktivitet av enzymet hos RA pasienter. I tillegg har økte nivåer av antistoffet mot *P. gingivalis*, blitt assosiert med økt RF og ACPA (143). Disse resultatene

støtter *P. gingivalis* etiologiske rolle i utviklingen av RA (3). Nivåene av RF har også blitt undersøkt hos pasienter med RA og periodontitt, og det har blitt rapportert høyere statistisk signifikante nivåer av RF hos pasienter med begge sykdommer (144).

## **ENDOGEN PAD**

I tillegg til PPAD, har studier rapportert at endogen PAD kan indusere autoimmunitet. Ved inflammasjon, som ved periodontitt, vil det være økt skade av celler i vevet. Dette i kombinasjon med høye konsentrasjoner av kalsium-ioner, fremmer aktivering av PADs. Studier har rapportert at økt aktivitet av endogen PAD sammen med frigjøring av intracellulære proteiner, kan gi produksjon av citrullinerte epitoper. Dette kan indusere ACPA-produksjon og skape en autoimmun reaksjon. ACPA generert mot citrullinerte proteiner i gingiva, kan bevege seg til leddene og reagere med citrullinerte peptider i synoviet, og danne en inflammatorisk respons i leddene. Studier har vist at immunitet mot citrullinerte proteiner kan utløses hos genetisk predisponerte individer, ved økt uttrykk av citrullinerte proteiner i inflammete områder, slik som i lungene til røykere eller periodontiet til pasienter med periodontitt (145) (146). Denne immuniteten kan senere bidra til utvikling av kroniske inflammatoriske prosesser i leddet, hvor citrullinering også er tilstede (147). Engström et al. rapporterte at både citrullinering og ekspresjon av endogene PADs (PAD2 og PAD4) økes i bindevevet i gingiva hos pasienter med periodontitt, sammenlignet med friske kontroller. Dermed kan dette øke risikoen for citrullinering av proteiner og igjen risikoen RA (144).

## **PERIODONTALE PARAMETERE HOS INDIVIDER MED RA**

Flere studier har undersøkt periodontale parametere hos pasienter med RA, for å måle om det er noen forskjeller sammenlignet med friske kontroller. En systematisk review artikkel (3) fra 2016, tok for seg 17 studier, som totalt inkluderte 153 492 deltagere, hvor periodontale parametere hos individer med RA, ble sammenlignet med friske kontroller. Det ble funnet en statistisk signifikant større risiko for utvikling av periodontitt hos individer med RA, sammenlignet med friske, ikke-RA kontroller. I tillegg ble det rapportert at RA-pasienter hadde dårligere periodontale parametere, slik som klinisk festetap, økt alveolart bentap, økt lommedybde, plakk-index og BOP. Videre ble det rapportert en signifikant større risiko for BoP, gingivalindeks, gjennomsnittlig tanntap og periodontalt bentap i RA-gruppen sammenlignet med ikke-RA gruppen. RA-gruppen viste også 0,69 mm dypere periodontalt lomme sammenlignet med ikke-RA gruppen. En case-kontroll studie fra 2011 registrerte et resultat på mer enn 1 mm forskjell i klinisk festetap mellom RA og ikke-RA pasienter. Ved en annen studie ble det rapportert lignende resultater, hvor RA pasienter hadde 1,03 mm større klinisk festetap. Men, da den orale hygien ble forbedret, påviste denne studien noe forbedringer i periodontale

parametere. I studiene nevnt ovenfor varierte mengden deltagere hvor laveste antall deltagere var 44 individer ved den ene studien, ellers var det relativt greit antall med deltagere i de andre studiene. I disse studiene ble det tatt hensyn til pasientens røykestatus, systemiske sykdommer, tidligere periodontal behandling. Når det gjelder oral hygiene eller funksjonshemninger som gir svekket mulighet til god oral hygiene, slik som ved alvorligere former av RA, så var det noen av disse studiene som ikke presiserte om de tok hensyn til dette. Økt stivhet i finger- og håndledd hos noen pasienter med RA, kan affisere munnhygien til disse pasientene. Dette kan påvirke resultatene ved måling av kliniske parametere, og samtidig kan disse pasientene være mer utsatt for periodontal sykdom. En annen studie har derimot vist at plakk-score var den eneste kliniske periodontale parameteren, som viste statistisk signifikante forskjeller mellom RA pasienter med periodontitt, og ikke-RA pasienter med periodontitt. Dette indikerer at pasienter med alvorlig RA, kan ha problemer med å utføre tilstrekkelig oral hygiene.

### **KONVENSJONELL PERIODONTAL BEHANDLING**

Rapporter fra en del studier viser forbedringer i kliniske parametere hos RA-pasienter med periodontitt, som ble behandlet med scaling og rotplanering. For eksempel ble det utført en studie bestående av 18 pasienter med RA og kronisk periodontitt, og 18 systemisk friske pasienter med kronisk periodontitt. Disse pasientene ble behandlet med systemisk periodontal behandling. I begge gruppene ga ikke-kirurgisk periodontal behandling statistisk signifikante forbedringer i alle undersøkte kliniske periodontale parametere slik som lommedybde, klinisk festetap og BoP sammenlignet med baseline. Hos pasienter med RA, ble det målt statistisk signifikant reduksjon i serum-CRP nivåer. CRP representerer en markør for systemisk inflammatorisk aktivitet i RA, og data tyder på en sammenheng mellom CRP-nivåene og alvorlighetsgrad av periodontal sykdom (148). Ved denne studien ble dette tatt hensyn til oral hygiene. I tillegg inkluderte eksklusjonskriteriene at deltagerne ikke skulle vært behandlet med ikke-kirurgisk periodontal behandling de siste 12 månedene, da dette kan påvirke målingene. Det er ikke mulig å trekke en beslutning om at disse resultatene er statistisk signifikante, da det var for få individer som deltok i studien.

### **DAS28**

Høyere DAS28-score ble observert hos RA-pasienter med alvorlig periodontitt sammenlignet med RA-pasienter med ingen eller moderat periodontitt (149). Flere studier har rapportert reduksjon av DAS28 hos RA-pasienter etter konvensjonell periodontal behandling (140) (150) (151). En studie (152) viste signifikant reduksjon i DAS28 score etter konservativ periodontal behandling. Denne studien inkluderte kun 17 deltagere, og dette gir noe usikkerhet i resultatene. En signifikant reduksjon i DAS28 ble også observert i en annen studie, her var det derimot 40 deltagere.

## KONKLUSJON

Det foreligger flere studier som antyder en sammenheng mellom revmatoid artritt og periodontitt, men de nøyaktige mekanismene er fortsatt ikke fullstendig kartlagt. Grunnlaget for forbindelsen er ikke bare relatert til fellestrekk ved patogenese, og miljømessige og genetiske risikofaktorer, men fokuset har vært spesielt rettet mot *P. gingivalis*, som en nøkkelforbindelse. Flere studier tyder på at det er en gjensidig sammenheng mellom disse to kroniske lidelsene, hvor periodontitt er mer prevalent hos individer med RA og at individer med periodontitt er mer utsatt for utvikling av RA. I tillegg har det blitt rapportert at sameksistensen av begge sykdommene, kan påvirke det kliniske bildet ved periodontitt og systemiske markører ved RA, i retning mot et mer alvorlig sykdomsforløp. Målet med nærmere forståelse av denne sammenhengen, er å definere den beste terapi for disse pasientene. Vi kontaktet Norsk revmatikerforbund for å forhøre oss om de har observert problemstillinger relatert til tannkjøttet hos RA pasienter. Dette var noe de ikke hadde tatt i betraktning ved rehabiliteringstilbud til pasientene. På deres hjemmeside (153) er det publisert flere brosjyrer om generell helse, trening, kosthold, behandling og andre forebyggende tiltak og råd i tilknytning til sykdommen, men ingen informasjon om oral helse. Større fokus på oral hygiene kan muligens hjelpe disse pasientene i deres sykdomsforløp og forminske symptomene.



## REFERANSER

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3:S265-72.
2. Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontology* 2000. 2012;58(1):10-25.
3. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Frontiers in immunology.* 2016;7:80-.
4. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology.* 2014;35(1):3-11.
5. Zinngrebe J, Montinaro A, Peltzer N, Walczak H. Ubiquitin in the immune system. *EMBO Rep.* 2014;15(1):28-45.
6. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27-37.
7. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem.* 2016;60(3):275-301.
8. Mandal A, Viswanathan C. Natural killer cells: In health and disease. *Hematology/oncology and stem cell therapy.* 2015;8(2):47-55.
9. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):11-23.
10. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506(7488):376.
11. Vartdal F. HLA Oslo, Norge: Store medisinske leksikon; 2018 [cited 2019 20.04]. Available from: <https://sml.snl.no/HLA>
12. Chaplin DD. 1. Overview of the human immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006;117(2, Supplement 2):S430-S5.
13. Chaplin DD. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010;125(2, Supplement 2):S3-S23.
14. Oukka M. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Annals of the rheumatic diseases.* 2008;67 Suppl 3:iii26-9.
15. Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B Cells, Antibodies, and More. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):137-54.
16. Charles A Janeway J, Paul Travers, Mark Walport, and Mark J Shlomchik. *Immunobiology*2001. 94 p.
17. Lea T. *Immunologi og immunologiske teknikker.* 3 ed. Bergen: Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS; 2006.
18. Wilson TGaK, Kenneth S. *Fundamentals of Periodontics.* 2 ed: Quintessence Publishing Co; 2003.
19. Kasaj A. Definition of Gingival Recession and Anatomical Considerations. In: Kasaj A, editor. *Gingival Recession Management: A Clinical Manual.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1-10.
20. Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology.* Tenth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1 volume (pagings) p.
21. Johannessen T. *Fingerledd, normalt Norsk Helseformatikk;* 2015 [01.05.19]. Available from: <https://nhi.no/illustrasjoner/muskelskjelett/illustrasjoner/fingerledd-normalt/>
22. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *Jama.* 2004;292(4):490-5.
23. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *The New England journal of medicine.* 2009;361(9):888-98.
24. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis research & therapy.* 2005;7(1):29-37.

25. Shuttleworth S, Townsend P, Silva F, Cecil A, Hill T, Tomassi C, et al. Progress in the Development of Small Molecule Therapeutics Targeting Th17 Cell Function for the Treatment of Immune-Inflammatory Diseases. In: Lawton G, Witty DR, editors. *Progress in Medicinal Chemistry*. 50: Elsevier; 2011. p. 109-33.
26. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunological reviews*. 2008;223:87-113.
27. Matsumoto M, Biguetti C, Fonseca A, Saraiva P. *Bone Tissue Healing Dynamics: From damage to reconstruction*. 2016.
28. Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, Reid G, Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Current rheumatology reports*. 2013;15(3):314.
29. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*. 1998;25(2):134-44.
30. Kononen E, Muller HP. Microbiology of aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*. 2014;65(1):46-78.
31. Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *Journal of oral microbiology*. 2016;8:33029.
32. Darveau RP, Hajishengallis G, Curtis MA. Porphyromonas gingivalis as a potential community activist for disease. *Journal of dental research*. 2012;91(9):816-20.
33. Olsen I, Singhrao SK, Potempa J. Citrullination as a plausible link to periodontitis, rheumatoid arthritis, atherosclerosis and Alzheimer's disease. *Journal of oral microbiology*. 2018;10(1):1487742.
34. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Current rheumatology reports*. 2014;16(3):408.
35. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Luthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2503-11.
36. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):3009-19.
37. Nesse W, Westra J, van der Wal JE, Abbas F, Nicholas AP, Vissink A, et al. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *Journal of clinical periodontology*. 2012;39(7):599-607.
38. Engström M, Eriksson K, Lee L, Hermansson M, Johansson A, Nicholas AP, et al. Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of P. gingivalis and A. actinomycetemcomitans in gingival tissue of patients with periodontitis. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16(1):214.
39. Goldman RD, Cleland MM, Murthy SN, Mahammad S, Kuczarski ER. Inroads into the structure and function of intermediate filament networks. *Journal of structural biology*. 2012;177(1):14-23.
40. Sculean A, Berakdar M, Windisch P, Remberger K, Donos N, Brex M. Immunohistochemical investigation on the pattern of vimentin expression in regenerated and intact monkey and human periodontal ligament. *Archives of oral biology*. 2003;48(1):77-86.
41. Hunter N, Nicholls B, Srivastava M, Chapple CC, Zoellner HF, Gibbins JR. Reactive pocket epithelium in untreated chronic periodontal disease: possible derivation from developmental remnants of the enamel organ and root sheath. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2001;30(3):178-86.
42. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9664):659-72.

43. Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annual review of immunology*. 2008;26:651-75.
44. van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TW, Toes RE. The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2005;175(9):5575-80.
45. Nakayama-Hamada M, Suzuki A, Kubota K, Takazawa T, Ohsaka M, Kawaida R, et al. Comparison of enzymatic properties between hPADI2 and hPADI4. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;327(1):192-200.
46. Vossenaar ER, Radstake TR, van der Heijden A, van Mansum MA, Dieteren C, de Rooij DJ, et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(4):373-81.
47. Kinloch A, Lundberg K, Wait R, Wegner N, Lim NH, Zendman AJ, et al. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2287-95.
48. Bicker KL, Thompson PR. The protein arginine deiminases: Structure, function, inhibition, and disease. *Biopolymers*. 2013;99(2):155-63.
49. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28(6):311-8.
50. Leech MT, Bartold PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2015;29(2):189-201.
51. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2662-72.
52. Lamont RJ, Jenkinson HF. Subgingival colonization by *Porphyromonas gingivalis*. *Oral microbiology and immunology*. 2000;15(6):341-9.
53. Laugisch O, Wong A, Sroka A, Kantyka T, Koziel J, Neuhaus K, et al. Citrullination in the periodontium--a possible link between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clinical oral investigations*. 2016;20(4):675-83.
54. Guentsch A, Kramesberger M, Sroka A, Pfister W, Potempa J, Eick S. Comparison of gingival crevicular fluid sampling methods in patients with severe chronic periodontitis. *Journal of periodontology*. 2011;82(7):1051-60.
55. McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infection and immunity*. 1999;67(7):3248-56.
56. Bielecka E, Scavenius C, Kantyka T, Jusko M, Mizgalska D, Szmigielski B, et al. Peptidyl arginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* abolishes anaphylatoxin C5a activity. *The Journal of biological chemistry*. 2014;289(47):32481-7.
57. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38 Suppl 11:44-8.
58. Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, Hamilton BC, Charles P, Chowdhury M, et al. Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):263-9.
59. Sojod B, Chateau D, Mueller CG, Babajko S, Berdal A, Lézot F, et al. RANK/RANKL/OPG Signalization Implication in Periodontitis: New Evidence from a RANK Transgenic Mouse Model. *Frontiers in physiology*. 2017;8:338-.
60. Lindhe J, Lang NP, Berglundh T, Giannobile WV, Sanz M. *Clinical periodontology and implant dentistry*. Sixth edition. ed. Chichester, West Sussex ; Ames, Iowa: John Wiley and Sons, Inc.; 2015. s. 259 p.

61. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*. 2010;53:138-53.
62. Zini A, Sgan-Cohen HD, Marcenes W. Socio-economic position, smoking, and plaque: a pathway to severe chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(3):229-35.
63. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *Journal of periodontology*. 2005;76(3):418-25.
64. Kamil W, Al Habashneh R, Khader Y, Al Bayati L, Taani D. Effects of nonsurgical periodontal therapy on C-reactive protein and serum lipids in Jordanian adults with advanced periodontitis. *Journal of periodontal research*. 2011;46(5):616-21.
65. Merchant AT, Pitiphat W, Ahmed B, Kawachi I, Joshipura K. A prospective study of social support, anger expression and risk of periodontitis in men. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2003;134(12):1591-6.
66. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, Reviron D, Foti B, Sambuc R, et al. A "case control" study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *Journal of clinical periodontology*. 1999;26(2):77-84.
67. da Silva MK, de Carvalho ACG, Alves EHP, da Silva FRP, Pessoa LDS, Vasconcelos DFP. Genetic Factors and the Risk of Periodontitis Development: Findings from a Systematic Review Composed of 13 Studies of Meta-Analysis with 71,531 Participants. *Int J Dent*. 2017;2017:1914073-.
68. Dobr T, Passweg J, Weber C, Tichelli A, Heim D, Meyer J, et al. Oral health risks associated with HLA-types of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *European journal of haematology*. 2007;78(6):495-9.
69. Stein JM, Machulla HK, Smeets R, Lampert F, Reichert S. Human leukocyte antigen polymorphism in chronic and aggressive periodontitis among Caucasians: a meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(3):183-92.
70. Kinane DF, Hart TC. Genes and Gene Polymorphisms Associated with Periodontal Disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2003;14(6):430-49.
71. Lehner T, Lamb JR, Welsh KL, Batchelor RJ. Association between HLA-DR antigens and helper cell activity in the control of dental caries. *Nature*. 1981;292(5825):770-2.
72. Revmatikerforbund N. Leddgikt (Revmatoid artritt) Norge: Norsk Revmatikerforbund; [cited 2019 04.05]. Available from: <https://www.revmatiker.no/diagnose/leddgikt/>.
73. Arlestig L, Mullazehi M, Kokkonen H, Rocklov J, Ronnelid J, Dahlqvist SR. Antibodies against cyclic citrullinated peptides of IgG, IgA and IgM isotype and rheumatoid factor of IgM and IgA isotype are increased in unaffected members of multicase rheumatoid arthritis families from northern Sweden. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(6):825-9.
74. Forus A. Riktig behandling for revmatoid artritt? Oslo, Norge: Tidsskriftet; 2007 [cited 2019 03.04]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2007/12/doktoravhandling/riktig-behandling-revmatoid-artritt>
75. Rheumatoid arthritis Community pharmacy news; 2016 [cited 2019 15.03]. Available from: <https://www.chemistanddruggist.co.uk/cpd-article/rheumatoid-arthritis>.
76. de Smit MJ, Westra J, Brouwer E, Janssen KM, Vissink A, van Winkelhoff AJ. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: What Do We Know? *Journal of periodontology*. 2015;86(9):1013-9.
77. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(11):1472-83.
78. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2741-9.

79. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):380-6.
80. Jorgensen KT, Wiik A, Pedersen M, Hedegaard CJ, Vestergaard BF, Gislefoss RE, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Annals of the rheumatic diseases.* 2008;67(6):860-6.
81. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature reviews Rheumatology.* 2017;13(10):606-20.
82. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2015;67(1):128-39.
83. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis research & therapy.* 2015;17:229.
84. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England).* 2010;376(9746):1094-108.
85. Anquetil F, Clavel C, Offer G, Serre G, Sebbag M. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein autoantibodies. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950).* 2015;194(8):3664-74.
86. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, Sehnert B, Bajtner E, Engstrom A, et al. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *The Journal of experimental medicine.* 2009;206(2):449-62.
87. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012;7(5):e35296.
88. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):30-7.
89. Mou Y, Zhang P, Li Q, Lin Z, Liao Z, Wei Q, et al. Clinical Features in Juvenile-Onset Ankylosing Spondylitis Patients Carrying Different B27 Subtypes. *Biomed Res Int.* 2015;2015:594878-.
90. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF, et al. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy.* 2005;7(6):R1386-93.
91. de Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS Lett.* 2011;585(23):3619-26.
92. Bellucci E, Terenzi R, La Paglia GM, Gentileschi S, Tripoli A, Tani C, et al. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology.* 2016;34(5):793-801.
93. Bossini-Castillo L, de Kovel C, Kallberg H, van 't Slot R, Italiaander A, Coenen M, et al. A genome-wide association study of rheumatoid arthritis without antibodies against citrullinated peptides. *Annals of the rheumatic diseases.* 2015;74(3):e15.
94. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2012;42(1):102-11.
95. Weyand CM, Goronzy JJ. Disease-associated human histocompatibility leukocyte antigen determinants in patients with seropositive rheumatoid arthritis. Functional role in

- antigen-specific and allogeneic T cell recognition. *The Journal of clinical investigation*. 1990;85(4):1051-7.
96. Miri Blank EI, Smadar Gertel, Howard Amital and Yehuda Shoenfeld. Molecular mimicry in autoimmunity and vaccinations. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* National Center for Biotechnology Information; 2018.
97. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis research & therapy*. 2006;8(1):204-.
98. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum*. 1999;42(5):910-7.
99. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):38-46.
100. Scher JU, Ubeda C, Pillinger M, Bretz W, De Paiva Buischi Y, Rosenthal PB. Characteristic oral and intestinal microbiota in rheumatoid arthritis: a trigger for autoimmunity 2010. S577 p.
101. Iwamoto T, Okamoto H, Toyama Y, Momohara S. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: chemokines in the joints of patients. *The FEBS journal*. 2008;275(18):4448-55.
102. Tak PP, Smeets TJ, Daha MR, Kluin PM, Meijers KA, Brand R, et al. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):217-25.
103. Smith MD, Baeten D, Ulfgren AK, McInnes IB, Fitzgerald O, Bresnihan B, et al. Standardisation of synovial tissue infiltrate analysis: how far have we come? How much further do we need to go? *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(1):93-100.
104. Kennedy A, Ng CT, Biniiecka M, Saber T, Taylor C, O'Sullivan J, et al. Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):711-21.
105. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:18001.
106. Furuzawa-Carballeda J, Macip-Rodriguez PM, Cabral AR. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis pannus have similar qualitative metabolic characteristics and pro-inflammatory cytokine response. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(4):554-60.
107. Harris ED, Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *The New England journal of medicine*. 1990;322(18):1277-89.
108. Ng CT, Biniiecka M, Kennedy A, McCormick J, Fitzgerald O, Bresnihan B, et al. Synovial tissue hypoxia and inflammation in vivo. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(7):1389-95.
109. Fearon U, Canavan M, Biniiecka M, Veale DJ. Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2016;12(7):385-97.
110. Dahl LB, Dahl IM, Engstrom-Laurent A, Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Annals of the rheumatic diseases*. 1985;44(12):817-22.
111. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(12):907-16.
112. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature reviews Immunology*. 2007;7(6):429-42.
113. Soler Palacios B, Estrada-Capetillo L, Izquierdo E, Criado G, Nieto C, Municio C, et al. Macrophages from the synovium of active rheumatoid arthritis exhibit an activin A-dependent pro-inflammatory profile. *The Journal of pathology*. 2015;235(3):515-26.

114. Bresnihan B, Pontifex E, Thurlings RM, Vinkenoog M, El-Gabalawy H, Fearon U, et al. Synovial tissue sublining CD68 expression is a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centers. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(8):1800-2.
115. Cascao R, Rosario HS, Souto-Carneiro MM, Fonseca JE. Neutrophils in rheumatoid arthritis: More than simple final effectors. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(8):531-5.
116. Wright HL, Thomas HB, Moots RJ, Edwards SW. Interferon gene expression signature in rheumatoid arthritis neutrophils correlates with a good response to TNFi therapy. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(1):188-93.
117. Redlich K, Hayer S, Ricci R, David JP, Tohidast-Akrad M, Kollias G, et al. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest*. 2002;110(10):1419-27.
118. Basdeo SA, Moran B, Cluxton D, Canavan M, McCormick J, Connolly M, et al. Polyfunctional, Pathogenic CD161+ Th17 Lineage Cells Are Resistant to Regulatory T Cell-Mediated Suppression in the Context of Autoimmunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2015;195(2):528-40.
119. Picerno V, Ferro F, Adinolfi A, Valentini E, Tani C, Alunno A. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(4):551-8.
120. Sun Y, Deng W, Geng L, Zhang L, Liu R, Chen W, et al. Mesenchymal stem cells from patients with rheumatoid arthritis display impaired function in inhibiting Th17 cells. *Journal of immunology research*. 2015;2015:284215.
121. Ren Y, Yang B, Yin Y, Leng X, Jiang Y, Zhang L, et al. Aberrant CD200/CD200R1 expression and its potential role in Th17 cell differentiation, chemotaxis and osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(4):712-21.
122. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Manzo A, Vitolo B, La Manna MP, et al. Potential involvement of IL-9 and Th9 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(12):2264-72.
123. Rombouts Y, Willemze A, van Beers JJ, Shi J, Kerkman PF, van Toorn L, et al. Extensive glycosylation of ACPA-IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(3):578-85.
124. Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, Montecucco C, Manzo A. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:681678.
125. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1791-802.
126. Christophersen A, Lund EG, Snir O, Solà E, Kanduri C, Dahal-Koirala S, et al. Distinct phenotype of CD4+ T cells driving celiac disease identified in multiple autoimmune conditions. *Nature Medicine*. 2019;25(5):734-7.
127. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(1):70-6.
128. Hartkamp LM, Fine JS, van Es IE, Tang MW, Smith M, Woods J, et al. Btk inhibition suppresses agonist-induced human macrophage activation and inflammatory gene expression in RA synovial tissue explants. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(8):1603-11.
129. Ramamurthy NS, Greenwald RA, Celiker MY, Shi EY. Experimental arthritis in rats induces biomarkers of periodontitis which are ameliorated by gene therapy with tissue inhibitor of matrix metalloproteinases. *Journal of periodontology*. 2005;76(2):229-33.
130. Pischon N, Pischon T, Kroger J, Gulmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *Journal of periodontology*. 2008;79(6):979-86.

131. Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(4):412-6.
132. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3083-94.
133. Torkzaban P, Hjiabadi T, Basiri Z, Poorolajal J. Effect of rheumatoid arthritis on periodontitis: A historical cohort study 2012. 67-72 p.
134. Chen HH, Huang N, Chen YM, Chen TJ, Chou P, Lee YL, et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(7):1206-11.
135. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study. *Rheumatology international*. 2013;33(1):103-9.
136. de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nature reviews Rheumatology*. 2009;5(4):218-24.
137. Marchesan JT, Gerow EA, Schaff R, Taut AD, Shin SY, Sugai J, et al. Porphyromonas gingivalis oral infection exacerbates the development and severity of collagen-induced arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(6):R186.
138. de Aquino SG, Talbot J, Sonogo F, Turato WM, Grespan R, Avila-Campos MJ, et al. The aggravation of arthritis by periodontitis is dependent of IL-17 receptor A activation. *Journal of clinical periodontology*. 2017;44(9):881-91.
139. Choi IA, Kim JH, Kim YM, Lee JY, Kim KH, Lee EY, et al. Periodontitis is associated with rheumatoid arthritis: a study with longstanding rheumatoid arthritis patients in Korea. *The Korean journal of internal medicine*. 2016;31(5):977-86.
140. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(12):727-30.
141. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, Potempa B, Israelsson L, Quirke AM, et al. Antibodies to Porphyromonas gingivalis Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):604-13.
142. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, et al. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to Porphyromonas gingivalis and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of periodontology*. 2013;84(12):e74-84.
143. Lee JY, Choi IA, Kim JH, Kim KH, Lee EY, Lee EB, et al. Association between anti-Porphyromonas gingivalis or anti-alpha-enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16:190.
144. Sotorra-Figuerola DG-E, Cosme Relation of Rheumatoid arthritis and Periodontal Disease. *SciMedCentral*. 2017.
145. Catrina AI, Svensson CI, Malmstrom V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2017;13(2):79-86.
146. Brusca SB, Abramson SB, Scher JU. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(1):101-7.
147. De Rycke L, Nicholas AP, Cantaert T, Kruithof E, Echols JD, Vandekerckhove B, et al. Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2323-30.



148. Gleissner C, Willershausen B, Kaesser U, Bolten WW. The role of risk factors for periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis. *European journal of medical research*. 1998;3(8):387-92.
149. de Smit M, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, van Winkelhoff AJ. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(5):R222-R.
150. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *Journal of periodontology*. 2009;80(4):535-40.
151. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;44(2):113-22.
152. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2007;13(3):134-7.
153. Norsk Revmatikerforbund [Available from: <https://www.revmatiker.no/>].